

Bioética e investigación en un mundo globalizado, ¿es aplicable por igual en todos los países? Parte II

Bioethics and research in a globalized world, is it equally applicable in all countries? Part II

Dr. Juan Marques¹ MTSVC, FACC, FESC

¹ Maestría en Medicina Farmacéutica, Sección de Cardiología Experimental, Instituto de Medicina Tropical, Universidad Central de Venezuela. Caracas-RB de Venezuela.

El concepto de globalización ha tenido que enfrentarse con las realidades culturales de cada región del mundo y más aún con la realidad socio-económica de los diferentes países. Es por eso que aun cuando la idea de un concepto bioético global en el área de investigación, luce en principio adecuado, amerita un análisis detallado de las situaciones que pueden enfrentarse al momento de su aplicación en los países en vías de desarrollo. En la primera parte de este artículo fueron analizados los puntos que deben ser tomados en cuenta con respecto a diferencias culturales y socio-económicas en los países en desarrollo ⁽¹⁾. En esta segunda parte analizaremos los puntos prácticos sobre la aplicación de protocolos internacionales en los países en vías

de desarrollo. Siempre es importante resaltar la importancia que tiene la investigación para los países en desarrollo, lo sugerido en este artículo solo intenta llamar la atención sobre puntos que aumentarían la utilidad de los mismos.

Provisiones de atención para cuadros relacionados y no relacionados con los ensayos

Circunstancias cambiantes pueden influir sobre lo que se considera éticamente aceptable. El uso de “mosquiteros” (redes o mallas) tratadas con insecticida, que no se aplicaba como parte del tratamiento de la malaria, ahora se acepta como atención de rutina; por lo tanto, también se debería usar como atención de rutina en un ensayo en malaria. Si el gobierno no las suministrara ¿debería hacerlo el promotor de la investigación? En ensayos de intervención sobre VIH, la provisión de tratamientos antirretrovirales que deberían ser suministrados por los proveedores locales de atención sanitaria podría resultar especialmente problemática ⁽²⁾. En general está claro que los investigadores deben proporcionar atención para el cuadro sometido a estudio, pero está menos claro durante cuánto tiempo.

Cuando en un participante de un ensayo clínico

CORRESPONDENCIA

Dr. Juan Marques
Cardiología Experimental, Instituto de Medicina Tropical,
Universidad Central de Venezuela
Tel: +58-212-273.22.04 Fax: +58-212-273.22.37 +58-414-
130.89.41
Email: Juan.alberto.marques@gmail.com

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS DE LOS AUTORES:

Declara no tener conflicto de intereses.

Recibido en: enero 03, 2011

Aceptado en: abril 14, 2011

se presenta un cuadro no relacionado con el sometido a estudio, se acepta que una referencia adecuada a los servicios locales de salud puede ser apropiada. Sin embargo, en el mundo subdesarrollado existen algunos problemas especiales acerca de esto:

1. ¿Qué hacer si no se dispone localmente de atención apropiada?
2. ¿Qué tipo de seguro debe cubrir al paciente?

Es importante notar que el propósito de un protocolo no debe ser el de suministrar cuidados en salud, el propósito de un protocolo es desarrollar conocimiento científico en el área de salud ⁽²⁾. A pesar de esto el hecho de que los protocolos no estén diseñados para proveer asistencia en salud no los exonera de servir en esta función cuando se realizan en lugares de bajos recursos ⁽³⁾. Tanto médicos como pacientes en los países en desarrollo aceptan que participar en protocolos internacionales les permite tener acceso a tratamientos en ocasiones no disponibles en sus países ⁽³⁾. Habitualmente el protocolo indica que todos los gastos que no estén cubiertos por el seguro de los pacientes serán cubiertos por el seguro del ensayo. Podría ser lógico en los países desarrollados, pero vamos a analizar algunas situaciones especiales. Un paciente ingresa en un ensayo clínico y aparece neumonía como efecto secundario. El paciente requiere hospitalización y todos los gastos son cubiertos por el seguro personal. En el Tercer Mundo, generalmente los seguros personales de hospitalización tienen un límite de gastos por año. Un mes después del final del ensayo el mismo paciente sufre un accidente y necesita ser sometido a cirugía, pero el seguro personal ya no está disponible porque el paciente ya gastó todo el dinero disponible durante el año. ¿Esto es ético?

La importancia del estándar de atención en la investigación en el mundo en desarrollo

Algunos puntos revisados en la Declaración de Helsinki por la Asociación Médica Mundial (WMA) ⁽⁴⁾ dejan estos asuntos abiertos a interpretación. La WMA dice que “los beneficios, riesgos, cargas y eficacia de un método nuevo

deben ser sometidos a prueba contra los mejores métodos actuales”. Esto se puede leer como apoyo a un estándar universal de atención independientemente del sitio de investigación, para prevenir la explotación de los pacientes pobres ⁽²⁾. Sin embargo, en febrero de 2004 ⁽²⁾ el Concilio sobre Bioética de Nuffield, Reino Unido, publicó una meditada actualización argumentando lo contrario. Si bien insistiendo en el principio ético fundamental que no se debe sacar ventaja de las vulnerabilidades creadas por la pobreza y los escasos recursos, allí se estableció que insistir sobre un estándar universal de atención no era la manera de respetar ese principio. *The Ethics of Research Related to Healthcare in Developing Countries (Ética de la Investigación Relacionada con Atención Sanitaria en Países en Desarrollo)* ⁽²⁾ argumenta que las normas de atención pueden variar y deben ser definidas en consulta con personas locales. ¿Disponemos de una opinión de consenso internacional sobre estándar de atención?

Según Lie y col. ⁽⁵⁾, muchos creen que la prohibición en la Declaración de Helsinki de estudios de investigación clínica en países en desarrollo que no proporcionen el mejor estándar mundial de atención, estableció el estándar ético definitivo. Sin embargo, nuestra opinión es que esto podría implicar una práctica discriminatoria. Irónicamente, cada uno de los otros organismos y comisiones que han considerado este difícil asunto han rechazado el pronunciamiento de la Declaración de Helsinki ⁽⁵⁾. Lo que es más importante, todos estos otros organismos han estado de acuerdo sobre esencialmente las tres mismas condiciones concretas — ciencia válida, beneficio social y relación riesgo-beneficio favorable para los participantes — que se deben cumplir para otorgar una excepción ⁽⁵⁾. Este amplio consenso tiene dos implicaciones importantes. En primer lugar, los organismos de revisión deben permitir una investigación que proporcione menos que el mejor estándar mundial de atención si se adhiere a alguna de las versiones principales de las tres condiciones, incluyendo las del Concilio de Nuffield, NBAC o CIOMS. En segundo lugar, el debate acerca de si podemos permitir dicha investigación debe cambiar de foco; quienes continúan queriendo abogar por un estándar

universal de atención ahora tienen la obligación de establecer claramente por qué creen que no es ética la investigación que cumpla con estas tres condiciones.

Otro autor, Schüklenk ⁽⁶⁾, sugiere que los argumentos de Lie no deben ser aceptados y que no está listo un consenso internacional. Sugiere que es claramente necesario identificar una organización que pueda dirigir de manera legítima un consenso internacional, y recomienda que en la actualidad solamente la Organización Mundial de la Salud (OMS) está capacitada para cumplir dicho papel.

Ambos autores ^(5,7) están de acuerdo en que internacionalmente ha habido cierta discusión sobre la redacción de la Declaración de Helsinki en contraposición con la sustancia del documento. Incluso profesionales que concordaban con los sentimientos expresados en la declaración no siempre han quedado satisfechos con la redacción. Esto verdaderamente ha alcanzado un punto crítico con la supuesta aclaración adoptada por la Asociación Médica Mundial (WMA). En efecto, la declaración exige que en cualquier ensayo clínico el grupo de control debe recibir los mejores métodos probados de atención diagnóstica y terapéutica, a menos que haya una “razón metodológica convincente y científicamente sólida” para no hacerlo. En otras palabras, su requerimiento tradicional del estándar más alto resulta minado al declarar que cualquier razón científica convincente nos permite dejarlo de lado. Esto en realidad significaría que una cuestión ética sea decidida *exclusivamente* por consideraciones de metodología científica.

En el año 1999 se publicó un estudio en la India conocido como el “estudio Gadchiroli, el cual sirve para analizar estas teorías ya desde el punto de vista práctico, en la vida real ⁽⁸⁾ Bang y col. evaluaron la eficacia del cuidado domiciliario neonatal con trabajadores comunitarios de la salud, en neonatos con sospecha de sepsis, a los cuales se les administró trimetropin-sulfametoxazol por vía oral junto con gentamicina dos veces al día ⁽⁸⁾. El estudio demostró una reducción del 72 % en mortalidad neonatal comparado con el grupo control ⁽⁸⁾. La discusión aquí radica en que para esa fecha estaba bien establecido en la India que el cuidado

estándar de neonatos con sospecha de sepsis era el uso de antibióticos por vía parenteral junto con cuidados de soporte (16 pasa a 8). Los autores pasaron por la evaluación científica y ética antes del estudio, envolviendo al Consejo Indu para la Investigación Médica. El estudio fue aprobado porque los “cuidados estándares” aprobados en la India no estaban disponibles en el medio rural, de manera que el resultado del estudio puede tener una importante aplicación en el cuidado de estos pacientes en medios rurales de la India ⁽⁹⁾. Este estudio muestra la importancia de que los países en vías de desarrollo deben tener la oportunidad de desarrollar intervenciones en salud que encajen con sus realidades socioculturales y económicas ⁽⁹⁾. Sin embargo, esta puede ser una línea muy delgada y todos aquellos que explotan la vulnerabilidad y necesidades de una población no pueden ser aprobados ni dejar que se lleven a cabo. También en la India algunos estudios han cometido este error ⁽¹⁰⁾.

¿Qué ocurre cuando la investigación ha terminado?

En el mundo en desarrollo se deben tomar en cuenta algunos asuntos especiales:

1. El tiempo entre el final del estudio clínico y la disponibilidad del fármaco de investigación podría ser largo, de manera que el patrocinador debe asegurar la disponibilidad del mismo o de otros similares si resultó mejor que los medicamentos disponibles o los fármacos usados para compararlos con el de investigación.
2. Si el resultado es similar al obtenido con medicamentos previos se podría aceptar el uso de estos pero ¿qué ocurre si el fármaco de investigación logra mejores resultados? En el mundo en desarrollo, algunos patrocinadores tratan de evitar la necesidad de mantener la disponibilidad del fármaco para los pacientes incluidos en ensayos locales.
3. En algunos países el registro de medicamentos nuevos no es un proceso rápido y puede durar más de un año. Lo que es peor, algunas compañías internacionales podrían decidir no lanzar el

medicamento incluso cuando se haya hecho investigación en el país. En esta situación ¿es ético no dar la medicación por el tiempo que el paciente la necesita? Para una enfermedad crónica, por ejemplo hipertensión arterial, si el paciente fue incluido en un ensayo internacional y eventualmente el fármaco no es registrado en el país ¿el patrocinador del estudio debe suministrar el tratamiento al paciente durante el resto de su vida?

Las guías CIOMS ⁽¹¹⁾ especifican que “Como regla general, el patrocinante del estudio debe estar de acuerdo, antes de iniciar el mismo, que cualquier producto desarrollado a través de esta investigación debe estar razonablemente disponible para los habitantes de la comunidad o país donde se desarrolla. Las excepciones deberán ser justificadas y acordadas por todas las partes involucradas, antes de iniciar el estudio”. Es claro que desde el principio deben aclararse las expectativas del patrocinante y del ente regulador local, por ejemplo es difícil de asegurar la disponibilidad posterior de productos que están en las fases I y II de investigación.

Incluso en la revisión más reciente de la declaración de Helsinki ⁽⁴⁾ se declara que “la investigación médica solo se justifica si hay un supuesto razonable de que la población en la cual se va a realizar pudiese beneficiarse de los resultados de la misma”.

La visión de los países en desarrollo

Existen puntos específicos que han sido resaltados por diferentes países en desarrollo y que deben ser tomados en cuenta ⁽⁶⁾.

1. Inequidad. Aun cuando los objetivos y metas de la investigación científica no son suficientes para eliminar la inequidad en el mundo, estos deben asegurarse de no aumentarla e incluso de contribuir a reducir la brecha. Los investigadores y promotores de investigación deben estar en la obligación de ayudar a reducir la brecha mediante contribuciones concretas.
2. Trabajo en conjunto. Desde etapas muy tempranas de la planificación de la investigación deben estar involucrados los promotores, los investigadores internacionales y locales así como los países y las comunidades. El aporte de los investigadores locales sobre las condiciones culturales específicas, así como de las necesidades locales son claves para el éxito del estudio.
3. Globalización. En el contexto de la globalización, la protección óptima del paciente debe asegurarse independientemente de los países donde se realice el estudio.
4. Manejo de diferencias. En el caso de conflicto entre las partes, especialmente con las agencias reguladoras locales, deberán negociarse soluciones que aseguren los principios éticos fundamentales, si esto no sucede cada una de las partes debe tener el derecho a veto.
5. Consentimiento informado. Aun cuando de acuerdo a las situaciones locales en ocasiones deberá buscarse la aprobación de la comunidad o de los líderes locales para la implementación del protocolo, el consentimiento informado siempre debe ser dado de manera individual y personal.
6. Comités de ética. Los países participantes en el estudio deben tener una estructura legal y ética que sea capaz de evaluar adecuadamente y de manera independiente los protocolos. Es importante que entre los miembros del comité se incluyan personas que representen los intereses de los pacientes.
7. Evaluación. La evaluación del protocolo debe asegurar varios puntos a) que el objetivo del estudio cumpla con las prioridades en salud del país donde se realizará b) adecuado balance riesgo-beneficio para los participantes tanto pacientes como comunidades c) los beneficios esperados particularmente transferencia de tecnología, aumento del conocimiento médico local y potencial acceso a nuevos tratamientos.
8. Placebo. Los principios generales del uso del placebo tiene una sola excepción en los países en desarrollo que puede ser justificada. Este es el caso cuando la meta primaria del estudio es intentar simplificar o reducir los costos de

tratamiento en países donde los estándares internacionales de tratamiento no están disponibles, bien por problemas de logística o de costos. En este caso se puede justificar eliminar la regla del “mejor tratamiento disponible”.

9. Protección de pacientes. En los países en vías de desarrollo deben aplicarse los estándares de seguros e indemnizaciones para los pacientes y familiares.
10. Suministro de tratamiento durante y después del estudio. En caso de que el tratamiento comparativo o suplementario no esté disponible por el sistema de salud, el mismo debe ser aportado por el patrocinador. Una vez finalizado el estudio, en los países industrializados el suministro de la nueva droga se garantiza desde el final del estudio hasta su comercialización para los pacientes que participaron. La misma regla debe ser aplicada en los países en vías de desarrollo.
11. Información de resultados. Todos los participantes deben ser notificados de los resultados. Incluso resultados negativos deberían ser publicados y estar disponibles. El papel desempeñado por los investigadores locales debe ser adecuadamente reconocido.

Conclusión y recomendaciones

La actual situación ética en el mundo en desarrollo no es ideal según las normas globales, sin embargo, la investigación clínica es una oportunidad para ir cerrando estas brechas. Existen diferencias sociales, económicas, culturales y técnicas entre los países desarrollados y subdesarrollados que interfieren con la aplicación adecuada de algunos principios establecidos en la actual Declaración sobre investigación. La comprensión de esto (de sus realidades) podría ayudar a facilitar la plena aplicación de la bioética en investigación clínica. La optimización de la bioética está relacionada no solamente con los investigadores sino también con las universidades, los promotores (industria farmacéutica) y los gobiernos. Las autoridades sanitarias necesitan

comprender la importancia de la implementación completa de la bioética en cada investigación, y aplicar políticas locales que puedan ayudar a dicha puesta en práctica.

Nuestras sugerencias a efectos de asegurar una mejor aplicación de la bioética en el mundo en desarrollo son:

1. Los estados deben implementar guías que promueven la aplicación de principios éticos para respetar los derechos y la dignidad humana de los sujetos de investigación de acuerdo con las realidades locales.
2. Seguir los principios ya establecidos, pero adaptados a las características sociales, económicas, étnicas y culturales, constituirá una gran meta.
3. Para alcanzar estas metas los estados deben promover:
 - 3.1- La interacción entre diferentes comités de ética que necesita tener como metas:
 - 3.1.1- Estandarizar su funcionalidad.
 - 3.1.2- Asegura el cumplimiento de pautas internacionales, adoptando el modelo de funcionamiento a la realidad local.
 - 3.1.3- Solucionar problemas como una unidad y no de manera individual. Esto ayudará a tener un concepto de bioética realmente nacional, que se pueda aplicar fácilmente en pacientes locales.
 - 3.2.-La industria de investigación farmacéutica que actúa en países en desarrollo necesita asegurar que:
 - 3.2.1- Sus empleados que trabajan en investigación clínica hayan recibido un entrenamiento apropiado en bioética.

Los investigadores reciban entrenamiento en bioética a efectos de comprender que se deben cumplir los requerimientos bioéticos.
4. Las autoridades locales necesitan apoyar la puesta en práctica y funcionalidad de comités de bioética que aseguren el cumplimiento de requisitos internacionales. Es necesario que este apoyo comience por una legislación local

adecuada, pero también requiere estar basado en una interacción continua entre las autoridades y los comités de ética que pueda garantizar la correcta adaptación local de regulaciones internacionales.

Algunos pueden pensar que todas estas actividades van a retrasar aún más la aprobación de protocolos; pensamos que este tipo de medidas podría mejorar la calidad no solamente de protocolos internacionales sino también, y esto podría ser incluso más importante, de cada protocolo desarrollado en el país. Sin embargo, la existencia de reglas éticas claras siempre tendría como finalidad principal asegurar la seguridad del paciente sujeto de investigación lo cual debe ser el norte de todo investigador.

La meta final de todas estas actividades es reducir la inequidad en salud, lo cual sin duda toma tiempo e implica la participación de todos los participantes tanto nacionales como internacionales.

REFERENCIAS

1. Marques J. Bioética e investigación en un mundo globalizado, ¿es aplicable por igual en todos los países? Parte 1. *Avances Cardiol.* 2011;31:63-69.
2. nuffieldbioethics.org [homepage on the internet]. London: The ethics of research related to healthcare in developing countries; 2005 [update 2010 Aug 15; cited 2010 Nov 11] Disponible en: www.nuffieldbioethics.org/developingcountries
3. Ballantyne AJ. How to do research fairly in an unjust world. *Am J Bioeth.* 2010;10:26-35.
4. World Medical Association [homepage on the internet]. Ferney-Voltaire: Declaration of Helsinki; 2009 [update 2010 Aug 15; cited 2010 Nov 11] Declaration of Helsinki. Disponible en: <http://www.wma.net/en/20activities/10ethics/10helsinki/index.html>
5. Lie RK, Emanuel E, Grady C, Wendler D. The standard of care debate: The Declaration of Helsinki versus the international consensus opinion. *J Med Ethics.* 2004;30:190-193.
6. The European Group on ethics in Science and new technologies to the European Commission. Opinion on the ethical aspects of clinical research in developing countries [monograph on the internet]. Luxemburg: Publications of the European Communities; 2003 [cited 2010 Nov 19] Disponible en: http://ec.europa.eu/european_group_ethics/docs/avis17_complet_en.pdf
7. Schüklenk U. The standard of care debate: Against the myth of an “international consensus opinion”. *J Med Ethics.* 2004;30:194-197.
8. Bang AT, Bang RA, Baitule SB, Reddy MH, Deshmukh MD. Effect of home-based neonatal care and management of sepsis on neonatal mortality: Field trial in rural India. *Lancet.* 1999;354:1955-1961.
9. Bhutta ZA. Ethics in international health research: A perspective from the developing world. *Bull World Health Organ.* 2002;80:114-120.
10. Bagglia P, Cassus B. Indian trial troubles Hopkins. *Science.* 2001;293:777.
11. Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas, Organización Mundial de la Salud. Pautas Éticas Internacionales para la Investigación Biomédica en seres humanos [monograph on the internet]. Ginebra: CIOMS; 2002 [cited 2010 Nov 19] Disponible en: <http://www.paho.org/Spanish/BIO/CIOMS.pdf>