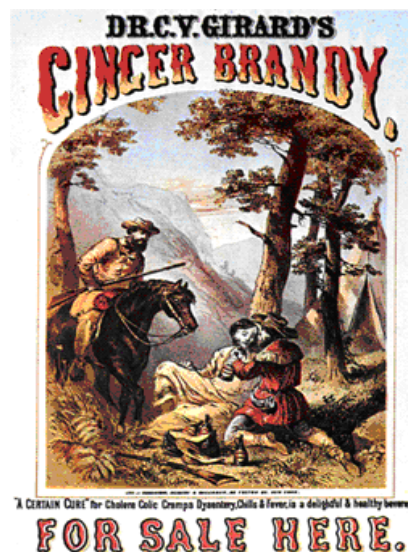


INTRODUCCION

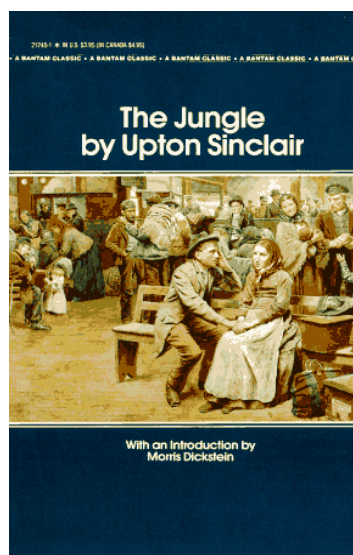
La historia de las investigaciones en las que participan seres humanos está llena de accidentes desafortunados y tragedias. La mayoría de las regulaciones que establecen los principios que norman esta actividad, surgió como consecuencia de escándalos y denuncias de abusos, cometidos contra los participantes en las investigaciones.



Hasta principios del Siglo XX, no existían regulaciones para la experimentación en humanos, ni para la producción y comercialización de medicamentos para el tratamiento de las enfermedades. Los productos medicinales, cuyo contenido se mantenía en secreto, se vendían en ferias o en espectáculos itinerantes y se anunciaban



mediante coloridos y vistosos afiches en los que se exaltaban sus bondades. Algunos de ellos se recomendaban para padecimientos tan diversos como la gota, los trastornos mentales y la debilidad.

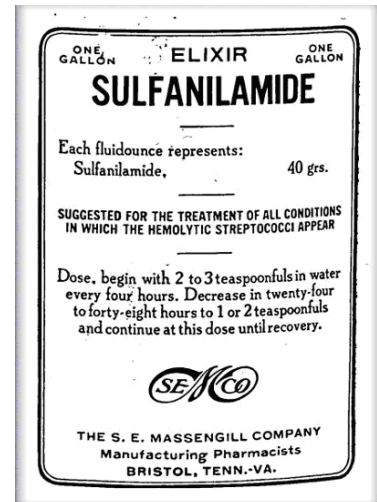


En 1906, un destacado periodista norteamericano, de nombre Upton Sinclair, publicó en el periódico *Appeal to Reason* de Kansas, Estados Unidos, una serie de artículos en los que denunciaba las pésimas condiciones sanitarias con que operaban las plantas procesadoras de carne en Chicago. Si bien, el propósito fundamental de la denuncia de Sinclair era exponer las injusticias sociales de que eran víctima los trabajadores de esta industria, la opinión pública se centró más en las condiciones sanitarias, que en los aspectos sociales de sus publicaciones. La serie de artículos la plasmó posteriormente en una novela que tituló *The Jungle (La Jungla)* refiriéndose a la jungla humana en que vivían esos trabajadores, en la cual sólo sobrevivían los más fuertes y en donde la lucha por la supervivencia era salvaje.

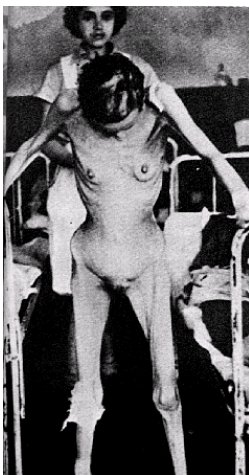
El libro enfureció a los norteamericanos, desde el Presidente Theodore Roosevelt hasta los consternados consumidores. Muy pronto, las protestas llegaron hasta el Congreso de los Estados Unidos y ese mismo año se aprobó la Ley conocida como “**Pure Food and Drug Act**” (**Ley de Alimentos y Drogas Puras**), que dio origen a la “**Food and Drug Administration (FDA)**”, la agencia del gobierno de los Estados Unidos responsable de la regulación de alimentos (tanto para seres humanos como para animales), suplementos alimenticios, drogas (humanas y animales), cosméticos, aparatos médicos (humanos y animales), productos biológicos y productos hemáticos. En aras de proteger al consumidor, esta legislación prohibía la manufactura o venta de productos adulterados o

mal etiquetados. Lamentablemente, sólo establecía que los medicamentos cumplieran estándares de potencia y pureza y estuvieran correctamente etiquetados, dejando como responsabilidad de la FDA el demostrar si un producto no cumplían con dichos estándares, para poder retirarlo del mercado. Sin proponérselo, Sinclair cambió el curso de la historia, promoviendo la primera legislación para regular la venta de medicamentos en los Estados Unidos y la creación de la entidad responsable de dicho control. Años más tarde, Sinclair se lamentó de que su intención original no había tenido éxito, cuando dijo: “apunté al corazón de los norteamericanos y les atiné en el estómago”.

En 1937 una nueva tragedia conmovió al público norteamericano. Más de cien personas habían perdido la vida en los Estados Unidos, por consumir un jarabe denominado “Strep elixir” para el tratamiento de las infecciones por estreptococo. En la preparación del jarabe, que contenía sulfanilamida, los fabricantes utilizaron como vehículo el dietilenglicol, un anticongelante que, hoy sabemos, es altamente tóxico para los seres humanos. El jarabe había sido probado por olor, color y apariencia, pero nadie probó su seguridad antes de ponerlo a la venta al público. El proceso legal que generó este desafortunado evento, sólo permitió elevar cargos por “rotulación inadecuada”, pues el término elixir llevaba implícito que se trataba de una solución en alcohol. Si la etiqueta hubiese dicho “solución”, ni siquiera ese cargo se habría podido presentar contra los fabricantes.



En 1938, el Congreso de los Estados Unidos aprobó la “**Food, Drug, and Cosmetic Act**” (Ley de Alimentos, Drogas y Cosméticos), una ley que estableció, por primera vez, que los fabricantes de productos farmacéuticos debían de probar la seguridad de un producto antes de comercializarlo.



Las atrocidades cometidas por los médicos nazis en los campos de concentración durante la Segunda Guerra Mundial, constituyen la página más oscura en la historia de la investigación en la que participan seres humanos. El descubrimiento de esos



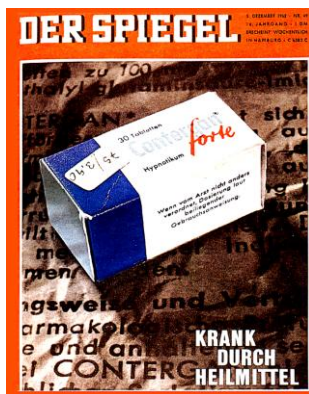
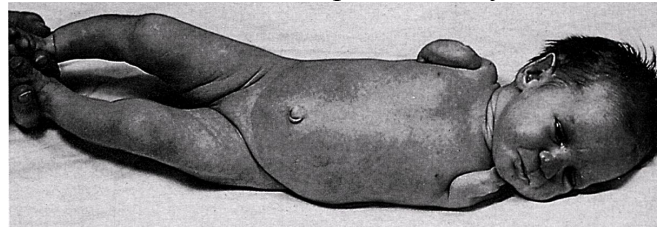
abusos y violaciones a los derechos humanos, dejó atónita a la comunidad científica mundial. Seres humanos inocentes, pertenecientes, en su mayoría, a la religión judía, fueron sometidos a crueles experimentos “en nombre de la ciencia”. Quemaduras con pólvora provocadas a niños para probar nuevos tratamientos en las lesiones resultantes y ayunos prolongados a los que fueron sometidos hombres y mujeres para estudiar los efectos de la inanición, son sólo algunas de muchas otras crueldades que cometieron los médicos nazis. Por supuesto, todos los experimentos se realizaron sin el consentimiento de los participantes y causaron dolor, sufrimiento y muerte.

Como una reacción a estos abusos, en 1945 los gobiernos de Inglaterra, Francia, la Unión Soviética y los Estados Unidos, constituyeron un Tribunal Militar Internacional para juzgar a los responsables de cometer tales crímenes. El Juicio de Nuremberg, que se conoce como “el juicio del siglo”, culminó con la condena de 15 médicos nazis, siete de los cuales recibieron la pena de muerte. Los acusados escucharon las sentencias sin mostrar remordimiento alguno por sus actos, los cuales consideraban justificados en nombre de la ciencia.



El legado más importante de este proceso fue la inclusión, en la sentencia, de un decálogo de principios que guiaría, en adelante, la investigación en seres humanos: el **Código de Nüremberg**. Este código fue la primera regulación internacional para la investigación en que participan seres humanos y se mantiene vigente, sin modificaciones, hasta nuestros días. El documento se usa como referencia, casi obligatoria, en la mayoría de los tratados de bioética y en muchas de las legislaciones de países alrededor del mundo. El aporte más importante de este código fue la incorporación del concepto de “consentimiento voluntario” del sujeto, para participar en una investigación.

A finales de la década de los cincuenta, miles de niños en Europa, Canadá y América Latina, nacieron con severas malformaciones, consistentes en la



ausencia de brazos o piernas. El cuadro se denominó

“Síndrome de Dismelia” y fue considerado, inicialmente, como una nueva enfermedad. Después de múltiples intentos por determinar la causa del problema, el cuadro se logró relacionar con el consumo de una droga llamada Talidomida, la cual había sido utilizada por las madres de estos niños, durante su embarazo. La Talidomida, de nombre de patente “Contergan”, era un somnífero que, por sus efectos antieméticos, se indicaba

a las madres para tratar la hiperemesis gravídica. El producto, que fue lanzado al mercado en octubre de 1957, había sido administrado a más de 300 pacientes antes de su comercialización, sin que se hubiera observado ningún efecto tóxico importante. Entre octubre de 1957 y noviembre de 1961, más de cinco millones de personas habían utilizado el medicamento y los reportes de efectos secundarios leves habían sido muy escasos. La Talidomida no había sido sometida a pruebas para descartar teratogenicidad. El 27 de noviembre de 1961, la empresa fabricante del producto, lo retiró del mercado.

Una vez más, la preocupación de los consumidores presionó al Congreso de los Estados Unidos para que aprobara una ley que estableciera la obligatoriedad para las compañías farmacéuticas, de presentar pruebas científicas de eficacia y seguridad, para todo

producto nuevo que se fuera a utilizar en seres humanos. La nueva ley, conocida como la “Enmienda Kefauver-Harris, se aprobó en 1962.

Impulsada por la tragedia de la Talidomida, la Asociación Médica Mundial aprobó en su XVIII Asamblea, celebrada en Helsinki, Finlandia, en Junio de 1964, la regulación que se conoce como **La Declaración de Helsinki**. Esta declaración vino a ser el primer esfuerzo global por establecer estándares de protección para los sujetos que participan en investigaciones médicas. Es importante destacar que este documento introduce el concepto de Comité Ético Científico como un elemento independiente, evaluador, que vele por la seguridad de los sujetos participantes y que garantice los principios éticos de la investigación. La Declaración de Helsinki ha sido enmendada por la Asociación Médica Mundial, en siete ocasiones, en las asambleas de: Tokio 1975; Italia 1983; Hong Kong 1989; Sudáfrica 1996; Edimburgo 2000; Washington 2002, Tokio 2004 y nuevamente en Seúl 2008. Las revisiones del 2002 y del 2004, en realidad, corresponden a notas aclaratorias sobre la revisión de Edimburgo 2000. En el año 2001 la FDA no reconoció la revisión 2000 debido a la postura rígida, antagónica, sobre el uso de placebo en países en vías de desarrollo. El 29 de octubre del 2008, la FDA formalmente suspendió su adherencia a la Declaración, y la reemplazó por las Guías de Buenas Prácticas Clínicas de la Confencia de Armonización. A pesar de la enorme controversia generada por las últimas versiones por su posición rígida en cuanto al uso de placebo y disponibilidad del producto de investigación para los participantes al terminar el estudio, el documento sigue siendo un punto de referencia importante para todos aquellos que participan en investigación clínica.

En 1972, cuando la comunidad científica apenas se recuperaba del impacto de los



experimentos nazis de la Segunda Guerra Mundial y de la tragedia de la Talidomida, la periodista Jean Heller encendió de nuevo la opinión pública con la denuncia de un nuevo escándalo: el Experimento de la Sífilis en Tuskegee. La publicación apareció simultáneamente en el *New York Times* y en el *Washington Star* el 25 de julio de 1972.

El experimento se había iniciado en 1932 bajo el patrocinio del Gobierno de los Estados

Unidos, a través de su Servicio de Salud Pública. En él participaron 600 sujetos, residentes en Alabama. Todos eran de raza negra, de condiciones socio-económicas y culturales muy pobres y padecían de sífilis. La investigación tenía como objetivo estudiar la historia natural de la sífilis en la población de raza negra. Trecientos noventa y nueve de los sujetos participaron como grupo experimental y 201 como controles. A los participantes se les ofreció “tratamiento gratis para la sangre enferma”, un eufemismo utilizado para describir la sífilis, que en esa época era endémica en ese estado. Los médicos que dirigieron el estudio no obtuvieron consentimiento informado de los sujetos participantes y les ofrecieron incentivos como exámenes físicos gratuitos, pago de



transporte para asistir a las clínicas, “alimentos calientes” los días de los exámenes y la promesa de un estipendio de \$50 dólares al concluir el estudio.

Durante el experimento, que duró cuatro décadas, a los pacientes no se les suministró ningún tratamiento contra la sífilis, a pesar de que desde 1946, el uso de la penicilina para esa patología, estaba ampliamente difundido.



La falta de consentimiento informado, los incentivos de participación y, sobre todo, el negarle a los participantes la posibilidad de recibir un tratamiento eficaz para una enfermedad potencialmente mortal, convirtieron a este experimento en un acto inmoral y repudiable. La disculpa pública del Presidente

Bill Clinton en la Casa Blanca en 1997, el tratamiento médico de los sobrevivientes y la indemnización de las víctimas y sus familias, no fueron suficiente para borrar el impacto negativo de este lamentable suceso.



La respuesta gubernamental a estas denuncias, incluyó la promulgación de la Ley Nacional de Investigación (National Research Act) en 1974, el Código de Regulaciones Federales (Code of Federal Regulations) en 1977 y el Informe Belmont (Belmont Report) en 1978.

En 1977, la FDA publicó el **Código de Regulaciones Federales**. Este documento contiene dos secciones relacionadas con la investigación clínica: el Título 21 CRF dedicado a alimentos y drogas que incluye las partes 50 (Protección de Sujetos Humanos), 56 (Comités Ético Científicos), 312 (Aplicación para nueva droga en investigación), 600 (Productos Biológicos) y 812 (Dispositivos en Investigación) y el Título 45 CRF dedicado a la protección de sujetos humanos. El código establece las normas de cumplimiento obligatorio en todas aquellas investigaciones de drogas, productos biológicos o dispositivos médicos, que estén sometidas a la regulación de la FDA. Esta legislación vino a incorporar el concepto de “buenas prácticas clínicas”, poniendo énfasis en la calidad de los datos obtenidos en las investigaciones, como un requisito adicional a los principios éticos ya establecidos en el Código de Nuremberg y en la Declaración de Helsinki.

Mediante la “Ley Nacional de Investigación” de 1974, el Congreso de los Estados Unidos creó la Comisión Nacional para la Protección de Sujetos Humanos que Participen en Investigación Biomédica o de la Conducta. Dicha comisión generó el documento titulado “Principios Éticos y Guías para la Protección de Sujetos Humanos en Investigación”. El reporte, publicado en 1978 y conocido como el **Informe Belmont** se convirtió en poco tiempo en el documento de referencia más importante sobre ética en investigación en humanos. En él se establecen los tres principios fundamentales en la ejecución de ensayos clínicos: autonomía o respeto a la persona, justicia y beneficencia.

En 1991, un importante número de agencias y departamentos federales de los Estados Unidos, adoptó una serie de regulaciones comunes de aplicación obligatoria en toda investigación patrocinada por el gobierno federal. Estas normas, conocidas como la **Regla Común (Common Rule)**, se encuentran en el título 45, Parte 46 del Código de Regulaciones Federales y establecen tres mecanismos de protección para los sujetos participantes en investigación: 1) revisión de la investigación por un comité ético-científico independiente, 2) consentimiento informado de los participantes y 3) compromiso institucional de cumplimiento de las regulaciones.

Por su parte, el Consejo para Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas (CIOMS) y la Organización Mundial de la Salud, se abocaron, a finales de la década de los setenta, al estudio del tema de la investigación en humanos y en 1982 prepararon y distribuyeron, de manera amplia, una “Proposición de Guías Internacionales para Investigación Biomédica en la que Participan Sujetos Humanos”. En febrero de 1992 el comité nombrado por el CIOMS presentó en Ginebra, Suiza, una revisión del documento original, que fue examinado, discutido y aprobado por más de 150 participantes de diferentes partes del mundo, incluyendo representantes de ministerios de salud, profesionales de medicina y otras disciplinas afines, eticistas, filósofos y abogados. El documento, que contiene una introducción y quince guías generales para la protección de los derechos y bienestar de los sujetos que participan en investigación biomédica, se conoce como **Guías Éticas Internacionales para la Investigación Biomédica en la que Participan Seres Humanos o Documento de CIOMS**. Estas guías fueron actualizadas en el año 2002 y están especialmente diseñadas para que los países en vías de desarrollo puedan establecer sus políticas nacionales de investigación.

Durante la década de los ochenta, los Estados Unidos, Francia, Alemania, Gran Bretaña, las Comunidades Nórdicas, la Comunidad Económica Europea y Japón, desarrollaron sus propias regulaciones para la conducción de investigación clínica, que, aunque contaban con una serie de elementos comunes, no eran de aplicación internacional. Para llenar este vacío, se realizó la Conferencia Internacional para la Armonización de los Requerimientos Técnicos para el Registro de Productos Farmacéuticos para Uso en Humanos, que estuvo conformada por representantes de la Unión Europea, Japón y los Estados Unidos. La Comisión emitió en mayo de 1996, un documento denominado “**Guía para Buena Práctica Clínica**” (GCP) donde se establecieron los estándares de calidad, éticos y científicos que debía cumplir toda investigación clínica en las regiones suscriptoras. En poco tiempo, las guías se convirtieron en el punto de referencia para la conducción de estudios clínicos a nivel mundial. Este documento tomó en consideración, además de los estándares de los países participantes, los estándares actuales de Australia, Canadá, los países Nórdicos y la Organización Mundial de la Salud. Las normas establecidas en estas guías ya tienen carácter legal en Canadá, la Comunidad Europea y Japón.

La Organización de las Naciones Unidas (ONU), ha contribuido de manera importante a las regulaciones internacionales para la investigación clínica: el 10 de diciembre de 1948, en su Asamblea General, aprobó y proclamó la **Declaración Universal de Derechos Humanos**, donde se establecen los derechos inalienables y las libertades fundamentales de cada ser humano sobre la faz de la tierra.

El 11 de noviembre de 1997 en la 29ª Conferencia General de la UNESCO se aprobó, por unanimidad y por aclamación, la **Declaración Universal sobre el Genoma**

Humano y los Derechos Humanos. Este documento constituye el primer instrumento universal en el campo de la biología. El mérito indiscutible de ese texto radica en el equilibrio que establece entre la garantía del respeto de los derechos y las libertades fundamentales, y la necesidad de garantizar la libertad de la investigación.

En la Conferencia General del 16 de Octubre de 2003, la UNESCO aprobó por unanimidad, la **Declaración Internacional sobre Datos Genéticos Humanos** que establece los principios éticos por los que se deben regir su acopio, tratamiento, almacenamiento y utilización.

En la 33ª sesión de la Conferencia General, reunida en París en Octubre de 2005, la UNESCO adoptó la **Declaración Universal en Bioética y Derechos Humanos**, en respuesta a la rápida globalización de la investigación científica.

Estos documentos, aunque son de competencia universal, tienen una fuerza vinculante variable de país a país; sin embargo, su aplicación se considera una parte importante de las normativas internacionales en investigación en seres humanos.

Aunque todas estas regulaciones son del dominio público y están disponibles a través de Internet u otras fuentes, la presente recopilación permite la consulta fácil de todas ellas en un solo sitio, tanto en inglés como en español. Los documentos se obtuvieron de sus fuentes originales. En el caso de la Declaración de Helsinki, se han incluido todas las revisiones existentes a la fecha. En los demás casos, únicamente la versión más reciente.

Las tragedias y los abusos descritos en esta introducción son hechos aislados. Han sido, en unos casos, el producto de desafortunados accidentes y en otros, el resultado de la conducta repudiable de algunos investigadores inescrupulosos que antepusieron su apetito de conocimiento, beneficio económico o fama, a sus obligaciones éticas y al respeto por los derechos humanos. Lamentablemente, la publicidad negativa que estos hechos generan, afecta el meritorio trabajo de miles de investigadores que dedican su vida a la búsqueda de nuevos tratamientos para beneficio de la humanidad.