



El presente editorial es una reseña histórica del consentimiento informado, íntimamente ligado a la evolución de la investigación clínica. Inicialmente, en una fase de cierta informalidad, los sujetos de experimentación eran del núcleo cercano del investigador. En una fase más formal, luego de un período oscuro cerca de la segunda guerra mundial, se sistematiza la investigación clínica, aunque aun no se incorpora a la rutina al consentimiento informado. En pos del beneficio poblacional, se pasa por alto el principio de autonomía de las personas. Se exponen algunos ejemplos de estudios, hoy a todas luces aberrantes, que fueron llevados a cabo en dicha fase oscura. A pesar de que el código de Nuremberg recomienda explícitamente el consentimiento informado, recién luego de la declaración de Helsinki se formalizan los principios de la investigación clínica. Se menciona el consentimiento informado, al que luego se agrega la revisión por un comité de ética independiente. Más cerca en el tiempo, las regulaciones de la FDA representaron un nuevo paso en el balance de autoridad entre el investigador y el sujeto. De este modo se le quitaba autoridad al investigador, transfiriéndola por un lado a los colegas, a través del comité de ética; y por el otro a los sujetos, a través del consentimiento informado. Los principios de autonomía, beneficencia, justicia y no maleficencia en el Informe Belmont.

La investigación clínica en sus inicios

Podemos decir que la historia del consentimiento informado es parte del siglo XX, aunque por supuesto, tiene antecedentes en épocas anteriores. En realidad, no tuvo demasiado impacto en la historia hasta que se hizo necesario; y eso ocurrió en dicho siglo. La idea de la experimentación en humanos es muy antigua. Aunque hay pocos registros provenientes de las civilizaciones griega, romana y árabe, los únicos que se encontraron corresponden a pruebas de eficacia de venenos en presos condenados a muerte¹ y es altamente probable que no se haya considerado la toma de un consentimiento, y menos aún informado. La toma del consentimiento de un sujeto de investigación clínica está directamente relacionada con el *principio ético de autonomía* de las personas. Los primeros registros de toma de conciencia de la autonomía de las personas en medicina se encontraron en algunos escritos de Maimónides (médico y filósofo judío del siglo XII,¹ en los que se expresaba que el ser humano es un fin en sí mismo y no un medio, ni siquiera para aprender nuevas verdades.²

La experimentación en humanos tuvo su primer gran impacto en la práctica médica en el siglo XIX a través del trabajo del médico inglés Edward Jenner. Él había observado que los granjeros productores de leche que habían contraído erupciones de cerdos o vacas parecían más inmunes a la viruela. Jenner extrajo material de sus pústulas, lo inyectó a otra persona, y observó si el receptor podía resistir luego la exposición a la viruela. Este procedimiento parecía menos peligroso que el de inocular a un sujeto humano con pequeñas cantidades de material de pústulas de viruela.

En noviembre de 1789 Jenner inoculó a su hijo de 8 años con material de cerdos y varios meses después a otro niño de 8 años, con resultados satisfactorios. Nosotros hoy no podemos saber si este menor deseaba ser un sujeto de investigación o no, o cuánto sabía acerca del experimento. Pero esa no era una interacción entre extraños. Lo mismo podemos decir de la relación médico-paciente asistencial de esa época. Pero ahora nos vamos a remitir a tratar la investigación clínica.

El niño era vecino de Jenner, Jenner era un caballero de prestigio, y el experimento tenía beneficios potenciales para el sujeto. El punto de los *beneficios potenciales* es crucial. Ese punto divide a la investigación clínica en terapéutica y no terapéutica. La investigación no terapéutica (estudios fase I en diferentes áreas excluyendo investigaciones en oncología y SIDA), como está actualmente descrita en la Nueva Declaración de Helsinki,³ debe llevarse a cabo priorizando siempre el bienestar del sujeto sobre la investigación en sí misma y sobre el interés

de la ciencia.

Durante la mayor parte del siglo XIX, la experimentación humana fue una industria casera, con médicos individuales que probaban uno u otro remedio en vecinos, parientes o en ellos mismos.

Un momento paradigmático fue aquel en el que Luis Pasteur, luego de varios meses de haber probado la efectividad de su vacuna antirrábica en animales se decide a hacerlo con un ser humano. Finalmente el pedido llegó a través de la madre de un niño que había sido mordido por un perro probablemente rabioso. Eran vecinos de Pasteur y ellos, como todo el vecindario, conocían acerca de sus experimentos. A pedido de su madre el niño fue inoculado con la vacuna antirrábica, con resultados satisfactorios.¹ Como vemos en este caso, el consentimiento informado era un hecho natural.

Con la posterior profesionalización del entrenamiento médico, la experimentación humana aumentó, se industrializó, y el lazo íntimo que unía al investigador (médico) con el sujeto (paciente) se debilitó.

Los primeros estudios que se comenzaron a realizar en forma más "industrializada" fueron estudios con controles históricos. Los primeros estudios ciegos o al menos aleatorizados se comenzaron a realizar en la década de 1950.

En los estudios con controles históricos se administraba una nueva droga en general a pacientes hospitalizados y se comparaba su índice de recuperación con los del pasado. El caso más significativo tal vez fue el primer estudio con insulina, que realizaron en Canadá Banting y Best en pacientes diabéticos con riesgo de muerte inminente. Interpretaron la recuperación como clara prueba de la eficacia del tratamiento, a pesar de no tener un grupo control contemporáneo. En este caso tampoco existe constancia de que los pacientes hayan aceptado participar del estudio o de que hayan sido informados acerca del mismo, pero la administración de la droga de investigación tenía claros beneficios para ellos y es probable que estuvieran deseosos de participar, ya que la investigación era claramente terapéutica.

A medida de que la medicina se fue haciendo más científica, algunos investigadores esquivaron el comportamiento ético en la experimentación, haciendo del progreso médico, más que del bienestar del sujeto, el objetivo de la investigación.

En esta zona de ambigüedad, el experimento más famoso es el de la fiebre amarilla. Walter Reed deseaba confirmar que el mosquito era el transmisor de la fiebre amarilla. Primero participaron los miembros del equipo de investigación, como era tradicional, pero cuando vieron la necesidad de incorporar más sujetos, reclutaron soldados e hicieron una suerte de *contrato* que prometía una recompensa monetaria, que en caso de muerte sería para las familias.

El contrato fue un primer paso a arreglos más formales con sujetos humanos, aunque no se los informaba en forma completa acerca de los riesgos y beneficios de la investigación.

La investigación clínica rondando la Segunda Guerra Mundial

Al salir de la zona de ambigüedad y entrando en la parte más oscura de la historia, durante el período previo a la Segunda Guerra Mundial, se utilizaron poblaciones institucionalizadas e incompetentes: restricción de jugos de cítricos en un asilo de huérfanos de Nueva York para estudiar escorbuto; estudio de la vacuna para la influenza con virus vivo en instituciones de retrasados mentales.

El evento transformador de la investigación clínica en Estados Unidos fue la Segunda Guerra Mundial. Los que previamente eran esfuerzos ocasionales e individuales, se transformaron en proyectos bien coordinados, extensivos y con soporte económico federal.

Al mismo tiempo cambiaron los objetivos de la investigación clínica: antes era el bienestar de los sujetos, ahora el de otros sujetos, especialmente soldados, quienes estaban muy expuestos a las enfermedades.

La necesidad de obtener el consentimiento del sujeto fue dejada de lado por el sentido de urgencia prevalente en esos tiempos.

Uno de los problemas más graves que enfrentó Estados Unidos durante la guerra fue el paludismo, incrementado porque los japoneses controlaban la provisión de quinina. Como esta enfermedad no era fácilmente controlada en los Estados Unidos, los investigadores decidieron infectar a residentes de instituciones mentales y de prisiones. Los sujetos fueron infectados intencionalmente mediante transfusiones y les fue suministrada la terapéutica investigada. De la misma manera se probó la vacuna de la influenza.

Los comentarios de la prensa eran positivos, por el aporte que se estaba haciendo a la maquinaria de la guerra, que por una parte reclutaba soldados, y por otra, sujetos humanos para investigación, y los mismos principios jugaban para las dos partes.

En efecto, los tiempos de guerra opusieron la ética teológica a la deontológica: el mayor beneficio para el mayor número. Este era el precepto para justificar el envío de algunos hombres a ser asesinados, para que otros puedan vivir. La misma ética justificaba utilizar pacientes de instituciones mentales para investigación humana.

Luego de terminada la Segunda Guerra Mundial hubo una expansión extraordinaria de la experimentación humana, y muchos investigadores siguieron cumpliendo las reglas de los tiempos de guerra, ahora pensando en términos de guerra fría y en la guerra contra la enfermedad. La justificación utilitaria continuó.

La relación médico-paciente entre el investigador y el sujeto seguía siendo casual y la información dada al sujeto dependía del investigador, que en general no divulgaba mucha información, por el temor de provocar la negación del sujeto a participar, ya que no había procedimientos establecidos para protegerlo. En los años 60, sólo 9 de los 52 Departamentos de Medicina estadounidenses tenían procedimientos formales para aprobar las investigaciones en sujetos humanos.¹

Se hubiera esperado mucha más atención sobre la ética en la experimentación humana en el período de post-guerra inmediato, a la luz de los elementos tratados en los tribunales de Nuremberg en los juicios a los médicos nazis. Las atrocidades cometidas por éstos deberían haber provocado un compromiso mayor de los Estados Unidos para regular la investigación clínica, sin tomar en cuenta que los japoneses cometieron atrocidades similares, sin ser juzgados. Además, los experimentos americanos durante la guerra deberían haber generado una autocritica que no existió. Durante los juicios de Nuremberg,

Andrew Ivy fue uno de los médicos americanos convocados por la fiscalía para evaluar la conducta de los médicos nazis. A través de él los Estados Unidos fueron acusados de cometer experimentos no éticos durante la guerra en prisioneros y de haber violado la autonomía de los sujetos. Ivy intentó explicar que en un país democrático no se estaba violando la autonomía ya que un prisionero tenía la opción de no participar en un ensayo clínico.³ Esto resulta muy poco creíble a la luz de los experimentos que se habían realizado.⁴

Según el primer principio del *Código de Nuremberg*, de 1946: "El consentimiento voluntario del sujeto humano es absolutamente esencial, esto quiere decir que la persona involucrada en la investigación debe tener capacidad legal para dar consentimiento. Por este principio, los niños y discapacitados mentales no pueden ser sujetos de investigación".⁵

Salvo algunas excepciones, el código no recibió demasiada atención hasta los años 70. Ni siquiera los juicios de Nuremberg tuvieron especial cobertura en la prensa. La opinión de muchos médicos americanos era que servía para los bárbaros, pero era innecesario para los médicos comunes. Las partes acusadas no eran vistas como médicos sino como secuaces de Hitler.⁵⁻⁷

En el período 1945-1965 varias asociaciones americanas y mundiales generaron guías para la investigación humana que expandieron el código de Nuremberg. La mayoría de estas guías, sin embargo, tuvieron mínima atención e impacto en las prácticas institucionales tanto en los Estados Unidos como en Europa. En general los investigadores podían hacer lo que quisieran en sus "laboratorios", limitados solamente por sus conciencias.

La Asociación Médica Mundial emitió en 1964 la *Declaración de Helsinki*, que expande el concepto de consentimiento informado, requerimiento de un investigador calificado y en 1975 agrega el de la revisión por un comité independiente.⁸

En 1966, el *New England Journal of Medicine* publicó un artículo escrito por Henry Beecher, que evaluaba cómo los investigadores ejercitaban estos principios.

Su análisis contenía una breve descripción de 22 casos en los que los investigadores habían puesto en riesgo a los sujetos, sin haberlos informado. La conclusión fue que los procedimientos no éticos llevados a cabo por los investigadores no eran infrecuentes.¹ Dos de los casos citados son especialmente importantes: uno era el de una investigación que probó una vacuna para hepatitis, luego de haber infectado intencionalmente a sujetos de una institución mental de Nueva York con virus vivo de hepatitis; y el otro era aquel en el que se inyectaron células cancerosas a 22 pacientes seniles hospitalizados para estudiar las respuestas inmunológicas.

Otro caso que generó respuestas ardientes de la política y de la opinión pública en Estados Unidos fue el estudio de sífilis de Tuskegee, llevado a cabo por el Servicio de Salud Pública de los Estados Unidos. Sus investigadores habían estado observando la historia natural de la enfermedad en un grupo de pacientes de raza negra con sífilis secundaria desde 1930. No se justificaba de ningún modo no haberles dado penicilina después de 1945, pero el estudio terminó recién en 1972, cuando fue dado a conocer por una revista de interés general: el *Washington Star*. Los pacientes no habían sido informados a cerca de la disponibilidad de penicilina.

Durante las décadas de los 50 y los 60, no sólo investigadores individuales, sino también agencias gubernamentales, condujeron estudios que ignoraron el consentimiento informado. Tras el objetivo de estudiar el impacto de la radiación como arma de defensa nacional, un estudio evaluaba la producción de espermatozoides luego de la exposición testicular a rayos X. Los pacientes no fueron informados del riesgo de cáncer. En otro de los estudios, financiado por el Departamento de Defensa de los Estados Unidos para estudiar los efectos de las radiaciones en el personal militar, enfermos terminales de un Hospital General recibieron radiación corporal total.



Durante este período también la Agencia Central de Inteligencia (CIA) condujo un experimento en que los sujetos eran expuestos a drogas y técnicas psiquiátricas en un esfuerzo por mejorar las formas de interrogatorio y lavado de cerebro.

Todos estos estudios fueron conocidos unas dos décadas después de realizarse.

En el año 2000 también tuvieron difusión los hechos acontecidos en la selva del Amazonas en 1968. Un investigador de la Universidad de Michigan probó una vacuna para el sarampión en una tribu de indios yanomamis, y provocó una epidemia mortal de la enfermedad. El estudio no estaba aprobado por ningún comité.⁹

Regulando la investigación clínica

Los casos publicados en el período 1966-1973 produjeron cambios críticos en la política del NIH (National Institutes of Health) y de la FDA (Food and Drug Administration). Ambas agencias fueron especialmente sensibles a las presiones del congreso y al hecho de que semejantes críticas podían llevar a un recorte presupuestario para investigación.

El NIH, aunque creía en la doctrina del consentimiento informado, se mantenía escéptico acerca de la factibilidad del procedimiento. El verdadero consentimiento informado parecía imposible de alcanzar porque los laicos serían incapaces de comprender los riesgos y beneficios inherentes a un protocolo de investigación. En efecto, el NIH no deseaba abandonar la noción de que los "doctores" debían proteger a sus pacientes y sustituirla por la idea de que los pacientes debían protegerse a ellos mismos. Su objetivo era asegurar que los sujetos no fueran dañados, pero no destacaban que se les daría la oportunidad e incentivo de expresar sus propias ideas.

La FDA también emitió regulaciones luego de la ola provocada por Beecher en 1966. A diferencia del NIH, la FDA describió el significado de la palabra consentimiento. Para dar el consentimiento una persona debía tener libertad de elección y una explicación exacta del procedimiento, incluyendo la duración y propósitos del ensayo, todos los inconvenientes y riesgos esperables, posibilidad de uso de placebo y alternativas terapéuticas existentes y disponibles.

Las regulaciones de la FDA representaron un nuevo paso en el balance de autoridad entre el investigador y el sujeto. Estas regulaciones sobre investigación no terapéutica hubieron prohibido muchos de los experimentos de la Segunda Guerra Mundial y muchos de los casos publicados por Beecher.

Las definiciones de la FDA iban mucho más allá de las estipulaciones vagas del NIH. Sin embargo quedaban ambigüedades, se confundía investigación con tratamiento. Pero claramente la *autoridad* le fue sacada al investigador como individuo y fue puesta en los *colegas* (comités de ética) y en los sujetos (consentimiento informado).

Además del profundo efecto que causó la difusión de los casos

mencionados, el foco que se le puso al tema del consentimiento informado, tanto en la ética biomédica como en la justicia, se explica por los acontecimientos de la sociedad en general acerca de las libertades individuales y de la igualdad social. Es evidente que el interés legal en el derecho de autodeterminación y el interés filosófico en el principio de respeto por la autonomía y el individualismo fue potenciado por varios movimientos sociales. Los temas tratados por los movimientos de derechos civiles, derechos de la mujer, y movimientos de defensa del consumidor, y los derechos de los prisioneros y los enfermos mentales, frecuentemente incluían los componentes del cuidado de la salud y ayudaron a reforzar la aceptación pública de los derechos relacionados a la medicina.¹

Oficializando la ética

El congreso americano creó en 1973 la Comisión Nacional de Protección de Sujetos Humanos de Investigación Biomédica y de Comportamiento. Esta comisión estaba formada por 11 personas, de las cuales no más de 5 debían ser investigadores.

Sus recomendaciones se hicieron ley, y se centraron principalmente en la supervisión de las investigaciones por los comités de ética. Pusieron especial atención a los *sujetos vulnerables*: prisioneros, discapacitados mentales y niños.^{10, 11}

Como finalización de varios años de trabajo, la comisión emitió en 1978 el *Informe Belmont*, una declaración de los principios éticos que debían gobernar la investigación clínica: autonomía, beneficencia y justicia. Posteriormente se adicionó un cuarto principio: no maleficencia. Estos principios son considerados en ética biomédica normas *prima facie*, o sea que gozan de universalidad y obligatoriedad *a priori*.^{12, 13}

Bajo este esquema, el propósito del consentimiento ya no era proteger al sujeto del riesgo, como implicaban las políticas federales anteriores, sino la protección de la autonomía y de la dignidad personal, incluyendo la de las personas incapaces de actuar en forma autónoma, en las que un tercero debe velar por sus intereses y consentir por ellos.

Esta conclusión desarrolló por primera vez una posición filosófica explícita del consentimiento informado en un documento gubernamental.

Las recomendaciones del Informe Belmont fueron hechas regulaciones por el Departamento de Salud y Servicios Sociales. Estas regulaciones se transformaron en ley en Estados Unidos en 1981: Código Federal de Regulaciones (CFR), parte 46: Protección de sujetos humanos.

Dicha ley técnicamente se aplica a las investigaciones realizadas con fondos federales en los Estados Unidos, pero se ha transformado en un estándar de la industria, y se aplica concretamente a todas las investigaciones llevadas a cabo en todos los países, independientemente de la fuente de financiamiento.

En Argentina estos mismos principios están regulados a partir de la promulgación de la disposición 5330 en el año 1997.¹⁴

Dra. Patricia Bujebaum [Departamento de Desarrollo Médico. Laboratorio Aventis Pharma]

Referencias

1. Thomas Reich W. (editor en jefe), Encyclopedia of Bioethics, Georgetown University, Macmillan Library reference USA, Simon & Schuster Macmillan, Nueva York, 1995.
2. The prayer of Maimonides, disponible en http://www.sma.org.sg/cmep/medical_ethics/MEB2/MEB2A2.html
3. Shuster E. Fifty years later: the significance of the Nuremberg Code, N. Engl. J. Med., 1997, 337 (20):1436.
4. Shuster E. Fifty years later: the significance of the Nuremberg Code, N. Engl. J. Med., 1997, 337 (20):1436.
5. Código de Nuremberg, disponible en <http://web.indstate.edu/nurs/mary/N322/Nurcode.html>
6. Katz J. The nuremberg code and the Nuremberg trial, JAMA, 1996, 276 (20):1662
7. Shuster E. The Nuremberg code: Hippocratic ethics and human rights, Lancet, 1998, 351:974
8. Nueva Declaración de Helsinki, disponible en www.pjbpubs.com/brookwood.
9. Diario Clarín, 18 de noviembre de 2000, página 76 (información general)
10. Nicoll L., Beyea S. The ethical conduct of research, AORN Journal, 1998; 67 (6):1237.
11. Jester M. A history of informed consent, 1999, disponible en http://www.cnahealthpro.com/cnahealthpro/amt/consent_history.html healthcare.
12. Beauchamp T. y Childress J.: Principios de ética biomédica, Masson, Barcelona, 1999.
13. Informe Belmont, disponible en <http://research.ucsb.edu/connect/pro/probelrp.html>
14. Disposición 5330, Ministerio de Salud y Acción Social, secretaría de Política y Regulación de Salud, Administración nacional de medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT)