

2

Práctica clínica e investigación clínica

Del conflicto a la convergencia

DIEGO GRACIA

SUMARIO

1. Un conflicto secular	42
2. Nuevas realidades, nuevos conflictos	43
3. La era de las regulaciones	44
4. Las razones de la convergencia	50
5. A modo de conclusión	53
Referencias	54

LO QUE VD. APRENDERÁ EN ESTE CAPÍTULO

1. El objetivo directo de la investigación clínica no es buscar el mayor beneficio para el sujeto de experimentación, ya esté sano o enfermo, sino aumentar el conocimiento sobre la seguridad y eficacia de los productos que se ensayan. Eso ha hecho que durante milenios, hasta finales del siglo XIX, se considerara éticamente inaceptable.
2. La tesis clásica era que el médico siempre ha de actuar en el cuerpo del paciente buscando su mayor beneficio, y que actuando así, aprenderá indirectamente a diferenciar los productos y las prácticas útiles (eficaces y seguras) de las que no lo son.
3. Es a comienzos del siglo XX cuando la evidencia obliga a admitir la necesidad de experimentar en seres humanos para conocer la seguridad y eficacia de los productos que se utilizan en la clínica. Aun así, durante toda la primera mitad de siglo y parte de la segunda, los médicos vieron la investigación clínica como algo ajeno a su práctica profesional y en buena medida opuesto a ella.
4. A partir de entonces empiezan a distinguirse tres tipos de prácticas: «prácticas clínicas» son las que han probado seguridad y eficacia; «prácticas experimentales» las que están en proceso de validación de su seguridad y eficacia; y «prácticas empíricas» las que no están ni validadas ni en proceso de validación.
5. Los abusos cometidos en la investigación clínica desde comienzos de siglo hasta los años sesenta, obligaron a promulgar normas y leyes de control de la investigación clínica por parte de los Estados. La «era de las regulaciones» abarca las tres últimas décadas del siglo XX y la primera del siglo XXI.
6. El movimiento de «medicina basada en las pruebas» es el resultado de un proceso de convergencia entre investigación clínica y práctica clínica, que comenzó hace algunas décadas y hoy ha ganado aceptación universal. Lógica y metodológicamente son dos procesos similares, razón por la que deben verse como convergentes y no como antagónicos.
7. Las nuevas tecnologías digitales permiten hoy, por vez primera en la historia, hacer que todo dato clínico sea también dato de investigación. De este modo, investigación clínica y práctica clínica han entrado en un camino de convergencia en el que acabarán por identificarse.
8. Esto obligará en el futuro a modificar muchas de las regulaciones ahora vigentes, así como el trabajo de los Comités de Ética de la Investigación, que de ser meros comités administrativos, habrán de asumir cada vez funciones más propiamente éticas.

1. UN CONFLICTO SECULAR

Las relaciones entre la práctica clínica y la investigación clínica han sido conflictivas a todo lo largo de la historia de la medicina.¹ La tesis clásica, la que han mantenido los médicos occidentales desde sus orígenes hipocráticos hasta finales del siglo XIX, ha sido que el objetivo de la práctica clínica no podía ser otro que aliviar o curar al paciente, por tanto, buscar su mayor beneficio, y que como la investigación clínica no tiene como objetivo directo el beneficio del paciente sino el aumento de nuestro saber, en principio debía considerarse incorrecta o inmoral. Esta doctrina puede hallarse en textos tan separados en el tiempo como el *De medicina* de Celso, escrito en el siglo I de nuestra era, y la *Introduction a l'étude de la médecine expérimentale*, publicada por Claude Bernard en 1865. Por tanto, la intención directa del acto clínico ha de ser siempre beneficente. El principio básico de toda la ética médica clásica ha sido el de beneficencia. Eso es lo que justificaba la actuación del médico, incluso en aquellos casos en que ese bien exigía operaciones muy cruentas que generaban en el enfermo graves sufrimientos. La tesis clásica afirmaba además que intentando hacer las cosas así, buscando directamente el bien del enfermo, el médico aprendía de modo indirecto lo que resultaba beneficioso para el paciente y lo que no, y por tanto incrementaba su conocimiento. Dicho en otros términos: para la teoría clásica el objetivo médico per se había de ser siempre la búsqueda del beneficio del paciente, lo que a su vez le permitía conocer *per accidens*

lo que era eficaz y lo que no, hacía incrementar de ese modo su saber y su ciencia. Ni que decir tiene que esta tesis fue la causa del casi nulo progreso de la ciencia médica a lo largo de siglos y milenios. Un metodólogo diría que se condenaron los diseños experimentales y prospectivos, permitiéndose solo los controles históricos y retrospectivos.

Este modo de ver las cosas no comenzó a cambiar más que en el tránsito entre el siglo XIX y el siglo XX. Por obra de personajes como Walter Reed y Paul Ehrlich, se fue poco a poco imponiendo la tesis de que era necesario probar los fármacos y productos sanitarios en seres humanos enfermos antes de considerarlos seguros y eficaces, y por tanto benéficos. De este modo, se abrió la era de la «investigación clínica»,² que durante la mayor parte del siglo XX se ha desarrollado mucho, pero por lo general al margen y paralelamente a la «práctica clínica». Los clínicos siguieron entendiendo la práctica clínica al modo clásico de los grandes maestros del siglo XIX, Armand Trousseau o Georges Dieulafoy, y viendo la investigación clínica como algo ajeno a su actividad, llevado a cabo por ciertas personas que estaban más interesadas por mejorar su currículo académico y hacer carrera universitaria, que por la práctica clínica en cuanto tal y la búsqueda del beneficio del enfermo. Si a esto se añaden los excesos a que llegó la investigación clínica en los años de la Segunda Guerra Mundial, se comprende que el recelo y hasta el rechazo de la investigación por parte de los clínicos fuera grande, incluso creciente, y que aumentara en las décadas poste-

riores a dicha Guerra. De hecho, la Declaración de Helsinki, publicada por la Asociación Médica Mundial en junio de 1964,³ aún distinguía entre dos tipos de investigación con seres humanos, la que llamaba «Investigación clínica asociada con cuidado profesional» (*Clinical Research combined with Professional Care*), y la «Investigación clínica no terapéutica» (*Non-therapeutic clinical research*). Este segundo encabezamiento podía hacer pensar que los redactores de la Declaración consideraban posible una investigación clínica que no necesitara buscar per se el beneficio del paciente, pero inmediatamente añaden esto: «En la aplicación puramente científica de la investigación clínica llevada a cabo en seres humanos, es obligación del médico mantenerse como promotor de la vida y la salud de la persona en la que se lleva a cabo la investigación clínica». Como no resulta fácil saber lo que eso significa, en la revisión de Venecia, llevada a cabo en 1983, los títulos antes transcritos se modificaron, hasta quedar así: «Investigación médica asociada con la asistencia médica: investigación clínica» (*Medical Research Combined with Professional Care: Clinical Research*), e «Investigación biomédica no terapéutica en seres humanos: investigación biomédica no clínica» (*Non-Therapeutic Biomedical Research Involving Human Subjects: Non-Clinical Biomedical Research*). El primer punto de la parte dedicada a investigación clínica decía así: «En el curso del tratamiento de un enfermo, el médico debe estar en libertad de recurrir a una nueva medida diagnóstica o terapéutica si, a su juicio, esta ofrece funda-

das esperanzas de salvar la vida, de restablecer la salud o de aliviar el dolor del paciente». En su base estaba la idea de que hay una investigación clínica que puede tener como objetivo directo y primario la búsqueda del beneficio del sujeto participante, lo cual dista mucho de ser correcto. Si supiéramos que algo es beneficioso para los pacientes, la investigación ya no sería justificable desde el punto de vista ético, ya que se estaría sometiendo, al menos a los participantes del grupo control, que no reciben tratamiento o que son tratados con placebo, a riesgos innecesarios. Y si se considera permisible la asunción de los riesgos inherentes a los ensayos clínicos, es porque resulta desconocida la seguridad y eficacia de los productos en estudio, en comparación con el régimen terapéutico estándar. Todo esto evidenciaba que los redactores de la Declaración partían del viejo criterio de que la investigación clínica solo era justificable si resultaba compatible con la búsqueda del mayor beneficio del enfermo, y que cuando eso no resultaba posible consideraban inadecuado hablar de investigación clínica. Por ejemplo, la fase I del desarrollo clínico de medicamentos no sería investigación clínica. Lo más llamativo del caso es que esto no se ha corregido hasta la versión del año 2000.

2. NUEVAS REALIDADES, NUEVOS CONFLICTOS

Las técnicas de evaluación de la seguridad y eficacia de los productos que fueron poniéndose a punto desde los años veinte hasta los cincuenta obligaron a distinguir entre productos «clí-

nicos», productos «experimentales» y productos «empíricos». Se consideran «experimentales» aquellos productos o procedimientos que se hallan en fase de evaluación de su eficacia y seguridad. Cuando tal experimentación tiene lugar en seres humanos, recibe el nombre de «investigación clínica». Una vez probada la seguridad y la eficacia, entran a formar parte del arsenal «clínico», entendiéndose por tal el propio de la «práctica» clínica, no de la investigación clínica. Y aquellos productos que ni están evaluados ni se hallan en fase de evaluación, deberían recibir el nombre de «empíricos».

Hasta los años de la Segunda Guerra Mundial, la regulación jurídica de la investigación clínica fue mínima. Ello se debió a la creencia, que todo el mundo dio por buena, de que el científico es una especie de sacerdote laico, consagrado a la investigación de los secretos de la naturaleza y la búsqueda de la verdad, y como la verdad no puede ser mala, resulta que desde el punto de vista ético al científico había que tenerle por persona moralmente intachable. Él estaba, en frase de Nietzsche, «más allá del bien y del mal». De ahí la inutilidad e improcedencia de las regulaciones. Él se autorregulaba, y eso era suficiente.

El primer gran golpe a esta creencia se lo dio la Segunda Guerra Mundial. Cuando esta acabó y se conocieron los experimentos llevados a cabo por los médicos nazis en los campos de concentración, empezó a cundir la sospecha de que los científicos eran tan vulnerables como cualquier otro ser humano. De hecho, habían actuado de modo criminal y necesitaban ser condenados. Para eso

hubo que elaborar el llamado Código de Nüremberg.⁴ Pero el tiempo demostró que tal código no fue suficiente. En las décadas posteriores las prácticas incorrectas continuaron, como puso en evidencia Henry Beecher en 1966.⁵ Los testimonios empezaron a resultar clamorosos y de dominio público cuando a comienzos de los años setenta salieron a luz pública varios casos de investigaciones clínicas claramente inmorales, el más conocido de los cuales fue sin duda el caso Tuskegee. Saber es poder, dice un refrán popular. La ciencia da saber y, consecuentemente, también poder. Y el poder, según la famosa sentencia de lord Acton, corrompe. El científico no solo no está más allá del bien y del mal, sino que su propio saber hace que le acechen todo tipo de tentaciones.

3. LA ERA DE LAS REGULACIONES

Esto explica que a partir de los años setenta del pasado siglo se iniciara la que ha dado en llamarse «era de las regulaciones». La investigación en general, y la investigación clínica en particular, han de estar controladas por la sociedad, a través del instrumento con que cuenta para ello, la norma, el derecho, y como consecuencia también la sanción. Así se entiende la profusión de normativas y códigos aparecidos, tanto a nivel internacional como nacional, durante los últimos treinta años del siglo XX. Como se trataba de dignificar la investigación biomédica y de evitar abusos, en todos estos documentos abundaba la palabra «ética». El cuerpo fundamental de doctrina fue elaborado entre los años 1974 y 1978 por la Comisión Nacional para

la protección de sujetos humanos en la investigación biomédica y de la conducta,⁶ cuyo informe final fue el famoso Informe Belmont, que estableció como principios éticos básicos los de «respeto por las personas» (o autonomía), «beneficencia» y «equidad» (o justicia), aplicables al control de la investigación clínica a través del «consentimiento informado», la «razón riesgo/beneficio» y la «selección equitativa de la muestra». Para controlar el cumplimiento de estos requisitos éticos, las legislaciones pusieron a punto una figura nueva, la de los llamados en Estados Unidos Comités de Revisión Institucional (*Institutional Review Boards*), y en Europa, bien Comités de Investigación clínica, bien Comités de Ensayos Clínicos, o Comités de Ética de la Investigación.

La era de las regulaciones se ha caracterizado por una indudable mejora de la calidad de la investigación clínica, pero también por una ingente burocratización de los procedimientos, y por consecuencia también de la ética. No deja de ser significativo el hecho de que los Comités que aparecieron primero y dieron la pauta a todos los demás instituidos en Europa y en otras partes del mundo, no se denominaran Comités de Ética sino Comités de Revisión Institucional. La revisión llevada a cabo por estos Comités se ha limitado en la mayoría de los casos a comprobar el cumplimiento por parte de los promotores de los requisitos administrativos exigidos por la legislación vigente en cada país o área geográfica. Algo que sin duda resultaba absolutamente necesario para cortar las malas prácticas e impedir abusos, pero que en cualquier caso parece claramente insufi-

ciente, al menos si los tales se pretende que sean comités «de ética».

Esto es algo sobre lo que ha ido cobrándose conciencia en las últimas décadas. Max Weber hizo famosa la distinción entre los tres modos de gestión del poder social, el «carismático», el «tradicional» y el «burocrático». Si el primero se caracteriza por ser personal e intransferible (los carismas del líder religioso o del gran gobernante, o el de un gran pintor, se caracterizan porque son inseparables de sus personas y mueren con ellos), del tercero cabe decir exactamente lo contrario, que es impersonal, de tal modo que lo detentan entes abstractos, con personalidad meramente jurídica, que llamamos instituciones. La modernidad se ha caracterizado desde sus orígenes por la progresiva burocratización de todos los poderes sociales, de tal modo que los detentan instituciones meramente jurídicas carentes de rostro y a las que resulta difícil, si no imposible, pedir cuentas. Esto ha sucedido, como no podía ser de otro modo, también en medicina. Del médico clásico, investido de indudable autoridad y gestor de gran poder social, se ha pasado a un sistema sanitario de enormes dimensiones, que detenta un poder infinitamente superior al que médico alguno individual pudo soñar nunca, pero que funciona con procedimientos estrictamente burocráticos. Eso explica que los médicos actuales añoren el poder personal de sus antiguos colegas, sin advertir, las más de las veces, que nunca ha tenido la medicina mayor poder que el actual, si bien este poder no lo detentan directamente los profesionales, sino las instituciones, o la macroinstitución llamada sistema sanitario.

No puede extrañar, tras lo dicho, que esto mismo haya sucedido en el ámbito de la investigación clínica, y que por tanto esta se haya burocratizado. A esto han contribuido en muy buena medida las regulaciones, cada vez más exigentes y estrictas, surgidas durante las últimas décadas. Y lo llamativo es que en todo este procedimiento normativizador aparece continuamente la palabra «ética». Se habla de «la ética de la investigación clínica», de los «Comités de Ética de la Investigación», etc. Y la cuestión es si la ética es compatible, o hasta qué punto lo es, con un sistema burocrático de este tipo.

La burocracia, hemos dicho, se caracteriza por ser estricta y rigurosamente impersonal. «El» Estado no es nadie en concreto. Ya no resulta posible decir aquello de Luis XIV de Francia: «*L'Etat c'est moi!*». Cuando a Charles de Gaulle se le ocurrió exclamar, aunque solo fuera retóricamente, «*la France c'est moi!*», la reacción que causó fue tremenda. Nadie, ninguna persona física es el Estado, por más que pueda detentar su poder o gobernarlo durante un cierto periodo de tiempo.

Hay otra característica de la burocracia que es preciso tener en cuenta. Se trata de que, debido quizá a su carácter impersonal y anónimo, tiende a crecer indefinidamente, con voracidad insaciable. Es lo que Kafka intentó representar en su *Castillo*. Esto sucede en el caso del poder del Estado y en el de cualquier otra institución social. Por supuesto, sucede también en el área de la investigación biomédica. Si antes decíamos que la gestión de la ética que hacen los Comités es en la mayoría de los

casos meramente administrativa, ahora podemos añadir que ese control tiende por su propia inercia a crecer. Un ejemplo muy significativo de esto lo tenemos en la Ley de Investigación Biomédica española aprobada en 2007. En el punto «e» del artículo 12, que trata de los «Comités de Ética de la Investigación», define como uno de los objetivos de estos el «informar, previa evaluación del proyecto de investigación, *toda investigación biomédica que implique intervenciones en seres humanos o utilización de muestras biológicas de origen humano, sin perjuicio de otros informes que deban ser emitidos*. No podrá autorizarse o desarrollarse el proyecto de investigación sin el previo y preceptivo informe favorable del Comité de Ética de la Investigación». A la práctica totalidad de los investigadores este precepto les parece excesivo e innecesario, habida cuenta de que el trabajo con muestras biológicas obtenidas en el propio proceso asistencial del enfermo no se ve por qué necesita de requisitos distintos a los propios de los datos clínico-asistenciales, y en concreto del visto bueno previo de un Comité. De hecho, los clínicos trabajan continuamente con muestras biológicas de origen humano, y no se ve por qué su utilización para estudios observacionales, e incluso para algunos experimentales, ha de pasar por el control del Comité de Ética. Llevado esto al extremo, obligaría al Comité al control de buena parte, si no toda, la práctica clínica. El investigador ve todo esto como un exceso debido a la voracidad propia de las instituciones burocráticas, que acaban creciendo y exigiendo requisitos innecesarios e incluso opuestos al

objetivo por el que fueron creadas. Una regulación excesiva es tan perjudicial como la propia ausencia de regulación. Adviértase, por lo demás, que la actividad clínica está ya sometida a una estricta regulación, y que todo dato sanitario, sea o no de investigación, tiene la categoría de sensible, necesitado de especial protección.⁷ En muchos casos, la ética de la práctica clínica y la legislación que la regula, deberían ser suficientes.

Esto último es algo que ha comenzado a preocupar en los últimos años. Lo primero que resulta sorprendente es que la llamada bioética se haya convertido en la práctica en lo que ha dado en llamarse bioderecho, es decir, en un conjunto de normas y requerimientos legales, cada vez más complejo, enmarañado y difícil de cumplir. Y lo segundo es que este proceso parece en muchos casos haberse vuelto en contra de los objetivos primarios de protección de los pacientes, en unos casos, y de las personas en quienes se experimenta, en otros, hasta el punto de que ciertos autores piensan que tales regulaciones pueden estarse volviendo contra los propios individuos a los que intentan proteger, produciéndoles más daño que beneficio.

En este sentido es interesante la crítica formulada por el psiquiatra británico Bill Fulford al modo de proceder de los Comités de Ética Asistencial de su país. Su tesis es que han limitado su actividad a la promoción y el control de las nuevas regulaciones jurídicas del ejercicio de la medicina, a la cabeza de todas el consentimiento informado, lo que lejos de mejorar la calidad de la asistencia sanitaria ha incrementado, por una parte, la burocracia administrativa del acto médico,

y por otra ha generado como rebote el fenómeno que se conoce con el nombre de medicina defensiva. En consecuencia, dice Fulford, es más que probable que en un gran número de ocasiones todo esto no haya redundado en beneficio del paciente sino más bien en su perjuicio.⁸

Algo similar cabe decir en el caso de la investigación clínica y de los Comités de Ética de la Investigación. Para comprobarlo, nada mejor que revisar el modo como se han desarrollado las ideas matrices del documento que dio las líneas ideológicas de todo este período, el Informe Belmont.

Uno de los pilares del citado informe fue la llamada «selección equitativa de la muestra», excluyendo como potenciales participantes en la investigación a todas aquellas minorías que se consideraban vulnerables o desprotegidas (niños, ancianos, presos, personas asiladas, embarazadas, etc.). La razón por la que el Informe propuso tal criterio es obvia: tradicionalmente, la investigación biomédica se había llevado a cabo, de modo prácticamente exclusivo, en esas poblaciones marginales y desprotegidas. Era necesario acabar con tal situación, claramente discriminatoria e injusta. Como consecuencia de ello, todas las legislaciones derivadas del Informe Belmont han asumido como principio que las personas participantes en la investigación solo pueden reclutarse en el grupo de personas mayores de 18 años y menores de 65, y que la investigación en otros grupos solo puede llevarse a cabo una vez probada su seguridad y eficacia en la población adulta, y cuando hay razones fundadas para pensar que alguna de esas poblaciones marginales puede

resultar beneficiada por el producto objeto de estudio.

Es difícil negar la pertinencia y sensatez de tal criterio. Pero pronto empezaron a verse sus inconvenientes. Uno primero, de orden económico. La repetición de los ensayos clínicos en cualquiera de esas poblaciones, niños, ancianos, etc., supone un gasto adicional muy considerable, que los promotores buscan evitar, no llevando a cabo los ensayos y utilizando ciertos criterios más o menos intuitivos para calcular las dosis aplicables, por ejemplo, a niños, como son la edad, el peso o el volumen corporal. La consecuencia es que un criterio que se estableció para proteger a estos grupos, acaba volviéndose en su contra, habida cuenta de que dificulta saber con precisión qué puede considerarse eficaz y seguro para ese grupo. Esto es aún más evidente en el caso de las mujeres embarazadas.

Esta crítica a la filosofía derivada del Informe Belmont surgió inmediatamente después de que aparecieran las regulaciones, y por tanto cabe considerarla ya clásica. Pero últimamente ha surgido otra de mayor calado.⁹ Uno de los pioneros fue John Harris en 2005, en un trabajo titulado «La investigación clínica es un deber moral».¹⁰ De entonces acá, esta tesis ha generado debate (la cuestión está en si se trata de un deber de los llamados imperfectos o de beneficencia, o si por el contrario es un deber perfecto o de justicia) y ganado adeptos.¹¹⁻¹⁵ Se trata de que como los beneficios de la investigación llegan a todo el mundo y todos los aprovechan, no parece justo ni correcto que los riesgos derivados de la participación en los ensayos clínicos recaigan

sobre unos pocos. Dicho de otro modo, la participación en los ensayos clínicos o en cualquier otro tipo de investigación clínica debería verse como una prestación social obligatoria, y en tanto que tal exigible a todo ciudadano por el mero hecho de serlo. Harris entiende que las personas tienen la obligación moral de participar en la investigación biomédica —«*Biomedical research is so important that there is a positive moral obligation to pursue it and to participate in it*»—. Sería algo parecido a lo que sucede con el pago de impuestos o lo que ha sido, durante muchos siglos, la obligación del servicio militar. Habría que decir que no solo hay que asumir riesgos en los casos de conflicto armado, sino que también hay otros riesgos que los ciudadanos deben asumir en tiempo de paz, como es este de la participación en investigaciones que se consideren necesarias o útiles para el progreso o la mejora de la salud general de la población. Se daría el caso de que aquí no tendría sentido la clásica objeción de conciencia a utilizar armas e ir a la guerra, de modo que no habría espacio ni para la objeción, al menos por ese concepto.

Lo dicho cuestiona no solo el criterio del Informe Belmont a propósito de la selección equitativa de la muestra, sino también su propia teoría del consentimiento informado. En efecto, el tomar parte en una investigación clínica no sería algo voluntario sino obligatorio. En el caso de la donación de órganos para trasplante se ha establecido la distinción entre el «consentimiento expreso» y el llamado «consentimiento presunto». Como es bien sabido, las legislaciones europeas suelen aceptar, en el caso de

la donación de cadáver, este último tipo de consentimiento, según el cual se presume donante a todo aquel que no haya dejado dicho de modo explícito antes de su fallecimiento que no quería serlo. En el caso de la donación de vivo, siempre se exige el consentimiento explícito. Pues bien, en investigación clínica, la doctrina derivada del Informe Belmont sigue este último criterio, de modo que el consentimiento explícito es el único que contemplan las legislaciones para todo tipo de investigaciones no solo en seres humanos, sino con cualquier tipo de material o tejido procedente de alguno de ellos. En la actualidad, hay voces muy críticas con este modo de proceder.¹⁶⁻²⁴ Si, como entiende Harris, la participación en los ensayos clínicos se considera un tipo de prestación social obligatoria, no se ve por qué ha de pedirse siempre consentimiento informado explícito, y por qué no se reserva esta práctica para aquellos casos en los que el riesgo sea importante o elevado, así como también para aquellos otros en los que estén en juego derechos importantes de la persona, como pueden ser la intimidad, la confidencialidad, etc.

El tercer y último de los principios del Informe Belmont es el de beneficencia. Consiste en el análisis de la razón riesgo/beneficio. Aquí también las cosas han variado sustancialmente en las últimas décadas, como lo demuestra la polémica surgida a propósito del *clinical equipoise*, expresión que introdujo Benjamin Freedman en 1987,²⁵ generalmente traducida por indeterminación o incertidumbre clínica, aunque sería más lógico hacerlo por equilibrio o equivalencia clínica, ya que el término inglés

poise significa exactamente eso, sobre todo cuando se le añade el prefijo *equi*, igual. El no hacerlo así se debe a que no conviene entender ese concepto en sentido positivo (como si ya supiéramos que el producto utilizado en un grupo no tiene una relación riesgo/beneficio superior o mejor que el del otro), sino en el negativo (no sabemos que el producto experimental sea más beneficioso que el del grupo control, ni tampoco que vaya a conllevar mayores riesgos). Este cambio de enfoque, que no estaba en el Informe Belmont, es importante, pues lo que la investigación clínica pretende es, precisamente, reducir incertidumbre, de modo que podamos pasar de la formulación negativa a la positiva. De conocerse esta y saber que algo es más beneficioso que otra cosa o que conlleva menor riesgo, la investigación ya no sería justificable. El confundir esos dos enfoques ha sido uno de los grandes sesgos del enfoque tradicional, empeñado por ello mismo en considerar que la investigación había de ser compatible con el objetivo directo de la clínica, es decir, con la búsqueda del beneficio directo del paciente. El planteamiento actual es más bien el opuesto, de tal modo que lo que el principio de beneficencia exige es que se tengan razones para afirmar que no se sabe si el producto experimental resultará beneficioso para el sujeto de experimentación, ni de modo absoluto, ni comparativamente respecto al producto utilizado en el grupo control. Lo que esto significa desde el punto de vista lógico es que se ha producido una inversión en la carga de la prueba, de tal modo que ahora la investigación solo puede llevarse a cabo, no si se sabe que

el producto experimental es más eficaz y seguro que el control, pues entonces tal investigación ya no sería necesaria, sino si no se sabe cuál de los dos es más eficaz y/o seguro.

4. LAS RAZONES DE LA CONVERGENCIA

De todo lo anterior cabe deducir que nos hallamos en un punto crucial, en el que se hace necesario revisar toda la filosofía contenida en el Informe Belmont, y como consecuencia también las normas y leyes derivadas de él, constitutivas de la que hemos denominado «era de las regulaciones». Quizá estamos en el momento de iniciar una nueva era, de la que ya cabe formular algunas ideas fundamentales.

Una primera es que en ella desaparecerá definitivamente la barrera que ha separado tradicionalmente la investigación clínica de la práctica clínica. Es lógico que así sea, y constituye un hito histórico de incalculables consecuencias. La digitalización de la información biomédica permite hoy, y sobre todo va a permitir en el próximo futuro, algo que hace muy pocos años resultaba impensable: la posibilidad de utilizar toda la información clínica para la investigación. No se trata solo ni directamente del ensayo clínico. La medicina basada en las pruebas ha puesto de relieve la importancia de la «epidemiología clínica» como método capaz de identificar las prácticas incorrectas de los profesionales y de los servicios, así como el modo de corregirlas. Los métodos de la epidemiología clínica no son solo «experimentales» sino también «observacionales», dado que no se puede reducir

la investigación clínica al ámbito de los primeros. Y lo que resulta obvio es que en un plazo relativamente corto de tiempo, toda la información clínica de los pacientes será utilizada para estudios observacionales y, por tanto, para reformar las prácticas clínicas, aumentando de este modo su efectividad y eficiencia. Esto, de suceder, llevará al cambio de muchas regulaciones, entre otras las recomendaciones CIOMS sobre investigación epidemiológica.²⁶ La investigación tendrá que llevarse a cabo en muchos casos sin consentimiento informado específico, e incluso, cuando la investigación se realice utilizando datos anónimos o públicamente accesibles, sin la aprobación del Comité de Ética de la Investigación. El control por parte del Comité deberá quedar reservado a los estudios propiamente experimentales, y quizá no a todos ellos sino solo a aquellos en los que el riesgo y la equivalencia clínica (el *clinical equipoise*) así lo aconsejen.

Es un hecho que los avances en la medicina del último siglo se han producido a consecuencia de la introducción de grandes novedades procedentes de otras áreas de la ciencia. El espectacular desarrollo de la química en el siglo XIX hizo posible la puesta a punto de la farmacología experimental y la terapéutica farmacológica en las últimas décadas de esa centuria y, sobre todo, en las primeras del siglo XX. Tras la Segunda Guerra Mundial, y como consecuencia de la desviación de los fondos públicos de investigación desde la física hacia la biomedicina, los físicos empezaron a buscar aplicaciones biomédicas de los instrumentos que habían puesto a punto

en décadas anteriores, sobre todo con ocasión de la guerra, lo que dio lugar a la aparición de las hoy llamadas «técnicas diagnósticas no invasivas» (entre los años 60 y 90). Y tras la crisis económica de 1973 se produjo otro cambio en medicina de consecuencias no menores, debido a las nuevas técnicas de gestión que llegaron procedentes de la economía y de la gestión empresarial. Las grandes revoluciones médicas de la última centuria fueron debidas al influjo de disciplinas en principio tan ajenas a su actividad como la química, la física y la economía.

Pues bien, hoy estamos asistiendo a una revolución de no menor envergadura. Se trata de que la tecnología digital y computacional está comenzando a posibilitar el manejo de ingentes masas de información, permitiendo que no se pierdan datos clínicos, lo que en otros términos significa que todo dato clínico podrá acabar convirtiéndose también en dato de investigación. La clásica distancia entre investigación y asistencia, o entre aprendizaje y práctica está llamada a desaparecer, de tal modo que todo acto clínico será de aprendizaje y podrá serlo también de investigación. De este modo se conseguirá progresar en tiempo muy breve de forma espectacular, y la investigación dejará de verse como una actividad colateral del ejercicio clínico. En terminología del Instituto de Medicina de los Estados Unidos, el gran reto actual está en aproximar, y a la postre unificar, el «aprendizaje» con el «cuidado de la salud», dando lugar a una estructura integrada y unitaria, que denominan *The Learning Healthcare System*, la integración de la asistencia y la investigación en

un único sistema, de tal modo que todo acto asistencial lo sea también de investigación, y viceversa.²⁷ De las consecuencias éticas de este proyecto se ha hecho eco el *Hastings Center Report*, en su número especial «Supervisión ética del aprendizaje en el sistema del cuidado de la salud», aparecido en 2013.²⁸

En su función de vigía del estado de la sanidad en su país y de consejero de su gobierno, el Instituto de Medicina publicó el año 2000 un informe de indudable repercusión internacional, *Errar es humano*.²⁹ Al año siguiente publicó otro que profundizaba en el mismo tema, *Cruzando el abismo de la calidad*.³⁰ De ellos partió toda la estrategia hoy mundialmente conocida con el nombre de «seguridad del paciente». Lo que se buscaba con ella era, como decía el subtítulo de ese informe, «un sistema de salud más seguro». Para conseguirlo era preciso identificar los errores que cometen los profesionales, por lo general sin intención ni culpa, pero que tienden a esconder por si acaso. La tesis del informe era que el miedo a la criminalización de la conducta evitaba sacar a luz los errores y por tanto corregirlos. De este modo, lo que en principio se había establecido para la seguridad del paciente, la persecución de las conductas irregulares, se estaba volviendo en contra suya, al impedir la corrección de los errores. Solo un sistema que permitiera sacar a luz los errores podría disminuir estos y de ese modo aumentar la seguridad del paciente, que es, en última instancia, lo que se pretende.

La serie de informes que a partir del año 2007 ha hecho públicos el Instituto de Medicina sobre el sistema de apren-

dizaje sanitario camina en la misma dirección, y puede verse como continuación del programa de incremento de la seguridad del paciente. Su tesis básica es que la medicina no progresa más porque desperdiciamos muchos datos clínicos y no conseguimos hacer del acto clínico un acto de investigación y aprendizaje. Es preciso integrar ambos sistemas, hasta el punto de hacer de ellos uno solo. Todo acto clínico debe ser un acto de investigación y viceversa. Solo entonces la medicina habrá encontrado su verdadera velocidad de crucero.

Si las cosas llegan a ese punto, y no hay duda de que llegarán, será preciso cambiar el actual marco legislativo de la investigación clínica, que además de ser excesivo y confuso, considera como investigación clínica todo aquello que se realiza en seres humanos, sea del tipo que sea, incluyendo, por tanto, la investigación observacional y la experimental, de tal modo que se exigen a la primera algunos requisitos que parecen más propios de la investigación experimental propiamente dicha, algo difícil de entender y aún más de practicar.

Esto quiere decir que la revisión por los Comités de Ética de la Investigación podrá quedar reducida a los estudios experimentales, y probablemente no a todos. No podemos olvidar que el propio acto clínico está ya de por sí sometido a normas muy estrictas, como las ya citadas a propósito de la confidencialidad de los datos. Por otra parte, conviene recordar que los Comités de Ética de la Investigación realizan hoy una función básicamente administrativa, entre otras cosas por la imposibilidad práctica de hacer algo más que eso. Quizá ese cam-

bio de orientación les permita pasar de ser meros comités administrativos de aprobación de protocolos, a verdaderos Comités de Ética. Hoy cumplen el primer objetivo, pero no el segundo. Esto lleva a que el investigador los vea más como una rémora u obstáculo que como una ayuda.

La tesis de John Harris y Soren Holm es que la obligación de participar no se reduce a los estudios observacionales sino que abarca también los experimentales y, por tanto, el ensayo clínico.³¹ Ellos piensan que hasta ahora ha sido preciso proteger tanto los derechos humanos del sujeto de investigación por los recelos que ha suscitado la investigación clínica (el miedo a ser «conejiillos de indias»), pero que en la actualidad puede darse por superada esa fase y es preciso iniciar otra completamente nueva, en la que las cargas de la investigación clínica tienen que distribuirse equitativamente entre toda la población.

Si esto acaba triunfando, y pienso que lo hará, entonces la función de los Comités de Ética de la Investigación cambiará drásticamente. En primer lugar, porque no tendrán que ocuparse de los estudios observacionales. Y en segundo, porque en relación a los experimentales, su función perderá mucho de su actual carácter burocrático y administrativo y podrá ser más específicamente ética, ocupándose de promover la calidad de la investigación, más allá de los requisitos administrativos.

¿Qué significará convertir los comités de revisión en auténticos Comités de Ética? Aún no lo sabemos muy bien, pero habrá de tener por objeto ayudar al investigador a que, a lo largo de todo el

proceso, se cumplan todos los requisitos éticos de una investigación en seres humanos, algo que no se identifica con la simple corrección administrativa. Hoy los Comités no cumplen ese objetivo, y tal puede ser una de las razones, aunque desde luego no la única, de que el fraude científico, la denominada «investigación descuidada»,³² que solo se evidencia en las publicaciones, pero que con frecuencia comienza mucho antes, haya aumentado en estas últimas décadas, precisamente aquellas de vigencia de los Comités.³³⁻³⁵

5. A MODO DE CONCLUSIÓN

A estas alturas del siglo XXI podemos ver con una cierta perspectiva lo sucedido en investigación clínica a lo largo de la pasada centuria. Acontecieron muchas cosas y muy positivas. Baste recordar que a comienzos del siglo XX aún no existía el término «investigación clínica» y que su espacio semántico lo ocupaba el término, hoy tan arcaico, de «vivisección». Tampoco se hablaba de «investigador», y menos se veía el médico a sí mismo como un investigador. Cuando uno lee los trabajos de Ramón y Cajal, sorprende comprobar que él no se denomina a sí mismo investigador, ni científico, sino «sabio», al modo tradicional usado en Francia.

A lo largo del siglo XX se ha elaborado toda la teoría de la investigación clínica. Primero se puso a punto la metodología, y luego se procedió a su regulación jurídica. La segunda mitad del siglo puede ser considerada, con toda propiedad, la «era de las regulaciones». Fue una etapa necesaria. Pero hay muchas razones para considerar que no puede verse como la última. Es preciso ir más allá. La filosofía procedente del Informe Belmont ha sido pródiga en frutos, pero todo hace pensar que su fecundidad está llegando a su fin. El siglo XXI empieza a otear nuevos horizontes. En ellos, ya no se fiará tanto a las regulaciones jurídicas, y menos se confundirá, como ha sido usual en las últimas décadas, la ética con el derecho. Investigación de calidad no puede confundirse con investigación administrativamente correcta. Un formulario correcto de consentimiento informado no asegura una información adecuada y de calidad. Lo que es condición necesaria no tiene por qué resultar suficiente. Y la ética, en este caso la ética de la investigación clínica, no puede cejar hasta la consecución de esto último.

REFERENCIAS

1. Gracia D. Investigación clínica. En: *Bioética y vida*. vol. 4: Profesión médica, investigación y justicia sanitaria. Bogotá: El Buho; 1998, pp. 77-110.
2. Lederer, SE. *Subjected to Science: Human experimentation in America Before the Second World War*. Baltimore: Johns Hopkins University Press; 1997.
3. Lederer, SE. *Research without borders: The origin of the Declaration of Helsinki*. Disponible en: <http://columbiauniversity.us/itc/history/rothman/COL479C1338.pdf>. Consultado el 10 de junio de 2013.
4. Annas, GJ, Grodin, MA. *The Nazi doctors and the Nuremberg Code: human rights in human experimentation*. Oxford: Oxford University Press; 1995.
5. Beecher HK. Ethics and clinical research. *N Engl J Med*. 1966; 274: 1354-60.
6. Belmont Report: *Ethical Principles and Guidelines for the protection of human subjects of research*. Report of the National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research. *Federal Register*. 1979; 44: 23192-7.
7. Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal, BOE. 1999; 298: 43090.
8. Fulford B, Thornton T, Graham G. *Oxford Textbook of Philosophy and Psychiatry*. Oxford: Oxford University Press; 2006, pp. 498-538.
9. Evans HM. Should patients be allowed to veto their participation in clinical research? *J Med Ethics*. 2004; 30: 198-203.
10. Harris J. Scientific research is a moral duty. *J Med Ethics*. 2005; 31: 242-8.
11. Stjernschantz F J, Hansson MG, Eriksson S. Why participating in (certain) scientific research is a moral duty. *J Med Ethics*. 2013; 31 de enero.
12. Brassington I. Defending the duty to research? *Bioethics*. 2011; 25: 21-6.
13. Chan S, Harris J. Free riders and pious sons. Why science research remains obligatory. *Bioethics*. 2009; 23: 161-71.
14. Brassington I. John Harris' argument for a duty to research. *Bioethics*. 2007; 21: 160-8.
15. Shapshay S, Pimple KD. Participation in biomedical research is an imperfect moral duty: a response to John Harris. *J Med Ethics*. 2007; 33: 414-7.
16. Lauren C. Milnera LC, Magnus D. Can informed consent go too far? Balancing consent and public benefit in research. *AJOB*. 2013; 13: 1-2.
17. Rothstein MA, Shobel AB. Does consent bias research? *AJOB* 2013; 13: 27-37.
18. Francis LP, Francis JG. Data citizenship and informed consent. *AJOB*. 2013; 13: 38-9.
19. Ioannidis JPA. Informed consent, big data, and the oxymoron of research that is not research. *AJOB*. 2013; 13: 40-2.
20. El Emam, Jonker KE, Moher E, Arbuckle L. A review of evidence on

- consent bias in research. *AJOB*. 2013; 13: 42-4.
21. Giesbertz NAA, Bredenoord AL, van Delden JJM. A thick opt-out is often sufficient. *AJOB*. 2013; 13: 44-6.
 22. Groenwold, RHH, van der Graaf R, van Delden JJM. How and when does consent bias research? *AJOB*. 2013; 13: 46-8.
 23. Trafimow D. The interaction between research consent and random error. *AJOB*. 2013; 13: 49-50.
 24. Fox MD, Munoz RT. Electronic fences make good neighbors: the importance of medical records managers to protecting autonomy. *AJOB*. 2013; 13: 50-2.
 25. Freedman, B. Equipoise and the ethics of clinical research. *N Engl J Med*. 1987; 317: 141-5.
 26. CIOMS, International Guidelines for Ethical Review of Epidemiological Studies. Disponible en: http://www.cioms.ch/images/stories/CIOMS/guidelines/1991_texts_of_guidelines.html. Consultado el 20 de mayo de 2013.
 27. Institute of Medicine (IOM). *The Learning Healthcare System: Workshop Summary*. Washington, D.C.: The National Academies Press; 2007.
 28. Solomon MZ, Bonham A. (eds). *Ethical oversights of learning health care system*. *Hastings Center Report*. 2013; Special Issue, supplement to vol. 43, n.º 1.
 29. Institute of Medicine. *To err is human: building a safer health system*. Washington, D.C.: National Academy Press; 2000.
 30. Institute of Medicine. *Crossing the quality chasm: a new health system for the 21st century*. Washington, D.C.: National Academy Press; 2001.
 31. Harris J, Holm S. Should we presume moral turpitude in our children? *Small children and consent to medical research*. *Theor Med*. 2003; 24: 121-9.
 32. Noorden, RV. Meeting targets lab lapses: attendees search for ways to tackle misconduct and sloppy science. *Nature*. 2013; 497: 300-1.
 33. Steen RG. Retractions in the scientific literature: is the incidence of research fraud increasing? *J Med Ethics*. 2011; 37: 249-53.
 34. Fang FC, Steen RG, Casadevall A. Misconduct accounts for the majority of retracted scientific publications. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2012; 109: 17028-33.
 35. Samp JC, Schumock GT, Pickard AS. Retracted publications in the drug literature. *Pharmacotherapy*. 2012; 32: 586-95.

