

# Tópico 4

## Artigos de atualização

### Bioética de riesgos biomédicos

Miguel Kottow

**Resumo** O consentimento informado (CI) para procedimentos médicos ou estudos clínicos se fundamenta em ponderar benefícios *versus* riscos. Procedimentos terapêuticos e pesquisas biomédicas avançadas podem albergar riscos de envergadura, ainda que os benefícios para participantes se tornem marginais ou inexistentes, sobretudo em estudos não terapêuticos. Para facilitar o recrutamento de participantes, se tem proposto enfatizar benefícios médicos não específicos ou apelar vagamente ao bem comum, que assim seria fomentado, o que estimula falsas expectativas terapêuticas. Os riscos são informados de forma incompleta, mitigando a magnitude ou probabilidade de efeitos negativos e recorrendo-se à doutrina de riscos mínimos para recrutar tanto pessoas autônomas como as de competência mental reduzida. As barreiras culturais e socioeconômicas entre pesquisadores e a população de nações pobres, que hospedam os estudos, têm criado a categoria de *vulneráveis*, definida como a incapacidade de cuidar dos próprios interesses, a qual estabelece indevidamente relações paternalistas que tangem ao colonialismo. Os comitês de ética devem extremar suas avaliações para proteger as pessoas que são incorporadas a procedimentos de benefícios incertos e riscos desconhecidos ou maiores que o informado.

**Palavras-chave:** Consentimento livre e esclarecido. Ensaio clínico como assunto. Ética. Pesquisa biomédica. Risco.



**Miguel Kottow**

Doutor em Medicina, professor titular da Escola de Medicina da Escuela de Salud Pública, Universidad de Chile, Santiago, Chile

#### Consideraciones sociológicas preliminares

El sociólogo sistémico N. Luhman enfatiza la diferencia entre peligro – posible daño por causa externa o ambiental – y riesgo que es la percepción de una amenaza causada por una decisión. El riesgo es de origen humano y por lo tanto identificable, el peligro proviene del entorno y puede no ser conocido. Una decisión es riesgosa cuando el eventual daño afecta al decisor, pero si el daño afecta a otros, éstos se ven enfrentados a un peligro por cuanto no controlan las circunstancias determinantes de la amenaza<sup>1</sup>. La interferencia humana puede convertir peligros naturales en riesgos con atribución de responsabilidades (construcciones sísmicas), así como riesgos de origen humano pueden volverse incontrolables y tomar características de peligros (calentamiento global).

Quien toma una decisión riesgosa lo hace para obtener un beneficio para sí o, si es altruista, para beneficiar a otros,

no siendo racional asumir riesgos si no es con un fin benéfico, lo cual explica por qué la evaluación racional de una decisión que pudiese tener efectos negativos se basa en ponderar la proporción beneficios/riesgos. La contraparte del riesgo no es la seguridad, pues lo más seguro para evitar el riesgo de un posible daño es no tomar la decisión riesgosa, mas eso significa asumir el riesgo de no obtener los beneficios deseados. Si una persona prefiere no incurrir en el riesgo de tomar un avión, está con ello asumiendo el riesgo de no obtener las ventajas que la rapidez del vuelo le hubiese significado.

La prevalencia de emprendimientos riesgosos en sociedades complejas llevó a tildarlas de *sociedades de riesgo*<sup>2</sup>, donde se debilita la responsabilidad del Estado por proteger a los ciudadanos y cubrir o compensar a los damnificados. Recordando que la contraparte de riesgo no es seguridad sino peligro, se debiera hablar de sociedades contemporáneas conformadas por comunidades en peligro, pues el ciudadano se ve enfrentado a decisiones políticas, técnicas, estratégicas que él no decide y contra cuyos efectos negativos no puede precaverse recurriendo a estructuras sociales protectoras.

La inseguridad ciudadana proviene en gran medida de la pérdida de protección institucional, habiéndose convertido en asunto de autonomía individual tanto el asumir riesgos como la carga de financiar la protección contra ellos. Toda la miseria ecológica del mundo actual proviene de decisiones pragmáticas que son riesgosas (la inversión o el programa pue-

den fallar) pero que se tornan en peligros (situaciones amenazantes o de hecho dañinas) para la ciudadanía. Los beneficios quedan en manos de quienes tienen el poder y los medios de acceso, los efectos negativos – polución, explotación de recursos – son compartidos por todos. El debilitamiento y la insolvencia del Estado contemporáneo reducen sus funciones protectoras, de modo que el ciudadano vive en incertidumbre, inseguridad y desprotección<sup>3</sup>.

En medicina clínica y en estudios clínicos se observa con frecuencia el incumplimiento de los aspectos éticos de la sociología de riesgo: se compromete a las personas a correr riesgos aunque no signifique beneficio alguno para ellos, las acciones terapéuticas o científicas son decididas por otros que los afectados, de modo que ellos están sometidos más bien a los peligros que a los riesgos de los procedimientos que aceptaron, sin tener control alguno para eludir o reducir estos peligros. Finalmente, pacientes y sujetos de investigación no cuentan con protecciones suficientes frente a las posibles complicaciones que puedan ocurrir durante o después de finalizado el procedimiento a que asintieron.

### Riesgos biomédicos: aspectos generales

El análisis de riesgos biomédicos aquí emprendido se concentra en el concepto clínico y científico referido a la probabilidad de sufrir efectos indeseables para pacientes que aceptan un tratamiento o sujetos que consienten a participar en un estudio biomédico.

En este contexto, los riesgos son importantes de identificar y precaver, en ocasiones siendo preferible eludir procedimientos donde los beneficios son más inciertos y reducidos que las posibles complicaciones. Queda fuera del presente estudio el concepto epidemiológico de riesgo, que ha motivado importantes polémicas entre la epidemiología positivista que ancla la probabilidad de riesgo en sujetos susceptibles a factores externos, y la epidemiología crítica desarrollada en Latinoamérica por Arouca, Almeida, Ayres, Breilh, Castiel y otros, que ve el riesgo como una amenaza sinérgica de determinantes ambientales que se ciernen sobre individuos desprotegidos y desprovistos de mecanismos de prevención<sup>4</sup>. Vale la pena al menos dejar sentado que también en lo epidemiológico hay profundas discrepancias entre el concepto positivista de riesgos preferido en el espacio anglohablante, y la visión más ecológica de los riesgos provenientes de factores ambientales especialmente desmedrados en países de desarrollo rezagado.

La reflexión sobre riesgos biomédicos ha sido precedida y opacada por el tema de la voluntariedad de pacientes para aceptar procedimientos terapéuticos, y el reclutamiento para ensayos clínicos con potenciales efectos negativos para los sujetos estudiados. Tanto las normas de la Reichsordnung (1933)<sup>5</sup>, como el Código de Nuremberg (1947) enfatizan el consentimiento voluntario como la condición fundamental para intervenir en el cuerpo humano con fines terapéuticos o científicos. Esta visión ha sido elaborada en la biomedicina bajo la doctrina del consentimiento infor-

mado (CI), que sufre una importante distorsión al señalarse que *si obtenido en buena forma, [el CI] transfiere la responsabilidad de eventos azarosos negativos desde el médico al paciente*<sup>6</sup>. El énfasis va puesto no tanto en los posibles daños, como en la voluntaria aceptación de sufrirlos en caso que ocurran.

Los conceptos de decisión informada del paciente ante diversas alternativas médicas, y del consentimiento informado para participar como sujeto de investigación, se basan en la ponderación de beneficios *versus* riesgos de efecto indeseados. Sigue siendo válido que *[La] ponderación de riesgos-beneficios es componente esencial en la planificación y control de investigaciones médicas y de salud pública*<sup>7</sup>, pero estos elementos han sido sometidos a distorsiones y manipulaciones retóricas que requieren ser analizadas en aras de la protección de pacientes, sujetos de investigación y comunidades<sup>8</sup>.

Tanto en clínica como en investigación biomédica, el énfasis del consentimiento informado se viene desplazando desde los beneficios, reconocidamente inciertos y no pocas veces sólo marginales o declaradamente inexistentes, a la exclusiva presentación y evaluación sesgada de riesgos. Mucho de este cambio de énfasis es debido a la institucionalización de la responsabilidad médica, a la proliferación de juicios de mala práctica y a procesos legales entablados en relación con la gran empresa farmacéutica. El temor a las consecuencias de poner a pacientes y sujetos de investigación en riesgo ha llevado a una notable preocupación por el tema tanto en el

mundo académico como entre clínicos e investigadores. Con frecuencia se observa propuestas y prácticas destinadas a cautelar ante todo a los investigadores, como son la manipulación, el ocultamiento o la minimización de riesgos para obtener el consentimiento y la participación de pacientes y sujetos de investigación. Igualmente preocupante es el empleo de argumentos que buscan debilitar la percepción de riesgo individual y social, a fin de fomentar y justificar ensayos clínicos que sirven menos al conocimiento médico que a intereses corporativos y académicos. Por otra parte, ante ciertas prácticas como la reproducción artificialmente asistida, por ejemplo, hay posturas doctrinarias que exageran los riesgos materno-infantiles a fin de disuadir del uso de esta técnica. No resulta exagerado señalar que la manipulación de riesgos reales o percibidos se ha convertido en una potente herramienta que sirve a los intereses pragmáticos más que al bien común<sup>9</sup>. El tema de los riesgos biomédicos adquiere una nueva dimensión, obligando a la bioética a ingresar a un terreno opaco y plagado de incertidumbres, al cual se refiere la presente reflexión.

### Deterioro de normativas éticas en investigación

El CI, que fuera preocupación nuclear de Nuremberg y de las primeras *Declaraciones de Helsinki* en resguardo de pacientes y sujetos de investigación, se viene convirtiendo en instrumento de defensa para el agente a objeto de reducir y eludir la responsabilidad por posibles daños que puedan producirse. Al presentar a pacientes y sujetos de investigación la

decisión de aceptar eventuales daños en circunstancia de beneficios inciertos o ausentes, los riesgos involucrados adquieren mayor peso, sobre todo al entregar estas decisiones a personas dependientes – las llamadas poblaciones cautivas – que ven o temen que su autonomía esté coartada por la situación clínica en que están, el consentimiento voluntario siendo opacado por *presiones* que siente el paciente atemorizado por su dependencia y por su sufrimiento<sup>10</sup>. Bajo estas condiciones se vuelve irreal la ponderación de beneficios *versus* riesgos, debiendo realizarse una evaluación más acuciosa de los posibles efectos negativos que pudiesen dañar a los afectados y de la forma de informarlos.

La normativa ética de la investigación con seres humanos se inicia en 1933, teniendo por hitos históricos el Código de Nuremberg elaborado al término de la 2ª Guerra Mundial, y la primera *Declaración de Helsinki* (1964). Después de 5 revisiones, la Declaración presenta su más reciente versión (Seúl, 2008), que ha sido negativamente evaluada por autores latinoamericanos por tolerar la creciente desprotección de personas participantes en estudios clínicos<sup>11,12</sup>.

La *Common Rule*, basado en el Informe Belmont, es en EE.UU. la única normativa vinculante en ética de la investigación, al punto que la *Food and Drug Administration* (FDA) desistió de atenerse a la *Declaración de Helsinki* o a algún otro documento existente<sup>13</sup>. Si bien la *Common Rule* requiere un balance entre beneficios individuales y riesgos para los sujetos de investigación, concede que estos

beneficios pueden ser substituidos por beneficios científicos importantes que, al quedar tan vagamente definidos, son postulados en forma infundada, desestabilizando la protección de los sujetos de investigación. En investigaciones pre-clínicas (o Fase Clínica I) con sujetos sanos que no tendrán beneficios médicos, los riesgos a incurrir pueden ser justificados con presuntos beneficios sociales, pero en estudios clínicos con pacientes rige la doctrina del *Deber de Cuidado Personal* que antepone el cuidado profesional de las necesidades médicas del paciente frente a las exigencias de un protocolo de investigación.

El desarrollo de la normativa bioética en investigación con seres humanos no ha sido del todo feliz, pues tiende a favorecer los intereses de investigadores y patrocinadores en desmedro de proteger a sujetos y comunidades en quienes se realiza la investigación, siendo sintomática la tendencia a tolerar que la investigación en medicina y sus disciplinas auxiliares (=biomedicina) aumente, muchas veces sigilosamente, su potencial de complicaciones indeseadas, al punto que la investigación con seres humanos se caracteriza cada vez más como ciencia de riesgo. Esta evolución es detectable en tres vectores: a) los programas de investigación aumentan los potenciales efectos negativos tanto para los sujetos estudiados como en sus repercusiones sociales; b) se intensifican los esfuerzos semánticos y culturales por reformular y mitigar los elementos de riesgo de estudios tanto clínicos como epidemiológicos; c) aumenta la incidencia de nuevas líneas de investigación con posibles complicaciones severas, entre las cua-

les destacan la farmacogenética, la neurociencia y la nanotecnología.

### Riesgos en investigación biomédica

Las investigaciones médicas, ante todo farmacológicas, tienden a cumplir con los rigores de la medicina basada en evidencia, incorporando al conocimiento de la medicina clínica solamente aquello que ha sido investigado mediante protocolos aleatorizados con grupo control (RCT= *Randomized Control Trial*), incluyendo la muy discutida recomendación de utilizar placebos como comparadores<sup>14</sup>. El término inglés *randomization*, hispanizado como *randomización*, es traducido en textos españoles como aleatorización. El aumento de riesgo para sujetos de investigación, que en estudios clínicos son por definición personas enfermas que reciben o requieren tratamiento, reside en quedar en el grupo control y por lo tanto en *orfandad terapéutica*. Si éstos mantienen alguna terapia esta orfandad terapéutica aún puede ser tomada como relativa, pero, será absoluta si sólo recibirán sustancias inactivas, si son destinados a simulaciones quirúrgicas, o cumplen un período inicial de blanqueo farmacológico. El recurso a la objetividad, al análisis estadístico y a la recolección masiva de datos significa aumentar la cantidad de personas sometidas a las incertidumbres y posibles efectos indeseados de la investigación. La estrategia de estudios multicéntricos es factor adicional en incrementar el número de personas expuestas a los riesgos inherentes a investigaciones genuinas cuya exploración está marcada por incógnitas.

Las investigaciones biomédicas han sufrido modificaciones y migraciones que involucran mayores riesgos junto a crecientes dificultades para detectarlos y prevenirlos. Abandonando las universidades y los centros científicos, la investigación es realizada por organismos comerciales que se orientan más por el lucro que por las exigencias éticas<sup>16</sup>. Al mismo tiempo, la actividad científica es trasladada a países de desarrollo precario, donde la ética de la investigación está menos institucionalizada, las comunidades y los individuos viven vulnerados por preexistencias de desigualdad, desnutrición, insuficiente cobertura médica, desprotección jurídica, factores que los hacen más susceptibles a riesgos y consecuencias indeseadas<sup>16,17</sup>.

El creciente interés por estudios de frontera y en temas críticos, como el control instrumental de la reproducción, las neurociencias, la utilización de virus en la transferencia de genes, la introducción de órganos artificiales o de proveniencia animal, son no sólo técnicamente riesgosos para los individuos, sino que tienen repercusiones sociales y por ende transmiten las amenazas de efectos indeseados desde el individuo hacia la comunidad. La neurociencia, por ejemplo, empeñada en investigar el control de reacciones y conductas en combatientes<sup>18</sup>, inevitablemente conlleva consecuencias sociales – programación de torturadores y de soldados insensibles al acto de matar – como también las tendrán la biogerontología de la longevidad, eventualmente la clonación transhumana, o la posible transmisión de enfermedades animales al ser humano a través de xenotrasplantes.

El resguardo ético de la investigación epidemiológica es de muy reciente cuño. Anecdótico pero ilustrativo es que el Consejo Internacional de Organizaciones en Ciencias Médicas (*Council for International Organizations of Medical Sciences - Cioms*) presentó un documento regulatorio de la investigación en animales en 1984, en tanto que su *Guía Internacional para la Revisión Ética de Estudios Epidemiológicos* sólo se publica en 1991. Reflexiones y códigos sobre ética en salud pública y en relación a investigación epidemiológica y los riesgos comunitarios que pueden presentarse, aparecen tardíamente en la deliberación ética<sup>19</sup>.

La epidemiología está siendo tentada a participar del método científico en la investigación médica, al ingresar al laboratorio – epidemiología molecular – adoptar el método de estudios aleatorizados con grupos control, o ceder a los rigores de la validación interna a costa de lo que debiera ser su prioridad: la validación externa, que es la aplicación del conocimiento al ámbito poblacional. Los estudios comunitarios tienen riesgos propios como la revelación de datos científicos que pueden desestabilizar convicciones culturales locales, interferir con la paz social, o desencadenar procesos negativos de discriminación y de mercantilización de información obtenida en estudios supuestamente científicos.

Aun cuando los presupuestos éticos de la investigación epidemiológica difieren de aquellos de estudios clínicos, el acercamiento entre ambas ramas científicas implica que deben obedecer a similares requerimientos éticos y

análisis de riesgos. El carácter riesgoso de toda investigación con seres humanos, así como las condiciones que exacerbaban estos riesgos y aumentan su incidencia en investigaciones más complejas y cargadas de incertidumbres, junto con hacerse extensivos a poblaciones desmedradas, han tenido el efecto paradójico de aplacar la preocupación por estos riesgos y reducir la protección a los amenazados.

### Evaluación de riesgos

Dos han sido los criterios de riesgo más utilizados en clínica y en investigación con seres humanos. Por lo general se pondera la relación entre beneficios y riesgos, aceptando mayores riesgos cuando los beneficios son más substanciales, pero respetando un segundo criterio que pone un límite a la magnitud o probabilidad de efectos negativos aceptables, sobre todo si los beneficios son marginales o inciertos. Con el advenimiento de tratamientos médicos altamente sofisticados, y de investigaciones que reemplazan la observación por la intervención invasiva en el cuerpo humano, se ha vuelto más complejo e imprevisible evaluar la relación entre posibles beneficios – terapéuticos o cognitivos – y los daños colaterales que pueden ocurrir.

### El deterioro de beneficios

Dejando de lado lo referente a compensaciones e incentivos por participar en investigaciones, cabe recordar que la primera *Declaración de Helsinki* (1964) explícitamente distinguía entre estudios clínicos *terapéuticos* – rea-

lizados para beneficio médico de los pacientes involucrados – y los *no terapéuticos*, que reclutan pacientes para investigaciones que nada tienen que ver con su situación clínica. La importancia de esta distinción fue confirmada por el requerimiento de pensadores como H. Jonas, declarando que *la experimentación en paciente únicamente podría eventualmente realizarse si se relaciona con su enfermedad* (curativas en original) <sup>20</sup>.

Ésta muy razonable prescripción de no someter a personas enfermas al riesgo adicional de un estudio clínico a menos que fuese en su beneficio médico directo o un mejor conocimiento de la enfermedad que padecen, ha sido diluida por la afirmación que todo tratamiento tiene elementos de investigación así como ésta siempre incluye aspectos terapéuticos, lo cual es una opinión inexacta que resta protección a los pacientes. El carácter meramente retórico de una tal aseveración se hace patente cuando estos mismos investigadores insisten en separar la ética clínica de la ética de investigación, trasladando al paciente desde el cobijo del tratamiento médico a los avatares de la investigación <sup>21</sup>.

Cuando son los sujetos de investigación quienes parecen confundir los propósitos cognitivos de la investigación con una mejor calidad de los cuidados médicos, se les acusa de caer en una falacia terapéutica (*therapeutic misconception*) por tener expectativas terapéuticas injustificadas y por haber desatendido la información sobre riesgos que su participación implica <sup>22</sup>. Se olvida, no obstante, que frecuentemente es el investigador quien insinúa

beneficios médicos inciertos o inexistentes, para mejor convencer a los individuos a que participen en un estudio. Al respecto, se ha descrito el concepto de *falacia terapéutica* – *therapeutic misconception* – que frecuentemente es inducida por el discurso informativo del investigador. Desde el momento que un paciente ingresa a un ensayo no terapéutico, estará sometido a posibles efectos indeseados sin que ello le signifique beneficio médico alguno, de modo que la ponderación beneficios/riesgos se vuelve absurda e inconmensurable cuando el numerador es cero.

El otro argumento para soslayar la intención de beneficiar a pacientes reclutados para estudios no terapéuticos, es sostener que todo conocimiento es de utilidad social y de fundamento para el progreso de la medicina, siendo un deber ciudadano contribuir a estos procesos de bien común: *a diferencia de la medicina clínica, la estimación de riesgos-beneficios en investigación clínica implica ponderar los riesgos netos a sujetos individuales... contra el potencial de beneficios sociales que fluyen de la generación de conocimientos biomédicos* <sup>23</sup>. La validez de este argumento queda refutada por la enorme redundancia e improductividad del macizo de investigaciones biomédicas que son realizadas, muchas de ellas impulsadas por intereses personales o corporativos, como ocurre con investigaciones redundantes de fármacos que no innovan con respecto a la existente – *me too drugs* <sup>16</sup>. No son de olvidar otros factores, como la enorme presión académica que incentiva a la investigación por razones de prestigio institucional, estabilidad laboral y carrera académica – *publish or perish*

–, estímulos materiales y el mercado del conocimiento que practican editoriales, organizadores de congresos, agentes de eventos, conferencistas.

### Riesgos sin beneficios – objetivación

Se ha hecho cada vez más frecuente la realización de estudios clínicos, así como investigaciones moleculares en personas enfermas donde, reconocido que no habrá beneficio médico para los individuos reclutados, se intenta objetivar los riesgos para que pierdan su carácter de imprevisibles y parezcan más inofensivos. Esta tendencia ya se observa en el *Informe Belmont*, que recomienda *la idea de emular en la medida de lo posible el análisis sistemático, no arbitrario de riesgos y beneficios, a fin de que el procedimiento lleve a una evaluación más rigurosa y precisa de las investigaciones, en tanto la comunicación entre miembros de los Comités y los investigadores sean menos susceptibles de malas interpretaciones, desinformaciones y juicios conflictivos* <sup>24</sup>. Esta propuesta es útil para eliminar situaciones de riesgos inaceptables y para transparentar los beneficios y riesgos previsibles, pero es notorio que el asunto aparezca zanjado entre investigadores y comités, sin considerar su presentación a las personas que darán el consentimiento informado.

Los Comités de Bioética de la Investigación tienen entre sus tareas la de detectar y esclarecer lo más objetivamente posible los eventuales efectos indeseables del protocolo, incluyendo la cautela de rechazar procedimientos

que incluyan riesgos inaceptables por su magnitud o frecuencia, así como fiscalizar incentivos materiales que pudiesen tentar a los sujetos de investigación a aceptar riesgos mayores. Especialmente difícil es la tarea de ponderar objetivamente los riesgos de un estudio que por definición contiene incógnitas, sobre todo en procedimientos clínicos o experimentales que interfieren con procesos biológicos, siendo indispensable que el Comité evaluador actúe con prudencia y acendrada preocupación por proteger a los sujetos de investigación.

Algunos investigadores critican la cautela de los Comités como una intromisión oficial en materias que debieran decidirse desde la autonomía de personas competentes que, habiendo sido adecuadamente informadas, han de decidir en base al principio liberal denominado *voluntarismo limitado* acaso los riesgos presentados les merecen aceptación y por ende asumirían la responsabilidad por efectos indeseados que pudiesen ocurrir. Interferir con sus motivos, sean altruistas, monetarios, egoístas o de cualquier otra índole constituiría, en esta perspectiva, un paternalismo inaceptable, todo un pensamiento que indebidamente libera al investigador de responder por riesgos que provoquen daños a consecuencias del estudio y sugiere al Comité que no evalúe riesgos que el sujeto de investigación habría voluntariamente aceptado<sup>26</sup>. Esta descalificación de los Comités es del todo irresponsable cuando los mismos investigadores reconocen las dificultades y limitaciones para realizar un consentimiento informado en poblaciones cuya cultura e idioma difiere de la suya, pues es preci-

samente en esos escenarios donde los Comités deben extremar sus funciones de protección.

Son muy parciales los intentos de objetivar los posibles efectos negativos en procesos biológicos intervenidos, debiendo considerarse que al menos tan importante como la presunta objetivación de un riesgo, es la percepción que de él se tiene. La percepción personal de riesgo tiene fuerte influencia sobre el comportamiento de las personas, impulsándolas a cubrirse con seguros adicionales, entrar con especial cautela en situaciones que les parecen riesgosas, o negarse a asumir riesgos que no sean inevitables. Además de la actitud personal, existe la percepción social de riesgo como se da en forma típica en cuestiones ecológicas y ante la inminencia de una epidemia. Los procedimientos de consentimiento informado incluidos en todo protocolo de investigación, suponen erróneamente que las personas se encuentran tras un velo de ignorancia, donde no existen influencias biográficas, psicológicas o contextuales que traspasan el mero cálculo objetivo que evalúa riesgos. Los agentes médicos o científicos que intentan minimizar riesgos, enfatizan la remota probabilidad de su ocurrencia, en tanto que los temores subjetivos de los reclutados se concentran en la gravedad de los efectos resultantes si los riesgos se materializan.

### Minimización de riesgos

Hay al menos tres estrategias retóricas propuestas, preferentemente utilizadas en el reclutamiento de sujetos de investigación para restarle severidad a posibles riesgos: a) infor-

mación inadecuada; b) comparación con riesgos de actividades ajenas a la investigación; c) tipificación como riesgos mínimos.

La muerte de Jesse Gelsinger ilustra en forma dramática las deficiencias de información sobre riesgos<sup>26</sup>. El inesperado desenlace de un ensayo de transferencia génica en un joven de 21 años portador asintomático de una enfermedad hepática en estudio, no fue informado como un posible riesgo a pesar de existir antecedentes de estudios previos que apuntaban hacia esa posibilidad. La desinformación de riesgos puede ser involuntaria, debido a una comunicación deficiente o a estudios previos insuficientes; pero puede resultar de una intencionada minimización de posibles efectos negativos a fin de no ahuyentar al posible sujeto de investigación. El investigador tiene el deber de informar a sus prospectivos sujetos de investigación en forma completa, imparcial y personal, en vez de reducir el procedimiento del CI a la firma de un documento. Este aspecto es importante de recalcar por cuanto el Comité de Bioética puede haber quedado satisfecho con la presentación protocolaria de riesgos, pero que podría luego desvirtuarse por la entrega incompleta o sesgada de esa información para facilitar la obtención del consentimiento voluntario de los sujetos.

El concepto de riesgos mínimos fue inicialmente introducido para aplicarlo en estudios clínicos terapéuticos a realizar en niños que aún no están en condiciones de evaluar riesgos y tomar decisiones acerca de su participación, aunque su uso se propone actualmente para muchos otros tipos de investigaciones en

que el consentimiento informado no es considerado necesario o se presume inalcanzable<sup>27</sup>. Riesgos mínimos ha sido definido de dos formas: como el riesgo que toda persona enfrenta a diario en el transcurso de sus actividades, o como el riesgo a que están sometidos los pacientes por su tratamiento médico de rutina. Ambos criterios son vagos e insensibles a la individualidad de las personas y a las variables contextuales, además de ocultar incertidumbres y posibles riesgos mayores inherentes a toda investigación biomédica<sup>21,28</sup>.

El intento de objetivar riesgos mínimos comparándolos con situaciones diversas a las de investigación, como por ejemplo la donación de órganos, son inadecuados porque fracasa la analogía. El donante vivo se somete a un riesgo teniendo certeza de los beneficios que su donación hace posible como la única alternativa para el receptor de sobrevivir o liberarse de las severas molestias de la máquina de diálisis. En comparación, el reclutamiento para un estudio no terapéutico difícilmente podrá pretender justificarse con los supuestos beneficios sociales indeterminados e hipotéticos que le son presentados, ya que una gran proporción de las investigaciones biomédicas tienen fines interesados que son ajenos al bien público. Ninguna de esas sugerencias por restarle gravedad a posibles riesgos disipa las incertidumbres y eventuales consecuencias deletéreas de ingresar a estudios que no benefician médicamente al paciente. En aras de la protección médica a que tienen derecho, *las personas enfermas no debieran ser reclutadas para estudios no terapéuticos*, una proscricción que alcanza su máxima exigencias cuando los

prospectivos sujetos de investigación no son mentalmente competentes.

### El principio de precaución

Otra estrategia por llevar los riesgos a una incertidumbre inocua es aplicar el principio de precaución, principalmente en estudios comunitarios donde se busca una autorización impersonal para investigar. La precaución consiste en proponer la implementación de un programa – introducción de un fármaco, un agroquímico, una vacuna insuficientemente estudiada – aún cuando los posibles riesgos no sean bien conocidos ni hayan sido evaluados, pero que presuntamente son razonables y justificados por los supuestos beneficios de la acción. El planteamiento de la precaución en términos más bien pragmáticos e interesados que científicos, alberga el peligro de no indagar en forma exhaustiva los potenciales efectos indeseables y sub-notificar riesgos detectados. La precipitación en introducir un producto al mercado se ampara bajo una supuesta precaución, más retórica que real, por evitar riesgos. Así se explica el retiro del mercado de fármacos aprobados que resultan ser tóxicos, la necesidad de interrumpir anticipadamente estudios clínicos, la catastrófica aparición de efectos deletéreos masivos, como la Talidomida.

La sugerencia de aplicar una versión dura de precaución cuando los potenciales riesgos son especialmente malos, y ser más tolerante frente a riesgos menos severos, no hace más que continuar las incertidumbres e indefiniciones que afectan al principio de precaución <sup>29,30</sup>.

Cuanto menos cuantificables sean los efectos de lo propuesto, más susceptible es la precaución a influencias de poder, las fuerzas productivas minimizando riesgos y exagerando beneficios, la comunidad afectada insistiendo en eliminar los riesgos residuales, en lo que termina siendo un conflicto de poder e ideología.

Es preocupante que las normativas éticas y la bioética académica que se ocupan del tema tiendan a justificar y desarrollar estas diversas estrategias por mitigar la percepción de riesgos aun cuando muchas investigaciones son demostradamente propensas a producir efectos deletéreos inesperados. Sigue siendo respetable el criterio de dilucidar lo éticamente permisible en estas materias, y que fuera formulada hace 40 años como el principio de *Papworth*, consistente en apelar al sentido común y a la tradicional Regla de Oro de la ética, preguntando al investigador si estaría dispuesto a aplicar estas retóricas de reclutamiento a sus propios hijos <sup>31</sup>.

### Riesgos para poblaciones vulnerables

La muy inadecuada definición de Cioms describiendo a personas vulnerables como *las absoluta o relativamente incapaces de proteger sus propios intereses*, se refleja en la aseveración que *el sistema regulatorio de EE.UU. describe vulnerabilidad primariamente a la ausencia o la presuntamente reducida capacidad de consentir* <sup>32</sup>. Al negar competencia mental en forma tan arbitraria, se abren las puertas para una persuasión manipuladora, en ocasiones

coercitiva, por parte de los investigadores frente a los así llamados individuos y comunidades vulnerables. Esta actitud, más colonialista que paternalista, debe ser detectada en estudios patrocinados por corporaciones e instituciones que ven la conveniencia de trasladar sus ensayos a países menos desarrollados. Entre las causas de vulnerabilidad se menciona a los *políticamente desempoderados... los miembros de comunidades desconocedoras de conceptos médicos modernos... los económicamente desaventajados* <sup>33</sup>. Estas descripciones son aplicadas a personas y comunidades de naciones menos desarrolladas, que en la perspectiva del investigador serán catalogadas de vulnerables y disautónomas según la lógica de Cioms, siendo sometidas a los riesgos y rigores de un estudio sin que medie un procedimiento adecuado de consentimiento voluntario.

Todos estos argumentos son motivos poderosos para reforzar la labor de los Comités de Bioética en Investigación en los países huéspedes y no confiar en las evaluaciones éticas que acompañan a los protocolos elaborados en el país de los patrocinadores. Estos Comités locales deben velar con todo rigor que las investigaciones con seres humanos sean cautelosas en reducir los riesgos y persistan en proteger a los sujetos de investigación con exigencias de información y consentimiento, aun cuando el rigor del procedimiento incomodase a investigadores y patrocinadores y pudiese afectar sus intereses <sup>34</sup>. La máxima hipocrática *primum non nocere* debe ser recuperada y respetada frente a los procedimientos invasivos y los potenciales de riesgo que for-

man parte de la clínica y de la investigación biomédica contemporáneas.

## Consideraciones finales

El presente texto toma una decidida posición en defensa de los sujetos de investigación, sobre todo si son pacientes o personas desmadradas, con creciente frecuencia reclutadas en investigaciones trasladadas a países de escaso desarrollo socioeconómico. Es evidente que el afán de proteger a los sujetos de investigación es vista por los investigadores como una obstrucción al libre desarrollo de la ciencia pero ello, lejos de ser deplorable, es un requerimiento ético a mantener y robustecer, ante todo si se considera que el grueso de los estudios clínicos que se realiza son redundantes, obedecen a estrategias de la industria farmacéutica por asegurar nichos de mercado o la obtención/renovación de patentes, desarrollando medicamentos que dejarán interesantes utilidades. Priman los intereses corporativos y académicos por sobre la dedicación a solucionar necesidades sociales y vacíos terapéuticos <sup>35</sup>. Quedan desatendidas las búsquedas de soluciones terapéuticas y preventivas para enfermedades que asolan epidémicamente a poblaciones cuya insolvencia no promete mercados auspiciosos, un desequilibrio conocido como la brecha 90:10, según lo cual la mayor parte de los recursos de investigación se invierten en estudiar un escaso número de problemas médicos que preocupan a los países más desarrollados.

Aquellas investigaciones que son novedosas y creativas también deben ser acuciosamen-

te evaluadas, pues se realizan en sistemas moleculares y submoleculares que afectan a múltiples procesos biológicos y en una forma que posiblemente no puedan ser esclarecidas con planteamientos de determinismo monocausal sino que requieran recurso al determinismo caótico o complejo, que alberga una cantidad inconmensurable e impredecible de efectos.

Las Comisiones Nacionales de Bioética que se están creando en muchas naciones deberán incluir entre sus funciones la cuidadosa vigilancia de la integridad de las personas reclutadas<sup>36</sup>, tomando en consideración que la investigación biomédica es realizada en forma creciente por instituciones comerciales, las *Contract Research Organizations* (CRO), e que es evaluada por Comités privados que tienen

finés de lucro, y desplazada hacia naciones menos desarrolladas donde supuestamente las exigencias éticas son más laxas. Los países huéspedes han de vigilar con especial cuidado la indebida aplicación del doble estándar ético de investigación, que propicia una ética máxima o *aspiracional* en las naciones patrocinadoras, a tiempo que apenas concede una ética pragmática, contextual o situacional, a las naciones pobres que hospedan los estudios importados<sup>37</sup>. También es preciso controlar la labor de muchos Comités Institucionales de Bioética en Investigación que se ven sobrepasados en sus esfuerzos por la creciente cantidad de estudios que deben evaluar. El tema de los riesgos en procedimientos clínicos y de investigación debe mantener su preeminencia en la bioética de investigación, cautelando al máximo a las personas involucradas.

## Resumen

### Bioética de riesgos biomédicos

El consentimiento informado (CI) para procedimientos médicos o estudios clínicos se fundamenta en ponderar beneficios versus riesgos. Procedimientos terapéuticos e investigaciones biomédicas de avanzada pueden albergar riesgos de envergadura, mientras los beneficios para participantes se vuelven marginales o inexistentes, sobre todo en estudios no terapéuticos. Para facilitar el reclutamiento de participantes, se ha propuesto enfatizar beneficios médicos inespecíficos o apelar vagamente al bien común que sería fomentado, lo que estimula falsas expectativas terapéuticas. Los riesgos son informados en forma incompleta, mitigando magnitud o probabilidad de efectos negativos, y recurriendo a la doctrina de riesgos mínimos para reclutar tanto personas autónomas como a los de competencia mental reducida. Las barreras culturales y socioeconómicas entre investigadores y la población de naciones pobres que hospedan los estudios, han creado la categoría de *vulnerables* definida como la incapacidad de cuidar los propios intereses, indebidamente estableciendo relaciones paternalistas que lindan en lo colonial.

Los comités de ética deben extremar sus evaluaciones para proteger a las personas que son incorporadas a procedimientos de beneficios inciertos y riesgos desconocidos o mayores de los informados.

**Palabras-clave:** Consentimiento informado. Ensayos clínicos como asunto. Ética. Investigación biomédica. Riesgo.

### Abstract

---

#### Bioethics of biomedical risks

Informed consent for medical procedures and research protocols is based on a benefit/risk evaluation. Sophisticated therapies and front-line investigations, especially if non therapeutic, often have only marginal or no benefits, and yet may entail considerable risks. To facilitate recruitment of patients and research subjects, a therapeutic misconception is often created by vaguely promising non specific medical benefits and appealing to support of the common weal. Incomplete information of risks, and the rhetoric of minimal risks are employed to recruit competent patients and those with impaired capacity of decision. Cultural and socioeconomic barriers between researchers and the population of poor host nations have promoted the idea of *vulnerability* defined as the incapacity to look after one's own interests, thus justifying paternalistic attitudes reminiscent of colonialism. Ethics committees are called upon to protect patients and research subjects by stringently evaluating procedures that are of uncertain benefit and insufficiently informed or unknown risks.

**Key words:** Informed consent. Clinical trials as topic. Ethics. Biomedical research. Risk.

### Referencias

---

1. Luhmann N. Soziologie des risikos. Berlin: de Gruyter; 1991.
2. Beck U. Risikogesellschaft. Frankfurt: Suhrkamp; 1986.
3. Bauman Z. En busca de la política. México: Fondo de Cultura Económica; 2001.
4. Breilh J. Epidemiología crítica. Buenos Aires: Lugar Editorial; 2003.
5. Sass H-M. Reichsrundschreiben 1931: pre-Nuremberg german regulations concerning therapy and human experimentation. J Med Philos 1999;8: 99-111.
6. Dickenson D. Risk and luck in medical ethics. Cambridge: Polity Press; 2003.
7. Miller FG, Joffe S. Limits to research risks. J Med Ethics 2009;35: 447.
8. Kottow M. Participación informada en clínica e investigación biomédica. Bogotá: Universidad Nacional de Colombia/Unesco; 2007.

9. Angell M. The truth about the drug companies: how the big drug companies deceive us. *NYR Books* 2004; 51(12):52-8.
10. Ingelfinger FK. Informed (but uneducated) consent. *N Engl J Med* 1972;287:465-6.
11. Garrafa V, Prado MM. Changes in the Declaration of Helsinki: economic fundamentalism, ethical imperialism and social control. *Cad Saúde Pública* 2001;17:1489-96.
12. Diniz D, Correa M. The Helsinki Declaration: relativism and vulnerability. *Cad Saúde Pública* 2001;17:679-88.
13. Kimmelman J, Weijer C, Meslin EM. Helsinki discords: FDA, ethics, and international drug trials. *Lancet* 2009;373:13-4.
14. Kottow M. El uso de placebos en estudios clínicos y comunitarios: consideraciones éticas. *Cuad Med Soc (Chile)* 2009;49:94-100.
15. Nuffield Council on Bioethics. The ethics of research related to health care. London: NCOB; 2002.
16. Gilbert S. Trials and tribulations. *Hastings Cent Rep* 2008;38:14-8.
17. Grady C. Vulnerability in research: individuals with limited financial and/or social resources. *J Law Med Ethics* 2009;37:19-27.
18. Alpert S. Neuroethics and nanoethics: do we risk ethical myopia? *Neuroethics* 2008;1: 55-68.
19. Emanuel EJ, Weijer Ch. Protecting communities in research. In: Childress JF, Meslin EM, Shapiro HT, editors. *Belmont revisited*. Washington D.C.: Georgetown University Press; 2005: 165-83.
20. Jonas H. Philosophical reflections on experimenting with human subjects. In: Reiser SJ, Dyck AJ, Curran WJ, editors. *Ethics in medicine*. Cambridge: The MIT Press; 1978. p. 313.
21. Miller FG, Brody H. A critique of clinical equipoise. *Hastings Cent Rep* 2003;33: 19-28
22. Appelbaum PS, Roth LH, Lidz CW, Benson P, Winslade W. False hopes and best data: consent to research and the therapeutic misconception. *Hastings Cent Rep* 1987;7: 20-4.
23. Miller FG, Joffe S. Op. cit.: 445.
24. The Belmont Report. In: Childress JF, Meslin EM, Shapiro HT, editors: *Belmont revisited*. Washington/DC: Georgetown University Press; 2005. p. 253-65.
25. Rajczi A. Making risk-benefit assessments of medical research protocols. *J Law Med Ethics* 2004;32: 338-48.
26. Gelsinger P, Shamoo AE. Eight years after Jesse's death, are human research subjects any safer? *Hastings Cent Rep* 2008;38(2): 25-7.
27. Truog RD, Robinson W, Randolph A, Morris A. Is informed consent always necessary? *N Engl J Med* 1999;340:804-6.
28. London AJ. Reasonable risks in clinical research: a critique and a proposal for the integrative approach. *Statistics in medicine* 2006;25(17): 2869-85.
29. John ST. How to take deontological concerns seriously in risk-cost-benefit analysis: a

- reinterpretation of the precautionary principle. *J Med Ethics* 2007;33: 221-4.
30. Allhoff F. Risk, precaution and emerging technologies. *Studies in Ethics, Law, and Technology* [online] 2009 [cited 15 Dec 2009]; 3(2): article 2. Disponible: <http://www.bepress.com/selt/vol3iss2/art2>.
31. Papworth MH. *Human guinea pigs*. Boston: Beacon; 1967.
32. Levine C, Faden R, Grady C, Hammerschmidt D, Eckenwiler L, Sugarman J. The limitations of 'vulnerability' as a protection for human research participants. *Am J Bioeth* 2004;4: 44-7.
33. Grady C. Op.cit. p. 20.
34. Katz J. *Ethics and clinical research revisited*. *Hastings Cent Rep* 1993;23: 31-9.
35. Angell M. *The truth about the drug companies*. New York: Random House; 2005.
36. Kottow M. El rol de una comisión nacional de bioética. En: León CF, coordinador. *Libro de Actas 8ª Jornada Nacional de Bioética 2007 Ago 24-25*; Santiago, Chile. Santiago: Sociedad Chilena de Bioética; 2008.
37. Macklin R. *Double standards in medical research in developing countries*. Cambridge: Cambridge University Press; 2004.

Recebido: 22.2.2010

Aprovado: 23.3.2010

Aprovação final: 28.3.2010

---

#### Contato

Miguel Kottow – [mkottow@gmail.com](mailto:mkottow@gmail.com)  
Casilla 16168. Correo 9. Santiago, Chile.