

## **Ética e Investigación en salud: ¿es lícito investigar en poblaciones vulnerables?**

Gonzalo Solís Sánchez

Presidente del Comité de Ética en Investigación del Principado de Asturias

El papel de la ética en investigación en salud es más necesario que nunca. Aunque existe una importante y amplia legislación nacional e internacional que ha ido delimitando este campo, una sociedad tan tecnificada y ambiciosa como la actual necesita una visión ética y crítica que module todo lo referente al progreso científico y, sobre manera, a la investigación en salud en humanos.

El fin último de la investigación en este campo es obtener beneficios para la salud de los sujetos, pero, como señaló el Profesor Jiménez Garrote, la misión principal de la ética es crear conciencia en el investigador de que todo lo técnicamente posible no es éticamente aceptable.

Antes de comenzar esta charla quisiera justificar mi presencia como ponente. Estoy aquí en representación del Comité de Ética en Investigación (CEI) del Principado de Asturias. La Ley de Investigación Biomédica, de 2007, estableció que cualquier proyecto de investigación con seres humanos requiere la valoración y aprobación por parte de un CEI. Y, aunque en nuestra región existía un CEI previamente desde hacía muchos años, en 2014 se estableció formalmente a través de un Decreto su constitución oficial.

Los CEI se encargan de garantizar los principios éticos de los estudios, de mantener el rigor científico y metodológico y, por supuesto, de proteger a todos los implicados en estas investigaciones, sobre todo a los sujetos investigados.

En España hay cerca de 100 CEI, distribuidos por las CCAA. Algunas tienen varios CEI y otras, como Asturias, uno de carácter autonómico. La Universidad tiene, a su vez, un Comité de ética en investigación con animales, que complementa nuestra función.

Nuestro CEm está compuesto por 21 miembros, con representación de farmacia, medicina y enfermería. También tenemos, por imperativo legal,

una abogada (Elena Díaz) y un miembro lego externo (Constantino Quintana) cuya labor es fundamental para dar voz a los pacientes.

A continuación, y antes de entrar en el tema de la vulnerabilidad, me gustaría dejar unas pinceladas sobre legislación e integridad científica para establecer el marco sobre el que construir la idea de vulnerabilidad.

En nuestra sociedad actual, el mundo de los descubrimientos biológicos y de la innovación biomédica se ha convertido en un campo más relacionado con el mercado de valores que con la propia ciencia en sí.

Por otra parte, las instituciones (académicas y sanitarias) exigen a su personal niveles curriculares que hacen que la frase “publicar o morir” esté hoy día en plena vigencia. La competencia en proyectos y publicaciones, con sus factores de impacto e índices bibliométricos es realmente salvaje.

Pero esto no quita para que la investigación en humanos sea imprescindible para el avance de la medicina, aunque está claro que no está exenta de riesgos. Evitar estos riesgos y errores del pasado es una obligación moral.

Tras las primeras declaraciones institucionales surgidas tras la segunda guerra mundial, en los años 70 y a raíz de un escándalo por un estudio de sífilis en sujetos afroamericanos en EEUU, se emitió el denominado Informe Belmont, titulado “Principios éticos y pautas para la protección de los seres humanos en la investigación”. En este informe se definían con claridad los principios de autonomía, beneficencia y justicia, que deben imperar en toda la investigación biomédica.

Sin entrar en profundidad en dichos principios, entre otras cosas porque no soy ningún experto en bioética, me gustaría dejar aquí un par de ideas fundamentales de cada uno.

La autonomía se refiere al respeto a las personas y es el origen del consentimiento informado (CI) y de la hoja de información (HI). Los sujetos que no sean autónomos deberán ser protegidos y, de alguna manera, esto se basa en su vulnerabilidad.

El principio de beneficencia radica en maximizar los beneficios y evitar los riesgos y daños. Este principio es la razón de que los CEI deban estudiar bien la metodología de los estudios para evitar problemas en los diseños.

Por último, el principio de justicia se refiere a la distribución equitativa de cargas y beneficios, así como a los derechos a participar en los estudios de investigación.

Estos principios fundamentales iniciales se han ido completando en diferentes declaraciones e informes que se han publicado desde entonces: Declaración de Helsinki, CIOMS y, como estamos en Asturias y somos invitados por el Dr Marcelo Palacios, el “Convenio para la protección de los Derechos Humanos y la Dignidad del Ser Humano con respecto a las aplicaciones de la Biología y la Medicina. Convenio relativo a los Derechos Humanos y a la Biomedicina”, del que se han cumplido ya 20 años.

Desde el punto de vista legislativo, se han publicado un buen número de leyes, decretos y reglamentos, españoles y europeos, que han servido también para delimitar el campo.

Y, ya para terminar esta primera parte de introducción, podemos destacar las llamadas Buenas Prácticas Clínicas (BPC), que son normas internacionales dirigidas a garantizar los derechos de los sujetos que intervienen en un ECA, asegurar la calidad de los datos y evitar los errores en investigación clínica. Estas normas vigilan todo el proceso y son de obligado cumplimiento.

Relacionado de alguna manera con las BPC, podemos hablar de integridad científica y las buenas prácticas científicas. Todo el proceso investigador, desde la idea inicial hasta la publicación de los resultados debe seguir unas normas basadas en la honestidad, fiabilidad, respeto y responsabilidad.

Tras esta larga pero necesaria introducción, entramos ahora de lleno en la vulnerabilidad y los problemas de investigación con poblaciones vulnerables.

Las llamadas poblaciones vulnerables han sido protegidas por la legislación y por los principios de integridad científica desde las primeras declaraciones internacionales (Nuremberg y Belmont). Los principios de autonomía, beneficencia y justicia supusieron las claves de esta protección. Sin embargo, el concepto de población vulnerable ha ido cambiando con el paso del tiempo y el desarrollo social, criticándose el riesgo de etiquetar a los sujetos con rótulos estáticos desde un punto de vista paternalista. Por otra parte, esta protección inicialmente deseable ha llevado como castigo

asociado una escasa investigación en algunos grupos poblacionales, con el perjuicio que esto supone para ellos.

Denominamos “vulnerable” al que puede ser herido o recibir lesión, física o moralmente y vulnerabilidad a la incapacidad de resistencia cuando se presenta un fenómeno amenazante.

En los años sesenta, en un centro de niños con discapacidad intelectual en Nueva York, se realizó un estudio sobre hepatitis. Los niños ingresados en dicho centro presentaban clínica de hepatitis a las pocas semanas o meses de su llegada, siendo la prevalencia de la infección muy elevada entre los ingresados.

El Dr Krugman y el Dr Giles, eminentes pediatras americanos de la época, diseñaron un estudio para conocer cómo se contagiaban estos niños y cómo era su evolución. A los niños que ingresaban les inoculaban suero de niños ya infectados y comprobaban como era su respuesta, haciéndoles extracciones seriadas. Además, probaron el tratamiento con gammaglobulina para dichas exposiciones. Todo se hizo con el beneplácito de la administración y con el CI de los padres de los niños.

Este estudio generó una polémica muy importante. El hecho de tener CI de los padres no fue razón suficiente para que se evaluase dicho estudio como escasamente ético. Sin embargo, el Dr Krugman recibió varios premios nacionales e internacionales y él se defendió de dicha polémica publicando artículos en revistas de gran prestigio. Estos niños, desde luego, son un ejemplo claro de población vulnerable.

Denominamos poblaciones vulnerables a aquellas con incapacidad absoluta o relativa para defender sus intereses y, aunque hay muchas posibles clasificaciones, podemos hablar de una vulnerabilidad externa “por exposición a riesgo” y otra mas interna “por incapacidad de enfrentarse a dicho riesgo”.

La vulnerabilidad puede afectar a distintas capacidades, la del lenguaje, la de la acción, la de asumir consecuencias o la de comprometerse hacia el futuro. Todas ellas son posibles vulnerabilidades.

La vulnerabilidad puede aparecer por ejemplo por tener habilidades cognitivas limitadas, pero también por pertenecer a grupos sociales desfavorecidos. Investigar en estos grupos supone un reto ético, pero

también una obligación moral, porque debemos equilibrar protección con beneficios.

Las poblaciones vulnerables son un grupo muy heterogéneo que integra a niños, ancianos, sujetos con discapacidad cognitiva, minorías, sujetos socialmente desfavorecidos, refugiados, migrantes y prisioneros. Pero estas poblaciones no son vulnerables de forma constante a lo largo de su vida, ni todos sus miembros son igual de vulnerables.

Aunque en Nuremberg ya se vislumbraba la figura de la vulnerabilidad, el Informe Belmont fue, tal vez, el primero en concretar la protección en investigación para los sujetos con autonomía disminuida. Posteriormente, las distintas versiones de la Declaración de Helsinki, la CIOMS o la Declaración Universal sobre Bioética y Derechos Humanos, profundizaron en estas ideas.

Como ya comentamos, la vulnerabilidad puede ser intrínseca, basada en las características propias del individuo (edad) o extrínseca, dadas las circunstancias sociales o externas (pobreza o falta de educación).

Otros autores, como Rogers, prefieren hablar de vulnerabilidad inherente, situacional o patogénica, pero en el fondo están hablando de lo mismo. En cualquier caso, debemos promover autonomía y resiliencia, evitando paternalismos dañinos.

La Comisión Consultiva Nacional de Bioética de los EEUU, siguiendo a Kipnis, habla de seis tipos de vulnerabilidad, incluyendo la deferencial, la médica y la social, que no dejan de ser vulnerabilidades extrínsecas situacionales.

Todos estos planteamientos no están exentos de críticas. Unos las critican por ser demasiado amplias (casi todo el mundo parece vulnerable), otros por ser demasiado acotada al consentimiento informado y otros por estereotipar a las personas por el hecho de pertenecer a un grupo.

Por este motivo, autores como Florencia Luna prefieren hablar de capas más que etiquetas. La vulnerabilidad sería relacional y dinámica, sin poder etiquetar a los sujetos en un grupo. Además, la vulnerabilidad puede variar entre distintas situaciones y contextos.

Recordad que el CI tiene que tener tres elementos internos: discernimiento, intención y libertad, y un elemento externo “manifestación de voluntad”.

Pero reducir la vulnerabilidad al consentimiento informado parece un error y el CI puede ser injusto al segregar poblaciones que se podrían beneficiar de investigación, pero que por pertenecer a una etiqueta no lo hacen.

Muchos investigadores y muchos diseños siguen apostando con sujetos ideales para firmar el consentimiento: persona madura, respetable, moderadamente bien educada, de mente clara, que sabe leer y escribir, un ciudadano de EE.UU. bien posicionado y autosuficiente –un varón que es capaz de entender un formulario de consentimiento informado de 12 páginas y que es capaz de actuar de forma inteligente en función de su contenido”

El caso de los niños es un ejemplo claro de vulnerabilidad, pero también de marginación y falso proteccionismo. Los problemas son que las enfermedades específicas de los niños son poco frecuentes y que la industria no ve un beneficio claro en esas inversiones.

En pediatría, la interpretación excesivamente garantista de la ética con lleva escasa investigación clínica en pediatría, pocos ensayos clínicos pediátricos, uso de medicamentos fuera de indicación, uso de medicamentos fuera de ficha técnica, dosificación inadecuada, frecuencia elevada de efectos adversos, avances terapéuticos no asequibles a niños, formulaciones no adaptadas a niños y falta de estructuras de investigación pediátrica.

La investigación en niños es un deber moral basado en principios éticos, se debe fomentar investigación de excelencia con adecuada información al niño y solo utilizar población infantil desfavorecida cuando suponga un beneficio claro para ese grupo.

Por estos motivos resulta imprescindible que en los CEI haya pediatras y que el menor sea informado y oído a la hora de solicitar el consentimiento.

Por otra parte, a nivel institucional, existe una gran preocupación por esta escasa investigación en niños, lo que ha llevado a la Agencia Europea a establecer pautas concretas y medidas legislativas a tal fin.

A nivel mundial, solo un 20% de los ECA incluyen a la edad pediátrica, pero en España el porcentaje baja al 4-5% según el Registro nacional.

Con los adolescentes pasa un poco lo mismo. El menor maduro, de 12 a 17 años, debe asentir o consentir, y se debe respetar su rechazo. Resumiendo, el escolar debe ser informado con información adaptada y debe ser

escuchado, y el menor maduro debe ser informado adecuadamente, oído y respetado.

Otro grupo vulnerable clásico han sido las gestantes. En ellas, los principios de autonomía, beneficencia y justicia tienen peculiaridades importantes, y más si tenemos en cuenta que en las decisiones que afectan al feto puede haber un tercero en discordia, su padre. Sin embargo, la exclusión de las gestantes de los estudios de investigación con fármacos ha sido un flaco favor a la salud femenina, siendo un auténtico efecto pernicioso.

En este campo, otro tema a debate es el de los consentimientos para investigar con recién nacidos. La mujer que acaba de dar a luz se encuentra siempre en una situación de vulnerabilidad emocional, y pedirle un consentimiento en este momento puede ser complicado. Por otra parte, estudios sobre reanimación neonatal o sobre medidas a tomar urgentes con prematuros según nacen, deben realizarse para establecer evidencias reales en sus tratamientos. Por este motivo, se habla de consentimientos diferidos, prenatales o continuos. Estos consentimientos no son aceptados por todos los expertos en bioética, pero deben ser valorados si queremos seguir avanzando con seriedad en este campo.

Otro grupo vulnerable son los adultos discapacitados, en los que el representante legal es imprescindible, pero en el que hay que tener en cuenta muchas cuestiones clínicas, éticas y psicosociales.

Los pacientes psiquiátricos son otro grupo para tener en cuenta, y más en el caso de niños o adolescentes. En ellos se juntan varias vulnerabilidades que deben valorarse.

Para ir terminando, tenemos a los pacientes geriátricos, clásicamente excluidos de los estudios a partir de una edad determinada. Pero, como en los niños, esta exclusión por vulnerabilidad ha sido un flaco favor para ellos. ¿Cuándo alguien es anciano? ¿a qué edad se considera que un paciente debe descartarse para un estudio?

Los ancianos, por otro lado, suelen presentar pluripatología, tomar varios fármacos y ser considerados pacientes demasiado complicados para estudiar. En los estudios con medicamentos, resultan caros y precisan mayor infraestructura. El llamado ageismo es realmente un prejuicio frente a la salud.

En los pacientes geriátricos también entra aspectos éticos relacionados con la autonomía, final de la vida y regulación del esfuerzo terapéutico. Además, la familia juega también un papel esencial. Realmente son un grupo especial que debe ser muy tenido en cuenta y se debe ampliar su inclusión en estudios.

No quiero terminar sin decir dos palabras en cuanto al papel de las redes sociales en este campo de la ética en la investigación y la vulnerabilidad. Cada día nos piden más permisos para realizar estudios con redes sociales. Las redes son una gran oportunidad, pero también deben ser sometidas a un control ético importante. Estudios sobre el contagio emocional a través de ellas o sobre la búsqueda de patología psiquiátrica basándose en comentarios de Facebook deben hacernos sentir preocupados.

Si alguien quiere debatir, aquí dejo algunas cuestiones en el aire.

Muchas gracias.

Oviedo, 20 de febrero de 2020

### **Algunos apuntes bibliográficos recomendados**

1.- Ricoeur, P. (2008) Autonomía y vulnerabilidad. En: Lo justo 2. Estudios, lecturas y ejercicios de ética aplicada. Trotta. Madrid

2.-Rogers, W. y Ballantyne, A. (2008). Special populations: vulnerability and protection. Revista Eletrônica de Comunicação, Informação & Inovação em Saúde, 2(1), 30-40.

3.- Meek Lange, M., Rogers, W. & Dodds, S. (2013). Vulnerability in Research Ethics: a Way Forward. Bioethics, 27 (6), pp 333-340.

4.- Rogers, W., Mackenzie, C. y Dodds, S. (2012). Why Bioethics Needs a Concept of Vulnerability. International Journal of Feminist Approaches of Bioethics, 5(2), 11-38.

5.- Kipnis, K. (2003). Seven Vulnerabilities in the pediatric research subject. Theoretical Medicine 24, 107-120.

6.- Levine, C. et al. (2004). The limitations of 'vulnerability' as a protection for human research participants. *The American Journal of Bioethics*, 4(3), 44-49.

7.- Luna, F. (2009). Elucidating the Concept of vulnerability: Layers not Labels. *Int J Fem Approaches Bioeth*, 2, pp.121- 202

8.- Macklin, R. (2003). Bioethics, Vulnerability and Protection. *Bioethics*, 17 (5-6), pp. 472- 486

9.- Kipnis, K. (2001). Vulnerability in research subjects: a bioethical taxonomy. En *National Bioethics Advisory Commission (Ed.), Ethical and Policy Issues in Research Involving Human Participants* (pp. G-1-G12). Maryland: Bethesda