

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Bioética y ensayos clínicos en pacientes con retinopatía diabética proliferativa

Bioethics and clinical trials in patients with Proliferative Diabetic Retinopathy

Arianna Hernández Pérez^I, Oslay Mijail Tirado Martínez^{II}, María del Carmen Rivas Canino^{III}, Mayelín Sureda Martínez^{IV}, Catherine Hernández Cedeño^V

- I. Doctora en Medicina, Especialista de Segundo Grado en Oftalmología, Profesora Asistente. Instituto Cubano de Oftalmología Ramón Pando Ferrer, Servicio de Vítreo-Retina. Calle 76 entre 31 y 41. Marianao. La Habana. Cuba. CP 10600. uveitis@infomed.sld.cu
- II. Doctor en Medicina, Especialista de Primer Grado en Oftalmología y en Medicina General Integral, Profesor Instructor. Instituto Cubano de Oftalmología Ramón Pando Ferrer, Servicio de Cirugía Implanto-Refractiva. Calle 76 entre 31 y 41. Marianao. La Habana. Cuba. CP 10600.
- III. Doctora en Medicina, Especialista de Primer Grado en Oftalmología y en Medicina General Integral, Profesora Instructora. Instituto Cubano de Oftalmología Ramón Pando Ferrer, Servicio de Vítreo-Retina Calle 76 entre 31 y 41. Marianao. La Habana. CP10600. Cuba rivascanino@infomed.sld.cu
- IV. Doctora en Medicina, Especialista de Primer Grado en Oftalmología y en Medicina General Integral, Profesora Instructora. Instituto Cubano de Oftalmología Ramón Pando Ferrer, Servicio de Baja Visión. Calle 76 entre 31 y 41. Marianao. La Habana. Cuba. CP 10600.
- V. Doctora en Medicina, Especialista de Primer Grado en Oftalmología y en Medicina General Integral. Instituto Cubano de Oftalmología Ramón Pando Ferrer. Calle 76 entre 31 y 41. Marianao. La Habana. Cuba. CP 10600. catherinehc@infomed.sld.cu

RESUMEN

La Segunda Guerra Mundial y las atrocidades cometidas en investigaciones con los prisioneros en los campos de concentración nazis y japoneses, despertaron la conciencia por el desarrollo de los derechos humanos que se habían conquistado paulatinamente a lo largo de la historia. Por ello se conforman una serie de leyes, normas y declaraciones donde se tratan los aspectos bioéticos en los ensayos clínicos. Se debe prestar vital atención a la relación médico-paciente en el curso de las investigaciones y considerar la relación beneficio/riesgo cuando se va a experimentar en seres humanos. La retinopatía diabética proliferativa es una de las afecciones oftalmológicas que más ensayos ha suscitado. El objetivo de este trabajo consiste en analizar algunos aspectos éticos en la experimentación en pacientes con esta afección.

Palabras clave: ensayo clínico, diabetes mellitus/ terapia, ética médica.

ABSTRACT

The Second World War and the atrocities committed in research with prisoners in Japanese and Nazi concentration camps, awakened consciousness for the development of human rights that had gradually been conquered throughout history. That's why a series of laws, rules and statements that deal with bioethical aspects in clinical trials, were passed. Special attention must be given to the doctor-patient relationship during the research and consider the benefit/risk ratio when conducting experiments on human beings. Proliferative Diabetic Retinopathy is one of the ophthalmological disorders that has given rise to more trials. The research goal is to analyze some ethical aspects when experimenting on patients with this condition.

Keywords: clinical trial; diabetes mellitus/ therapy; medical ethics.

INTRODUCCIÓN

La medicina ha avanzado infinitamente más en el último siglo que en los cuarenta siglos precedentes. La capacidad de intervención en los procesos de salud y enfermedad de las personas tiene actualmente un calibre que era impensable hace cien años. Pero estas posibilidades de intervención tienen también sus lados oscuros que se producen porque la tecnología médica es capaz de introducirse en las esferas más esenciales del ser humano: aquellas que atañen a la cantidad y calidad de su vida, y al momento y forma de su muerte.

El desarrollo social y el bienestar humano reclaman un sostenido esfuerzo por desarrollar el conocimiento, la ciencia, la tecnología y ponerlos al servicio de las mayorías. Sin embargo, las evidencias indican que el desarrollo científico y tecnológico está lejos de satisfacer esa expectativa humanista. Una parte importante de la capacidad científica y tecnológica mundial responde a otros fines: generar enormes beneficios a los dueños del capital, impulsar la carrera armamentista, degradar el medio ambiente, contribuir a polarizar la riqueza y el poder. Se necesita de la ciencia y de la tecnología, pero acorde a principios éticos, políticos y sociales adecuados.¹

El profesional, el científico, el médico es un importante actor social de cuyos valores, preparación y destrezas depende en buena medida que la ciencia pueda ayudar a la felicidad humana.

El surgimiento de la bioética está vinculado estrechamente al avance científico- técnico alcanzado por la sociedad contemporánea en la segunda mitad del siglo XX. Su inicio como disciplina científica, tiene sus raíces en la situación política, económica y social del mundo emergido de la segunda conflagración bélica global y el decursar impetuoso de la Revolución Científico Técnica. Confluyeron en su surgimiento los cambios efectivos que tuvieron lugar en la sociedad como resultado del conocimiento científico y las tecnologías; circunstancias personales y preocupaciones científicas y ciudadanas relacionadas con la introducción de los resultados del desarrollo científico-tecnológico en la vida social y en la naturaleza.²

La Segunda Guerra Mundial y las atrocidades cometidas en investigación con los prisioneros en los campos de concentración nazis y japoneses, despertaron la conciencia por el desarrollo de los derechos humanos que se habían conquistado paulatinamente a lo largo de la historia.

El país protagonista de este proceso fue los Estados Unidos. “La bioética es un producto típico de la cultura norteamericana.”³ Ello se explica por el papel hegemónico que esta nación ha tenido en Occidente en todos los órdenes de la vida: económico, político, industrial, científico o tecnológico, etcétera, a partir del final de la Segunda Guerra Mundial. Otro motivo fundamental es que este país ha sido de los primeros que ha afrontado el problema que produce el pluralismo cuando un mismo hecho tiene que ser enjuiciado éticamente por varias personas con credos morales diferentes. Por ello, la bioética norteamericana es la respuesta al reto planteado por la convivencia en un mismo centro sanitario de médicos, enfermeras y pacientes con convicciones éticas absolutamente dispares.

Que la bioética como disciplina apenas tenga 25 años de existencia no quiere decir que antes no existiera ninguna clase de reflexión sobre este tipo de conflictos. La historia de la ética médica es tan antigua como la medicina misma. Pero es en el primer tercio de este siglo cuando aparecen las circunstancias que a la larga concluirán en lo que hoy se denomina bioética. Se trata de las doctrinas eugenésicas, esterilizadoras y eutanásicas que por aquellos años hacen furor en muchos países occidentales.⁴

Desde mediados del siglo XVIII, y como reacción a las ideas científicas modernas y, más tarde, al impacto social de la Revolución Industrial, surgieron una serie de re-evaluaciones éticas de la ciencia y la tecnología, y después, de la medicina. La idea central de estas re-evaluaciones es observar que, aunque la ciencia y la tecnología son formas poderosas de conocimiento muy atractivas para la sociedad, y que con frecuencia, a primera vista, parecen promover el progreso, en muchas ocasiones se hallan también íntimamente ligadas a efectos colaterales no deseados o a resultados de segundo o tercer orden que están lejos de ser beneficiosos.

La Bioética es una tarea interdisciplinar que ocupa a médicos, biólogos, filósofos, sociólogos y teólogos, con el objetivo de encontrar un lenguaje común para analizar los problemas y aplicar una metodología en el intento de delimitar el tipo de intervenciones que pueden admitirse sin alterar los perfiles de lo humano, siguiendo una pauta ética, y más exactamente una pauta racional, puesto que la misma es una ética racional.⁵

La ética médica, como manifestación particular de la ética, atiende los principios y normas de conducta que rigen entre los trabajadores de la salud. Se ocupa fundamentalmente de la relación médico-paciente, de los trabajadores de la salud entre sí, y de éstos con los familiares del paciente, aunque abarca también el error médico, el secreto profesional y la experimentación con humanos.

Mainetti en sus reflexiones sobre oftalmología considera a la oftalmología como una especialidad que ha conquistado gran poder en el triple sentido (poder “tecnocientífico”, “carismático” y “político”). Considera que la oftalmología actual tiene puntos ciegos morales en relación a los principios de beneficencia, no maleficencia, autonomía y justicia.⁶

La investigación en humanos es un campo de gran recelo dentro de la bioética. Se han establecido regulaciones éticas internacionales en el desarrollo de los ensayos clínicos.

Las buenas prácticas clínicas establecen que los pacientes que participan en investigaciones biomédicas deben dar su consentimiento de forma libre, voluntaria y sin coacción; una vez que hayan sido informados de los objetivos, beneficios y riesgos de éste, así como de las alternativas terapéuticas existentes. El investigador debe registrar y comunicar todos los sucesos adversos que aparecen en el curso de un ensayo clínico a los comités de revisión y ética y a las autoridades regulatorias responsables del control de los medicamentos. Se debe prestar vital atención a la relación médico-paciente en el curso de las investigaciones y considerar la relación beneficio/riesgo cuando se va a experimentar en seres humanos.

Los ensayos clínicos fueron primeramente descritos en el año 1025 D.C en El Canon de Medicina de Avicena.⁷ Se establecieron las reglas para el uso experimental y pruebas con drogas. Se escribió una guía precisa para la experimentación práctica en el proceso de

descubrimiento y prueba de la efectividad de drogas y sustancias con fines médicos. También estableció las siguientes reglas y principios que constituyen la base de los ensayos clínicos modernos:

1. Las drogas no deben contener ningún accidente de calidad.
2. Las drogas deben ser usadas en enfermedades aisladas, no compuestas.
3. Deben ser probadas con dos tipos diferentes de enfermedades porque en ocasiones una droga cura una enfermedad por cualidades esenciales y otras por sus cualidades accidentales.
4. La calidad de una droga debe corresponder con la severidad de la enfermedad.
5. El tiempo de acción debe ser observado, de modo tal que la esencia y el accidente no se confundan.
6. El efecto de la droga debe ser puesto de manifiesto en diferentes casos, porque de no repetirse puede ser un efecto accidental.
7. La experimentación debe ser realizada con el cuerpo humano, porque probar una droga en un león o un caballo puede no probar nada en relación a su efecto en el hombre.^{8,9}

Uno de los estudios más famosos, fue la demostración, por James Lind en 1747, que las frutas cítricas curaban el escorbuto.¹⁰

En la historia de la oftalmología se recoge que el primer ensayo clínico controlado se realizó entre 1971 y 1978, donde se reclutaron 1742 pacientes con retinopatía diabética a los que se les realizó fotocoagulación panretinal en un ojo y observación solamente en el ojo adelfo. Este estudio (Diabetic Retinopathy Study),¹¹ constituyó el inicio de una larga trayectoria en la investigación en esta especialidad y particularmente en vítreo-retina. En la medida que ha crecido la cifra de médicos dedicados a esta subespecialidad y ha surgido una revolución en cuanto a tecnología en los últimos seis años, ha aumentado también el ímpetu de conocer y de buscar alternativas de tratamiento para los pacientes.

El desarrollo de la industria farmacéutica ha acarreado una mayor expectativa de vida en pacientes con enfermedades crónicas como la diabetes mellitus, pero a la vez ha crecido el número de complicaciones derivadas de esta entidad y que repercuten negativamente en la

calidad de vida del individuo. Tal hecho presupone un nuevo reto para la ciencia en el campo de la investigación con el ensayo de nuevas drogas solas o como coadyuvantes de tratamientos ya probados, tema complejo y que genera grandes dilemas éticos en relación a la ejecución de experimentos en humanos, privacidad, confidencialidad, la evaluación del beneficio/riesgo y el consentimiento informado.

El bevacizumab (Avastin®) es un anticuerpo monoclonal completo que actúa sobre todas las isoformas del factor de crecimiento vascular endotelial tipo A humano (VEGF-A).¹² Fue aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) en el año 2004 para su aplicación intravenosa en el tratamiento del cáncer colorrectal, observándose además mejoría visual notable en los pacientes que concomitaba una neovascularización coroidea. Estudios recientes han demostrado su utilidad en la regresión de la neovascularización del iris, retina y del disco óptico.¹³⁻¹⁶ No ha sido aprobado aún su uso en oftalmología, pero se llevan a cabo en estos momentos ensayos clínicos donde se estudia su efecto sobre la neovascularización después de ser inyectado por vía intravítrea. Motivo por el cual, varios investigadores prueban su efecto combinado con la fotocoagulación con láser o previo a la cirugía en pacientes con retinopatía diabética proliferativa.

Es por ello que el objetivo del trabajo consiste en analizar algunos aspectos éticos en la experimentación en pacientes con retinopatía diabética proliferativa.

DESARROLLO

La bioética no es una nueva disciplina tecnocientífica ni una nueva ética de la vida. Va desde la deontología y ética médicas, centradas en problemas a menudo próximos a la filosofía de los derechos del hombre, a la ecoética o ética ambiental, centrada en la solidaridad antropocósmica y próxima a la filosofía de la naturaleza, atenta a las dimensiones ecoevolucionistas. Incluye los problemas de la tecnociencia biomédica, la ética, la deontología, cuestiones relativas a la manipulación (biotecnológica, ingeniería genética), la preservación de especies vegetales y animales, así como cuestiones relativas a la gestión de la biosfera.¹⁷

La bioética está estrechamente ligada a la profesión médica, desde su comienzo es parte indisoluble del actuar de los dedicados a este fin. Tiene sus raíces en el juramento hipocrático que devino después en otros juramentos, reglamentaciones y principios que establecen normas de conducta.

La experimentación en el hombre no es un suceso nuevo, desde la antigüedad hay indicios de los deseos reiterados por conocer el efecto terapéutico de los nuevos remedios.

El desarrollo científico-técnico alcanzado en las últimas décadas ha impactado de manera positiva en el proceso salud-enfermedad del hombre. A la par, se han generado nuevas contradicciones en su desarrollo.

Después de la Segunda Guerra Mundial se produce una revolución en la industria farmacéutica, que trajo avances en el tratamiento de enfermedades que hasta el momento no tenían solución.

La historia de la investigación en medicina cuenta con múltiples ejemplos de abusos perpetrados en los participantes en estudios.¹⁸ Durante 1700 y 1800 los investigadores experimentaban en sí mismos, la propia familia, o los vecinos, en consonancia con la ética comunitaria. En 1935, con el descubrimiento de las sulfas se empieza a utilizar a grupos de pacientes haciendo comparaciones (grupo control). Durante 1941 a 1945 se hicieron investigaciones financiadas por el gobierno de Estados Unidos de América del Norte para beneficiar a los soldados en el frente. Se obviaron los derechos de los pacientes en investigaciones de malaria, disentería e influenza. Se hizo, por ejemplo, un estudio sobre disentería en niños huérfanos de 13 a 17 años de edad, a quienes se les inocularon gérmenes por vías parenterales a dosis reconocidas por los propios investigadores como altas. Bajo el principio de la mayor felicidad para el mayor número de personas se justificó esta forma de proceder. Es decir, si durante la guerra unos se enfrentaban a las balas en el campo de batalla, otros deberían de enfrentarse a las inyecciones y poner a prueba una vacuna.¹⁸

Algunos estudios realizados en estas condiciones fueron:

1. No dar penicilina a personas con infecciones por estreptococo, con la finalidad de probar otras opciones para prevenir complicaciones reumáticas. Los hombres participantes del estudio ignoraban que habían sido expuestos al contagio, veinticinco de ellos enfermaron.
2. Dar virus vivos de hepatitis a personas con retraso mental en un asilo.
3. Inyectar células cancerosas vivas a ancianos para ver la respuesta inmunológica.

Un ejemplo destacado de violaciones éticas ocurrió en 1935, en el poblado de Tuskegee, Alabama. Se observó la historia natural de la sífilis, en 400 individuos de raza negra que se dejaron sin tratamiento a pesar de que ya existían antimicrobianos mercuriales.¹⁹ Lo más grave es que el estudio se continuó sin modificación por decenios a pesar de que ya se contaba con la penicilina desde la década de 1940.²⁰

Otro ejemplo fue la aceptación pública del gobierno de Estados Unidos de América, en 1994, de su responsabilidad en los experimentos con inyecciones de materiales radiactivos a personas que no sabían lo que estaban recibiendo, así como la liberación de radiación a la atmósfera, o la radiación directa a los testículos de prisioneros.¹⁹

Esos abusos y otros accidentes tales como la epidemia de focomelia atribuida al uso de la talidomida en mujeres embarazadas de Europa y otras regiones a principios de 1960, comenzó a generar preocupación por la seguridad de los medicamentos y condujo a que se establecieran regulaciones éticas internacionales y se tomaran medidas con respecto al uso adecuado de los fármacos sujetos a evaluación. Desde el punto de vista bioético era inminente considerar la relación beneficio/riesgo a la hora de experimentar en seres humanos.

Desde la época de Hipócrates, ya se reflejaba en su Juramento las cuestiones relacionadas con la ética y la experimentación: “Estableceré el régimen de los enfermos de la manera que les sea más provechosa según mis facultades y a mi entender, evitando todo mal y toda injusticia. No accederé a pretensiones que busquen la administración de venenos, ni sugeriré a nadie cosa semejante [...]”²¹

La evolución de la sociedad ha determinado relaciones éticas diferentes que han otorgado al paciente la posibilidad de decidir lo que le conviene y lo que desea de la vida. Se han postulados principios, en la bioética, en los que pacientes y médicos se asocian en busca de la mejor decisión.

Son importantes en el análisis de la ética médica, el Juramento de Fidelidad Profesional adoptado por la Asamblea General de la Asociación Médica Mundial establecido en Ginebra (1948) y enmendado por la XXII Asamblea Médica Mundial en Sydney (1968), así como el Código de Ética Médica adoptado por la III Asamblea General de la Asociación Médica Mundial en Londres (1949) y enmendado por la XXII Asamblea Médica Mundial de Sydney (1968) y la XXXV Asamblea Médica Mundial de Venecia (1983). En todos estos documentos se expresan los deberes de consagración médica, las características que deben primar en el ejercicio de la profesión, así como las conductas censurables por ser antiéticas.²²

En 1947 el *Código de Nuremberg*, basado en las revelaciones de las prácticas de ensayos clínicos nazis en las que se cometieron horribles crímenes, estableció el inicio de una nueva ética que exigía el consentimiento voluntario del sujeto humano y la obligatoriedad de prerequisites científicos para realizar los citados ensayos.²²

Posteriormente, en junio de 1964 la *Primera Declaración de Helsinki*, elaborada por la Asociación Médica Mundial recogía las recomendaciones del *Código de Nuremberg*; mientras que la *Segunda Declaración de Helsinki* (octubre de 1975) anunciaba nuevos cambios.²²

La *Segunda Declaración de Helsinki* significó una ruptura con lo anteriormente establecido en la ética de las investigaciones biomédicas. Se estableció una distinción clara entre “una investigación con fines esencialmente de diagnóstico o terapéutica respecto al paciente” y “una investigación cuyo objeto esencial es puramente científico y sin finalidad diagnóstica o terapéutica respecto al paciente.” En cuanto a la protección de las personas se plantearon tres aspectos que mostraban un avance significativo en la esfera de los ensayos clínicos. Se indicaba que “los intereses del sujeto deben siempre pasar delante de los de la ciencia y

la sociedad”; se establecía el consentimiento libre y claro del sujeto con plenas facultades físicas y psíquicas y que en caso de “una situación de dependencia” como la incapacidad legal de un menor o física (enfermos mentales) se debía tener en cuenta precauciones especiales; además la ética pasaba a un primer plano, pues todo proyecto de experimentación debía definirse explícitamente en un protocolo sometido a dictamen por un comité independiente, y comprendía un capítulo que planteara las consideraciones éticas previstas en el estudio y que justificara las razones por las cuales iba a realizarse en sujetos humanos.²³

Poco después, en 1981 se elabora por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y el Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas, la *Declaración de Manila* que subrayaba el carácter estrictamente ético de los ensayos clínicos. Se planteaba: “el consentimiento claro constituye una salvaguarda imperfecta para el sujeto, y en todos los casos deberá completarse con un examen ético independiente de los proyectos de investigación.” Se precisaba que ciertos individuos (niños, disminuidos mentales y personas totalmente ignorantes de los conceptos médicos modernos) eran declarados incapacitados para dar su consentimiento. Se condenaban las diversas estrategias de los investigadores para hallar en los países del Tercer Mundo personas que les sirvieran de campo de experimentación; exigiéndose la formación de los Comités de Revisión y Ética, formados por profesionales no vinculados con los investigadores del proyecto ni con su institución, quienes estaban encargados de regular deontológicamente las premisas del ensayo y velar por los derechos y problemas de los sujetos que intervenían en estos estudios.²³

El *Informe Belmont*, elaborado por National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical Behavioral Research, nombrada por el Congreso de Estados Unidos de América, culminó sus trabajos en 1978. Es en este texto donde por primera vez se integran en un sistema los principios de beneficencia, autonomía y justicia, los cuales quedaban complementados con los procedimientos para hacerlos efectivos: ponderación del riesgo-beneficio, consentimiento informado y selección equitativa de las muestras de personas sometidas a investigación.²⁴ Gracia¹⁷ añadió otro principio a estos tres, el de no maleficencia; al definir como maleficiente la realización de un ensayo clínico que no tenga

validez científica ya sea porque la hipótesis o el diseño no sean justificables, o porque no sean metodológicamente correctos.

La ley *Huriet* (1988-1989) no fue aceptada por el código civil francés porque abre una brecha para el comercio del cuerpo humano (venta de sangre, de células, de órganos, de "funciones"); al expresar en uno de sus artículos: "En medicina, el cuerpo humano se contempla, además, como un objeto parcelizado [...] la reivindicación de cada sujeto a la libertad individual absoluta se traduce, para algunos, en el derecho de todo ser humano a disponer de su cuerpo."²⁵

Como se explica en la *Guía de Buena Práctica Clínica* de la Conferencia Internacional de Armonización²⁶, un ensayo debe ser iniciado y continuado sólo si los beneficios previstos justifican los riesgos. Los derechos, seguridad y bienestar de los sujetos que participan en el ensayo son los aspectos más importantes que se deben tener en cuenta y deben prevalecer sobre los intereses de la ciencia y la sociedad. La forma de obtener el consentimiento del paciente y las obligaciones de los Comités Institucionales de Revisión han sido detalladamente descritas por la FDA. El respeto por las personas requiere que los sujetos, en el grado de sus capacidades y nivel intelectual:

- a) puedan comprender la información que contiene el consentimiento informado;
- b) tengan tiempo suficiente para analizar la comunicación escrita, considerarla o cuestionarla;
- c) y puedan conocer detalladamente qué procedimientos de investigación serán utilizados con él durante el ensayo, sus beneficios y riesgos, la existencia de otros procedimientos y terapias alternativas en caso de que existieran.

El investigador debe cerciorarse que los sujetos han comprendido y asimilado correctamente esa información. Otro aspecto ético de importancia radica en la obligación que tiene el investigador de registrar y comunicar todos los sucesos adversos que se observan en el curso de un ensayo clínico a los comités de revisión y ética y a las autoridades regulatorias responsables del control y registro de los medicamentos. El

objetivo de esta medida es asegurar una adecuada valoración de la seguridad que ofrece el nuevo fármaco y a la vez lograr que los pacientes incluidos en la investigación no se hallen sometidos a riesgos mayores que los previstos inicialmente.

A finales de la década de 1970, la OMS y el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) evaluaron las circunstancias especiales en que fueron emitidos el *Código de Nuremberg* y la *Declaración de Helsinki*, por lo que en 1982 fue publicada la Propuesta de Normas Éticas Internacionales para las Investigaciones Biomédicas en Sujetos Humanos. Fueron aprobadas definitivamente y ratificadas, en 1993, por el Comité Ejecutivo del CIOMS.²⁴

El desarrollo acelerado de las industrias médico-farmacéuticas y biotecnológicas en el mundo en los últimos 20 años, unido a la introducción de novedosas tecnologías de producción y al desarrollo de regulaciones para el registro de medicamentos cada día más exigentes, favoreció la aparición de las Organizaciones de Investigación por Contrato (*Contract Research Organizations*, CROs) en los años 70.²⁷

Las CROs participan de forma parcial o completa en una, varias o todas las etapas de evaluación clínica del nuevo producto que va ser registrado y comercializado. Cuba ha sido el único país de la región que ha adoptado la tendencia a utilizar de forma estable una CRO, al crear en 1991 el Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos (CENCEC), institución que actualmente asume la evaluación clínica de numerosos fármacos, equipos médicos y biomateriales producidos en el país.

Parece lógico entonces, plantear la condición que debe ser cumplida para que una investigación clínica se considere ética. Esta se refiere a la duda razonable en la relación beneficio/riesgo, a tener en cuenta en cada uno de los tratamientos evaluados; de igual forma se deberá tener presente la existencia de una serie de bases legales y éticas, así como el consentimiento informado del paciente que se somete al ensayo.

Existen en la actualidad varias definiciones del consentimiento informado, una de las más aceptadas en investigación, señala que el consentimiento informado es un contrato médico-jurídico en el que mediante un proceso de información- comunicación, el sujeto de

investigación recibe la información integral de su problema, por su autonomía lo acepta o lo rechaza, sin vicios de consentimiento para su validación y tomando en cuenta el beneficio/riesgo.^{28, 29}

En la investigación deben considerarse cinco principios éticos fundamentales:

1. El respeto por la persona que es condición primordial.
2. Balance entre los beneficios y riesgos, donde los primeros deben siempre superar a los segundos.
3. Justicia y equidad, que no sólo se refiere a la proporcionada a los sujetos de investigación en cuanto a la asignación a grupos o acceso a los recursos, sino en general a toda la población en la misma situación.
4. Todo ser humano tiene iguales derechos: el derecho a la vida y a suplir las necesidades llamadas elementales. El derecho a la vida es independiente de sus cualidades psicológicas, intelectuales, sociales, religiosas, políticas o económicas.
5. Ningún ser humano tiene derecho a hacer daño. Hipócrates 400 años antes de Cristo enseñó como fundamento de la medicina: "*Primum non nocere*" (Primero no hacer daño).²⁸

Lo antes señalado debe tomarse en cuenta al hacer el diseño de la investigación y recordar que en términos generales no se justifica hacer un mal para lograr un bien; mucho menos bajo el principio de "sacrificar a unos pocos con el objetivo de beneficiar a muchos."

La relación médico-paciente contemporánea también es un pilar importante a destacar en las investigaciones, con el establecimiento de microparadigmas terapéuticos con los extremos riesgos-beneficios, que debe ser minuciosamente estudiado antes de someter a un individuo a cualquier proceder.

El paciente no debe usarse como mercancía. La revolución científico-técnica ha conducido a la aparición en muchas personas, políticos y tecnócratas, de concepciones equivocadas y falsas ilusiones, y así como al sentido mercantilista de la salud y de la experimentación en humanos, violando todos estos principios y normas centenarios y olvidando al hombre como ser social.

Años atrás la mayor parte de las investigaciones biomédicas se realizaban en las naciones desarrolladas, por ser éstas las que cuentan con los medios económicos y tecnológicos necesarios. Esta situación ha ido cambiando y actualmente varios de estos países acuden a los países en vías de desarrollo para llevar a cabo este tipo de estudios, por ser menos costosos, porque existen mayores facilidades para eludir las regulaciones éticas de los países desarrollados,³⁰ algunos problemas de salud son propios de ciertas regiones del mundo y para estudiarlos, a veces, es necesario acudir al medio característico de los países en vías de desarrollo.³¹

Los profesionales implicados en la investigación clínica tienen la responsabilidad de garantizar que la investigación tenga un valor potencial considerable y que se efectúe éticamente. La investigación debe planearse cuidadosamente de manera que tenga una alta probabilidad de arrojar resultados útiles; se minimicen los riesgos que correrán los pacientes y la relación entre beneficio y riesgo sea lo suficientemente alta como para justificar el esfuerzo de la investigación. Los beneficios y riesgos de la investigación deben distribuirse imparcialmente y se debe tener especial precaución para evitar la explotación de poblaciones vulnerables.³²

Toda investigación clínica que se proponga debe someterse a una revisión para su autorización con el fin de garantizar que las tareas a llevar a cabo, sean razonables y que los participantes estén adecuadamente protegidos.

Las terapias innovadoras incluyen el uso de dosis no convencionales de medicamentos establecidos, aplicaciones jamás usadas de procedimientos conocidos y el empleo de fármacos no aprobados en nuevos tratamientos. Su propósito primario es beneficiar al paciente individual, pero es imprescindible evaluar los riesgos de la innovación, los resultados probables de no usar una terapia estándar y determinar si la innovación es lo que mejor conviene al paciente. El consentimiento informado es particularmente importante; los pacientes deben entender que la terapia no es el tratamiento estándar.³³

Solicitar el consentimiento de las personas a incluir en una investigación es un proceso formal que consiste en elaborar una comunicación escrita donde se les explica a los individuos de manera detallada los objetivos de la investigación y cuál es su participación.

La principal responsabilidad de los investigadores con los sujetos, es tener claros los objetivos del estudio y utilizar un diseño apropiado que permita responder a las interrogantes científicas que motivaron la realización de la investigación. No es ético solicitar a un individuo que participe en una investigación diseñada deficientemente, cuyos resultados no van a aportar nuevos elementos al conocimiento científico y por ende al bien de la sociedad. Se relaciona directamente con este aspecto, la experiencia y formación académica de los investigadores, lo que lamentablemente en muchas ocasiones no es tenido en cuenta por las autoridades encargadas de aprobar la realización del estudio. Por otro lado, hay que tomar en consideración que los sujetos participantes, aunque les sea solicitado su acuerdo de participación, dependen de la información que se les brinda, para conocer si esta investigación ha sido bien diseñada y si el investigador es lo suficientemente competente para realizarla. En todos los casos, prácticamente sin excepciones, es el propio investigador el que brinda esta información a los individuos.

Se calcula que 180 millones de personas en todo el mundo sufren una discapacidad visual. De ellas, entre 40 y 45 millones de personas son ciegas. Se estima que, debido al crecimiento demográfico y al envejecimiento, estas cifras se habrán duplicado para el año 2020; a consecuencia de ello, esta colosal tragedia humana adquirirá tintes aún más dramáticos, se estancará el desarrollo y se conculcará un derecho humano fundamental.³⁴

La pérdida de visión causa enormes sufrimientos humanos para el individuo afectado y para su familia. Asimismo representa un problema de salud pública, económico y social, en especial en los países en vías de desarrollo donde viven nueve de cada diez ciegos del mundo.³⁵

Los costos que suponen la educación, la rehabilitación y la pérdida de productividad por causa de la ceguera tienen importantes repercusiones en las personas, las familias, las comunidades y las naciones, en particular en las zonas más pobres del mundo.

La diabetes mellitus es una enfermedad crónica considerada como problema social de salud. La retinopatía diabética es la complicación microvascular más común (50 %), que puede presentarse en todos los tipos de diabetes mellitus y constituye la primera causa de ceguera en personas entre 20 y 74 años de edad.³⁶

La neovascularización retinal representa un importante factor de riesgo en el desarrollo de la pérdida visual severa en pacientes con diabetes. La fotocoagulación panretinal puede prevenir en un 50 % a 60 % dicha pérdida visual.¹¹ Lo cual fue demostrado a través de ensayos clínicos como el DRS ya referido anteriormente y otros como el *Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)*³⁷ que comparó el tratamiento intensivo con insulina contra el tratamiento convencional en la reducción de las cifras de glucemia en 1441 pacientes; lo mismo se evaluó en el *Estudio de Kumamoto*,³⁷ investigación de 6 años de duración realizado a 110 japoneses obesos con DM tipo 2; en el *United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS)*³⁸ se reclutaron 5102 personas con diabetes mellitus tipo 2 y se evaluó la terapia con insulina anteriormente señalada además del tratamiento con un Inhibidor de la Enzima Convertidora de Angiotensina (IECA) como el captopril o de un beta-bloqueante (atenolol) en los pacientes hipertensos. El *Veterans Affaire Cooperative Study*³⁹ es un estudio en varones obesos con resistencia moderada a la insulina y con seguimiento de 27 meses, cuyos resultados difirieron de los anteriores por la observación de 35 complicaciones cardiovasculares severas en el grupo de tratamiento intensivo y 26 en los tratados convencionalmente. Cabe entonces reflexionar aquí, si se cumplen los principios éticos y si se evaluó estrictamente el binomio riesgo/beneficio en este último caso, donde se observó un número significativo de complicaciones serias.

El *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (1980-1989) estudió 3711 pacientes con retinopatía diabética no proliferativa o la proliferativa temprana a los que se le realizó fotocoagulación panretinal en un ojo versus tratamiento diferido en ojo adelfo (control) y se dejó evolucionar hasta alcanzar las características de alto riesgo, demostrándose la efectividad insuperable del tratamiento con láser en estos pacientes. Gracias a este estudio, hoy se puede detener la progresión de la retinopatía diabética usando la fotocoagulación

panretinal en los pacientes. ¿Pero a qué precio? ¿Cuántos pacientes del ETDRS siguieron la evolución natural de la enfermedad en el ojo control hasta terminar con ceguera monocular?

La isquemia retinal constituye un estímulo para la formación de vasos nuevos, regulado por el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF).⁴⁰ Proceso que puede ser inhibido con el uso de antiangiogénicos.⁴¹

Una sustancial regresión de los neovasos puede tomar varias semanas después de completada la fotocoagulación y en más de un tercio de los casos los neovasos continúan creciendo a pesar del tratamiento inicial con láser. En estos casos la hemorragia vítrea puede inducir una pérdida visual. El edema macular diabético puede aumentar después de la fotocoagulación panretinal y causar disminución transitoria o permanente de la agudeza visual.⁴²

Estas limitaciones han motivado la búsqueda de un tratamiento suplementario con más rápida acción para reducir el riesgo de daño permanente, combinando el bevacizumab con el láser o usando la droga previo a la cirugía para facilitar la misma, reducir el sangramiento y garantizar mejor pronóstico, así como se ha empleado en la reducción del edema macular diabético y en la regresión de neovasos iridianos en el glaucoma neovascular.

Hay fármacos antiangiogénicos aprobados por la FDA como el ranibizumab (Lucentis), cuya monodosis tiene un elevado costo que supera los 1500 dólares y además su uso en la Degeneración Macular Asociada a la Edad húmeda conlleva a múltiples inyecciones lo que resulta incosteable para la mayoría de los pacientes.

El bevacizumab es más económico, con un precio de alrededor de 500 dólares, proporcionando múltiples dosis y el costo de una inyección no sobrepasa los 50 dólares.⁴³ Sin embargo este fármaco y su formulación no están aprobados para uso oftalmológico,⁴⁴ pero desde hace más de 5 años comenzó a utilizarse “off label”. Los excelentes resultados terapéuticos, su eficacia, seguridad, los escasos efectos adversos y el bajo costo por dosis ha hecho se halla generalizado a escala mundial en los últimos años.

El uso “off label” del bevacizumab intravítreo ha colocado esta terapéutica en una situación particular y única: resultando tan popular como controversial. Desde el punto de vista ético-legal esta práctica representa un balance entre regulaciones médicas establecidas y autoridad médica para realizar una prescripción donde existe un consenso mayoritario acerca de su beneficio en los pacientes. ¿Por qué esta práctica no se considera ilegal para otros medicamentos no aprobados⁴⁴ como: acetónido de triamcinolona intravítreo, factor activador del plasminógeno en cirugía macular, vancomicina y lidocaína intracameral? ¿Por qué existe tal resistencia al uso de esta práctica y es tan discutida? ¿Cómo es que hay tantos adeptos a un tratamiento “ilegal” como este? ¿No estará mediada la resistencia a su aprobación por intereses económicos? ¿Por qué si existen estudios serios sobre su uso en diferentes causas de neovascularización no se ha validado su aprobación oficial? Son elementos que indudablemente indican un mercantilismo desmedido en el manejo de la salud a nivel mundial.

Ante estos conflictos éticos, resulta imprescindible y obligatorio informar adecuadamente al paciente antes de sugerir una opción terapéutica para su enfermedad y obtener su consentimiento. El enfermo debe conocer la naturaleza de la enfermedad, su severidad, pronóstico y posibilidades reales de solución en su caso.

A pesar de la nobleza y beneficio potencial para las poblaciones que entraña el desarrollo de investigaciones tanto en pacientes como en sujetos sanos no se debe despreciar los elementos que conducen a riesgos para los sujetos participantes y un beneficio individual a veces muy pequeño. Por estas razones es responsabilidad tanto de los investigadores participantes como de las autoridades que aprueban y financian estos estudios garantizar que el riesgo sea minimizado y los beneficios potenciales maximizados. Los cambios en la relación médico-paciente, la mayor especialización y las nuevas posibilidades de tecnologías médicas conducen a reflexionar sobre las consecuencias y los efectos a largo alcance desde el punto de vista ético, económico, demográfico, psicológico y jurídico.

La peligrosa ironía de todo esto es que así como está demostrado que los progresos de la ciencia y la técnica, si no son controlados racionalmente por el hombre pueden llegar a destruir el planeta, también los progresos de la tecnología diagnóstica y terapéutica, si no son utilizados racionalmente por los médicos, pueden llegar a destruir la esencia humana milenaria de la medicina y su ética humanista transformándola, de una profesión, en un oficio impersonal y deshumanizado, donde un técnico calificado se dedique a la reparación de averías orgánicas.

Para enfrentar estos dilemas ha sido necesario enriquecer los principios de la bioética, adicionándoles, a su vez, principios secundarios, reglas y hasta nuevos enfoques para estimular la reflexión antes de tomar decisiones que implican conductas médicas. Vázquez⁴⁵ propone cuatro principios normativos: Autonomía, dignidad, igualdad e información, con ellos pretende dar respuesta a las siguientes preguntas: “¿quién debe decidir (el enfermo, el médico, los familiares, el investigador)?; ¿qué daño y qué beneficio se puede (o debe) causar al paciente?; ¿cómo debe tratarse a un enfermo, en relación a los demás?; y ¿qué se debe decir y a quién?” Propone, a su vez, como principios secundarios los de: El paternalismo justificado, el utilitarismo restringido, y el trato diferenciado. En opinión de este autor, no es suficiente plantear principios primarios y secundarios para resolver problemas éticos de casos particulares, sino que, cuando aún no hay un consenso, para ellos es necesario contar con reglas coherentes para su solución. Es a partir de estos tres niveles: de principios normativos, principios secundarios y las reglas aplicables a cada caso, que los Comités de Ética de las instituciones de salud deberán dirigir su reflexión para discernir bajo cinco condiciones al abordar cada problema:

1. Las decisiones deben ser orientadas hacia la pluralidad.
2. Ser objetivas en cuanto a la satisfacción de necesidades básicas.
3. Asumir que su valor es de primera intención.
4. Distinguir entre principios primarios y secundarios, dando relevancia a los primeros.
5. La necesidad de transitar de los principios a las reglas para la resolución de los problemas.

Se está lejos de poder discernir sabiamente, con sentido ético, ante los conflictos inéditos de la medicina del siglo XXI, para pensar que cumplir con el juramento de Hipócrates es suficiente para *prosperar en la vida y profesión, y ser honrados en tiempos venideros*, como vaticinaba este ilustre protomédico a quienes se comprometían a respetar sus cláusulas, pero intentarlo es la tarea diaria.

CONCLUSIONES

En el ejercicio de la medicina la mayoría de los procedimientos diagnósticos, terapéuticos y profilácticos involucran riesgos, esto se aplica especialmente a la investigación biomédica.

En el diseño y conducción de los ensayos clínicos deben respetarse estrictamente los principios éticos, mantener una adecuada relación médico-paciente valorando la relación beneficio/riesgo y la toma de decisiones mutuas a través del consentimiento informado.

Las opciones terapéuticas actuales de la retinopatía diabética proliferativa han mejorado el pronóstico de la enfermedad y a la vez, han suscitado un conflicto ético mediado por factores económico-sociales. Corresponde al oftalmólogo minimizar dicho conflicto sobre la base de concepciones éticas y científicas acertadas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Núñez J, Macías ME (compiladores). Reflexiones sobre Ciencia, Tecnología y Sociedad. La Habana: ECIMED; 2008.
2. Delgado CJ. Bioética y Medio Ambiente. La Habana; 2005.
3. Gracia D. La bioética: una nueva disciplina académica. *Jano* 1987; 78:69-74.
4. Ambroselli C. *Que sais-je? L'éthique médicale*. París, Francia: PUF; 1988.
5. Velasco M, Cano F. *Bioética*. México: Editorial Piensa; 1998.
6. Mainetti JA. *Oftalmoética*. 2006. [Citado 2011 Feb 10]. Disponible en: <http://www.bioética.org>.
7. Huff TE. *The Rise of Early Modern Science: Islam, China and the West*. Cambridge University Press; 2003.
8. Tschanz DW. Arab Roots of European Medicine. *Heart Views*. 2003; 4(2):1.

9. Craig D, Daly WJ. Clinical pharmacology in the Middle Ages: Principles that presage the 21st century. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2000;67(5):2.
10. Lind J. A Treatise of the Scurvy. 2001. [Citado 2011 Ene 17]. Disponible en: [http://www.bruzelius.info/Nautica/Medicine/Lind\(1753\).html](http://www.bruzelius.info/Nautica/Medicine/Lind(1753).html).
11. Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation treatment of proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmology*. 1981; 88:583-600.
12. Shahr J, Avery RL, Heilweil G, Barak A, Zemel E, Lewis GP, et al. Electrophysiologic and retinal penetration studies following intravitreal injection of bevacizumab. *Retina*. 2006; 26:262-9.
13. Avery RL. Regression of retinal and iris neovascularization after intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment. *Retina*. 2006;26:352-4.
14. Shin YW, Lee YJ, Lee BR, Cho HY. Effects of an Intravitreal Bevacizumab Injection Combined With Panretinal Photocoagulation on High-Risk Proliferative Diabetic Retinopathy. *Korean Journal of Ophthalmology* 2009; 23:266-72.
15. Mirshahi A, Roohipoor R, Lashay A, Mohammadi SF, Abdoollahi A, Faghihi H. Bevacizumab-augmented retinal laser photocoagulation in proliferative diabetic retinopathy: A randomized double-masked clinical trial. *European Journal of Ophthalmology*. 2008; 18(2):263-9.
16. Mason JO, Nixon PA, White MF. Intravitreal injection of bevacizumab (Avastin) as adjunctive treatment of proliferative diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol*. 2006; 142(4):685-8.
17. Gracia D. *Fundamentos de Bioética*. Madrid, España: Eudema; 1989.
18. Luna F. *Ensayos de bioética, reflexiones desde el sur*. México: Distribuciones Fontamara; 2001.
19. Garduño-Espinosa A, Heshiki-Nakandakari L. *Ética de la investigación*. En: Garduño-Espinosa A, editor. *Temas de pediatría, bioética*. Primera edición. México: Asociación Mexicana de Pediatría/McGraw-Hill-Interamericana; 2001. p. 143-8.
20. Streiner DL, Norman GR. *Ethics*. En: *PDQ Epidemiology*. 2da edición. St. Louis, USA: Mosby; 1996. p. 135-47.
21. Sass HM. *La Bioética: Fundamentos filosóficos y aplicación*. Washington, DC: OPS-OMS; 1990. p. 18-24.

22. Galende I. Problemas éticos de la utilización de seres humanos en investigación biomédica. Consecuencias sobre prescripción de medicamentos. *Med Clin (Barc)*. 1993; 101(20):2.
23. Edelman B. Experimentación en el hombre: una ley sacrificial. *Mundo Cient*. 1991; 12(130):1042-54.
24. Orta D, Pascual MA. Bioética desde una perspectiva cubana. La investigación clínica en seres humanos en Cuba. La Habana: Centro «Félix Varela»; 1997. p. 79-86.
25. Diamond GA, Denton TA. Alternative perspectives on the based foundations of medical technology assessment. *Ann Intern Med*. 1993;118:455-64.
26. Alami M. Guía ICH tripartita y armonizada para la buena práctica clínica (BPC). *Medicamento*. 1997;(2):7-27.
27. Rudy LJ. The CRO of the future. *Scrip Magazine*; 1996.
28. Mendoza RMA, Nava ZN, Escalante PMA. Aspectos éticos y legales del consentimiento informado en la práctica e investigación médica. *Gac Med Mex*. 2003; 139:184-7.
29. Cortés GG. El consentimiento informado en la investigación clínica. En: Hernández JL, editor. *Ética en la investigación biomédica*. México: El Manual Moderno; 1999. p. 29-34.
30. Veatch R. *Cross cultural perspectives in medical ethics: readings*. Boston: Jones and Bartlett Publishers; 1989. p. 196-8.
31. Shannon T, DiGiacomo J. *An introduction to Bioethics*. Nueva York: Paulist Press; 1979. p. 105-10.
32. American College of Physicians. Cognitively impaired subjects. *Ann Intern Med*. 1989; 111:843-8.
33. Levine RJ. *Ethics and regulation of clinical research*. 2nd ed. Baltimore: Urban and Schwarzenberg; 1986.
34. Programa de Prevención de la Ceguera. Argentina [Seriada en línea]. 2005. [Citado 2011 Ene 17]. Disponible en: <http://www.minsa.gob.pe/portal/03EstrategiasNacionales/06ESNNoTransmisibles/Archivos/ProgPrevencionCeguera.pdf>
35. Landín M, Romero RE. La ceguera y baja visión en el mundo: ¿un problema médico o social? *Rev Hum Med*. 2006;6(17):3.
36. Kempen JH, O'Colmain BJ, Leske MC. The prevalence of diabetic retinopathy among adults in the United States. *Arch Ophthalmol*. 2004;122:552-63.

37. The Diabetic Control and Complications Trial Research Group. Progression of retinopathy with intensive versus conventional treatment in the Diabetes Control and Complications Trial. *Ophthalmology* 1995;102:647-61.
38. Resultados del UKPDS. Grupo Diabetes SAMFyC [Seriada en línea]. 1998. [Citado 2011 Ene 24]. Disponible en: <http://www.cica.es/~samfyc/ukpds.htm>
39. Emanuele N. Ethnicity, race and baseline retinopathy correlates in the Veterans Affairs Diabetes Trial. *Diabetes Care* 2005; 28(8):1954-8. Disponible en: <http://care.diabetesjournals.org/cgi/content/full/28/8/1954> Consultado Diciembre 12, 2010.
40. Carmeliet P. Mechanisms of angiogenesis and arteriogenesis. *Nat Med*. 2000;6:389-95.
41. Gunther JB, Altaweel MM. Bevacizumab (Avastin) for the Treatment of Ocular Disease. *Surv Ophthalmol*. 2009; 54:372-400.
42. Shimura M, Yasuda K, Nakazawa T, Kano T, Ohta S, Tamai M. Quantifying alterations of macular thickness before and after panretinal photocoagulation in patients with severe diabetic retinopathy and good vision. *Ophthalmology*. 2003; 110:2386-94.
43. Kroll P, Meyer CH. Which treatment is best for which AMD patient?. *Br J Ophthalmol*. 2006;90:128-30.
44. Jansen RM, Gouws C. Clinical, legal and ethical implications of the intra-ocular (off-label) use of bevacizumab (avastin)--a South African perspective. *S Afr Med J*. 2009;99(6):446-9.
45. Vázquez R. Del aborto a la clonación. Principios de una bioética liberal. México: Fondo de Cultura Económica; 2004.

Recibido: 7/03/2011

Aprobado: 28/09/2012

Arianna Hernández Pérez. Doctora en Medicina, Especialista de Segundo Grado en Oftalmología, Profesora Asistente. Instituto Cubano de Oftalmología Ramón Pando Ferrer, Servicio de Vítreo-Retina. Calle 76 entre 31 y 41. Marianao. La Habana. Cuba. CP 10600. uveitis@infomed.sld.cu