

PONTIFICIUM INSTITUTUM IOANNES PAULUS II
STUDIORUM MATRIMONII AC FAMILIAE
APUD
PONTIFICIAM UNIVERSITATEM LATERANENSEM

Juan INIESTA SÁEZ

*“LA ÉTICA DEL USO DEL PLACEBO EN LOS ENSAYOS CLÍNICOS
PEDIÁTRICOS: INFORMACIÓN Y DECISIONES PATERNALES”*

Thesis ad Licentiam

Moderator: Prof.ssa Maria Luisa DI PIETRO

Romae 2013

A mi familia, a quienes debo todo,
y a mis hermanos del presbiterio de Albacete;
gracias a su apoyo puedo desarrollar mi ministerio
en el estudio.

ÍNDICE.-

INTRODUCCIÓN

CAPÍTULO 1.- LA EXPERIMENTACIÓN CLÍNICA: ASPECTOS CIENTÍFICOS Y ÉTICOS

1. La paradoja de la experimentación con seres humanos
2. Algunas distinciones a tener en cuenta
 - 2.1 Distinción entre investigación y experimentación
 - 2.2 El valor terapéutico
3. Valores éticos de referencia
4. Indicaciones éticas operativas en el área de la experimentación humana
5. Fases de la experimentación farmacológica sobre el hombre
6. Principales documentos de referencia internacional en la ética de la experimentación farmacológica
 - 6.1 El Código de Núremberg
 - 6.2 La Declaración de Helsinki
 - 6.3 Good Clinical Practice for Trials on Medical Products in the European Community
 - 6.4 Las Pautas éticas internacionales para la investigación biomédica en seres humanos

CAPÍTULO 2.- LA EXPERIMENTACIÓN EN EL ÁMBITO PEDIÁTRICO

1. El problema de la baja representatividad en los ensayos clínicos
2. Uso *off-label* y *off-license* de los fármacos
3. Experimentación sin beneficio directo en el niño
4. Principios fundamentales en la experimentación con niños
5. El estándar del *minimal risk* y el *greater than minimal risk*.
6. Consentimiento/asentimiento
7. El *mejor interés del niño* como criterio de decisión
8. A modo de conclusión

CAPÍTULO 3.- EL USO DE PLACEBO EN LOS ENSAYOS CLÍNICOS PEDIÁTRICOS

1. Tipos de estudios clínicos
2. Placebo y efecto placebo
3. Eficacia del uso de placebo en la práctica clínica (uso terapéutico)
4. El placebo en la experimentación
5. Experimentación en niños y uso de placebo

CAPÍTULO 4.- ANÁLISIS DE LOS MÓDULOS PARA EL CONSENTIMIENTO INFORMADO Y DE LOS PROTOCOLOS DE EXPERIMENTACIÓN

1. El consentimiento informado de los padres
2. El asentimiento del menor
3. Elementos del consentimiento informado
4. Fundamentación de la necesidad de los protocolos
5. Análisis de la ética de los protocolos. Dos ejemplos

CONCLUSIÓN

BIBLIOGRAFÍA

INTRODUCCIÓN.-

La experimentación clínica es una actividad de vanguardia, que se sitúa a la frontera de la actividad sanitaria, y por medio de su avance crece el conocimiento científico. Este incremento del conocimiento médico es necesario para conseguir una atención cada vez más ajustada a las necesidades de cada persona humana.

El buen hacer de los profesionales sanitarios a lo largo de siglos, y especialmente de las últimas décadas, ha dado lugar a un florecimiento de la ciencia médica. Son muchas las barreras que se han derribado y muchos los logros que se han alcanzado gracias al tesón y dedicación de los investigadores. La lucha contra la enfermedad y contra el sufrimiento humano ha dado significativos frutos. Acompañando el esfuerzo de los científicos, el resto de la sociedad ha valorado en grado sumo el interés por estas actividades, y es encomiable la disponibilidad de muchos sujetos a colaborar en la profundización del saber científico al prestarse a participar, de un modo cada vez mejor organizado, en esta tarea de la ciencia.

Sin embargo, no podemos obviar el hecho de que la corrección técnica y metodológica con la que se han alcanzado estos logros no siempre se ha visto acompañada de una aplicación igualmente correcta de los postulados éticos, que también forman parte de todo acto humano. La búsqueda del progreso científico no puede realizarse de espaldas a los principios de la moral. Antes al contrario, siempre deberá tenerlos en cuenta, para que ese progreso no sea una mera ficción y el hombre se vea beneficiado en todos los ámbitos de su ser.

El presente trabajo se va a centrar en un campo bastante concreto de la experimentación. Analizando el planteamiento de los ensayos clínicos en los menores de edad, observando las peculiaridades que rodean a este grupo poblacional, con sus

especiales características (derivadas de su incapacidad legal para tomar decisiones, lo que afecta al ejercicio de la propia autonomía). Para ello, antes habremos presentado de un modo somero los aspectos más característicos de la experimentación en general, tanto a nivel científico como ético.

Y puntualizando más respecto a la investigación sobre menores, fijaremos nuestra atención de modo principal en la experimentación clínica que cuenta con el uso de sustancias o procedimientos placebo para evaluar la eficacia del principio activo o de la intervención que se pretende validar, para extender su uso al ámbito cotidiano.

A los contenidos referidos corresponden los diversos capítulos. En un primer momento, sentaremos las bases de nuestro trabajo mediante una descripción de la experimentación clínica en general, abordando tanto los aspectos más técnicos como algunas de las cuestiones éticas más relevantes que plantea esta actividad.

La segunda parte de nuestro trabajo concentra su atención en la experimentación en el ámbito pediátrico, y el tercer capítulo cierra más el círculo de nuestro estudio poniendo el foco en el uso del placebo (siguiendo el esquema general, primero se habla de la utilización de intervenciones placebo de modo inespecífico, para centrarnos finalmente en su uso sobre niños).

En cuarto lugar, el último capítulo, que pretende ser una revisión, con un toque más práctico, de todo lo expuesto hasta ese momento, pretende analizar un poco más profundamente el consentimiento informado, como documento que debería garantizar los derechos del menor y reflejar los deberes a los que se compromete. Estos deberes se cumplen por el seguimiento de un protocolo de investigación, que pone “negro sobre blanco” las acciones que se llevarán a cabo en el proceso de la experimentación.

CAPÍTULO 1.- LA EXPERIMENTACIÓN CLÍNICA: ASPECTOS CIENTÍFICOS Y ÉTICOS

1. La paradoja de la experimentación con seres humanos

“La investigación médica es necesaria para el avance de la medicina, siendo un bien social que debe ser fomentado y alentado. La investigación con seres humanos debe realizarse cuando el avance científico no sea posible por otros medios alternativos de eficacia comparable o en aquellas fases de la investigación en las que sea imprescindible”¹.

En estas breves líneas del artículo 59§1 del Código de Deontología Médica, vigente en España desde julio de 2011, se resume la ambivalencia de la investigación clínica en humanos.

Por un lado, es indiscutible que esta faceta de la ciencia médica es indispensable para su desarrollo y crecimiento. El método paradigmático para el desarrollo del conocimiento para la ciencia moderna ha sido la adopción de una postura, digámoslo así, más activa, que es la propia de la experimentación. En ella, el investigador controla y manipula según su conveniencia y hasta cierto grado, los factores que pueden influir en los resultados, y de este modo puede preverlos, para alcanzar el objetivo final de confirmar la hipótesis que plantea. Gracias a la experimentación, la progresión del conocimiento médico ha sido espectacular en los tiempos modernos, y hoy en día no se puede concebir que esta potente herramienta de la medicina moderna sea ignorada.

Por otro lado, en ese artículo del Código Deontológico se pone de manifiesto la prudencia con la que esta labor fundamental se debe llevar a cabo en el día a día. En la experimentación, a pesar de intentar anticipar los resultados, no se excluye la imprevisibilidad de los mismos. Que la investigación sea una labor prácticamente imprescindible no significa que todo valga para llevarla a cabo. Se deben sopesar

¹ ORGANIZACIÓN MÉDICA COLEGIAL DE ESPAÑA, *Código de Deontología Médica. Guía de ética médica*, 2011.

cuidadosamente los potenciales riesgos y beneficios que se pretenden alcanzar con cada acto médico, y la experimentación no es una excepción a esta norma.

En cualquier caso, el desarrollo de las ciencias biomédicas ha hecho de la experimentación clínica una herramienta indispensable para el progreso de las mismas. Dicha experimentación se lleva a cabo de modo reglado, respondiendo a unos protocolos concretos en los que se señalan las características precisas de cada estudio, por medio de los ensayos clínicos², también conocidos por el anglicismo “trials”. La experimentación clínica se lleva a cabo para aumentar el conocimiento en los distintos momentos del acto médico, bien sea para comprobar la eficacia de un tratamiento farmacológico, de un método quirúrgico³ o un procedimiento diagnóstico⁴.

2. Algunas distinciones a tener en cuenta

Cabría hacer dos distinciones importantes de cara al desarrollo de este trabajo. Consideramos que los dos binomios que vamos a presentar son importantes para nuestra labor porque nos movemos en el campo de la bioética, esto es, de la ética y la moral aplicada al vasto campo de las ciencias de la vida. En todo acto humano hay unos factores que resultan determinantes de su carga moral: el objeto y las circunstancias (que relacionamos con la primera distinción), y el fin (que se manifiesta en la segunda distinción, entre fin terapéutico o no, del estudio).

2.1 Distinción entre investigación y experimentación

En primer lugar, debemos distinguir, como hace el Magisterio de la Iglesia⁵, entre la labor de investigación y la experimentación clínica.

² Cfr. M. RUIZ CANELA, “Ensayo Clínico”, en C. SIMÓN (Dir.), *Nuevo Diccionario de Bioética*, Monte Carmelo, Burgos, 2012², 327-329.

³ Valga de ejemplo G. D’ERASMO – D. FASANELLA – F. DI QUILIO ET AL., “Comparison between ultrasound-guided and digital guided anesthesia before prostatic biopsy”, en *Archivio Italiano di Urologia e Andrologia* 84 (2012) 260-262.

⁴ Cfr. H. KOFFIJBERG – B. VAN ZAANE – K.G. MOONS, “From accuracy to patient outcome and cost-effectiveness evaluations of diagnostic test and biomarkers: an exemplary modelling study”, en *BMC Medical Research Methodology* 13 (2013) 12.

⁵ CONGREGACIÓN PARA LA DOCTRINA DE LA FE, Instrucción *Donum Vitae*, parte I,4 (22.02.1987).

Como los términos "investigación" y "experimentación" se usan con frecuencia de modo equivalente y ambiguo, parece oportuno precisar el significado que tienen en este documento:

- 1) Por *investigación* se entiende cualquier procedimiento inductivo-deductivo encaminado a promover la observación sistemática de un fenómeno en el ámbito humano, o a verificar una hipótesis formulada a raíz de precedentes observaciones.
- 2) Por *experimentación* se entiende cualquier investigación en la que el ser humano (en los diversos estadios de su existencia: embrión, feto, niño o adulto) es el objeto mediante el cual o sobre el cual se pretende verificar el efecto, hasta el momento desconocido o no bien conocido, de un determinado tratamiento (por ejemplo: farmacológico, teratogénico, quirúrgico, etc.).

Por lo tanto, en la experimentación es fundamental que los datos se obtienen porque, por así decir, se provocan: se tiene la intención de someter al sujeto, la sustancia o la técnica a examinar, a unas condiciones controladas por el investigador, para corroborar o desmentir una teoría. Por su parte, en el caso de la investigación científica se limita a recabar y valorar los datos que le vienen dados por la experiencia. En el caso del trabajo que nos ocupa, nos dedicaremos principalmente a analizar el caso de la experimentación, caso que entendemos que está acompañado de una carga moral mayor, habida cuenta de que el científico pretende controlar las variables según los parámetros que considera más convenientes, o sea, que puede variar las circunstancias según su intención. Dicho con otras palabras, puede elegir a qué condiciones someter a los sujetos del estudio.

2.2 El valor terapéutico

La segunda distinción que cabe realizar, también relevante en el tema que nos concierne por las connotaciones bioéticas que puede presentar el uso de placebo, dirime entre el uso terapéutico o no terapéutico del fármaco, del método, o cualquier otro tipo de intervención que es objeto del estudio. Nos referimos, lógicamente, al valor terapéutico para el propio sujeto que recibe la intervención. Y es que no es indiferente si el placebo se utiliza en una investigación o experimentación en la que existen otras medidas que se han demostrado terapéuticas o si se hace en ausencia de éstas, como veremos más detalladamente en el segundo capítulo de este trabajo.

De todo lo anterior se desprende que la experimentación clínica se constituye en una necesidad para la evolución del conocimiento médico, pero es una necesidad que plantea importantes cuestiones de tipo ético, habida cuenta que, por principio, toda

experimentación conlleva inherentemente la asunción de un determinado grado de riesgo. Así, una cuestión primordial será determinar si el balance de riesgos que se asumen y de beneficios que se esperan obtener con la aplicación del nuevo fármaco o método, en comparación con otros existentes (si los hay) es suficientemente ventajoso como para llevar adelante ese ensayo clínico.

3. Valores éticos de referencia

A la hora de llevar a cabo un protocolo de experimentación clínica, entran en juego ciertos valores éticos de referencia que son fundamentales. Nos fijaremos de modo especial en el principio de defensa de la vida y de la persona, el principio terapéutico o de totalidad y el principio de solidaridad social⁶, si bien, existen otras posibles orientaciones a la hora de plantear unos valores referenciales⁷. Además, nos detendremos en la valoración de uno de los principios que ha sido clave en el desarrollo de la bioética llamada precisamente de los principios⁸: el de autonomía. Este principio viene especialmente invocado en lo tratante a nuestro trabajo, por cuanto es el que ha dado lugar a una mayor profundización en la cuestión del consentimiento informado.

La **vida humana** es el bien más precioso de la persona, el principio sobre el que se fundamentan todos los demás, hasta el punto de que todo individuo tiene la obligación moral de procurar su propia subsistencia⁹. Nadie puede disponer de la vida

⁶ Cfr. E. SGRECCIA, *Manuale di Bioetica (vol. 1: Fondamenti ed etica biomedica)*, Vita e Pensiero, Milano, 2007⁴, 778-782.

⁷ Así, por ejemplo, las *Pautas éticas internacionales para la investigación biomédica en seres vivos* preparadas por el CONSEJO DE ORGANIZACIONES INTERNACIONALES DE LAS CIENCIAS MÉDICAS (CIOMS) en colaboración con la ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD, publicadas en su tercera elaboración en Ginebra en 2002, en el apartado de “Principios éticos generales”, habla de tres principios diversos, y en cierto sentido complementarios, cuando no superpuestos, respecto a los apuntados por Sgreccia. A saber, el principio de respeto a la persona (que incluye autonomía como capacidad de autodeterminación, y protección de las personas con autonomía disminuida o deteriorada), el principio de beneficencia (íntimamente ligado al de no-maleficencia) y el principio de justicia, que califica con el adjetivo de distributiva, refiriéndose a la distribución equitativa de cargas y beneficios al participar en la investigación, teniendo en cuenta cuestiones como la vulnerabilidad o incapacidad sustancial de proteger intereses propios.

⁸ En esta corriente bioética, es imprescindible la referencia a la obra clásica de T.L. BEAUCHAMP – J.F. CHILDRESS, *Principles of biomedical ethics*, Oxford University Press, New York, 1979.

⁹ Cfr. CATECISMO DE LA IGLESIA CATÓLICA, 2280ss., respecto a la prohibición moral de atentar contra la vida y del suicidio; S. THOMAS AQUINATIS, *Summa Theologiae* II,II, q.64, a.5.: “Homicidium enim est

de otra persona (ni siquiera de la propia), y justificar la puesta en riesgo de la integridad personal, aunque sea para el bien de un grupo mayor de personas. Cada vida es insustituible, cada vida tiene un valor absoluto¹⁰, y no puede ser valorada e instrumentalizada desde un punto de vista utilitarista¹¹. Aunque exigencias morales superiores o valores religiosos pudieran justificar la puesta en riesgo de la propia vida (nunca buscando este riesgo, sino aceptándolo, y aquí encontramos el testimonio de los mártires), la existencia física y personal es el valor fundamental sobre el que se apoyan todos los demás.

En consonancia con la defensa de la vida, encontramos el **principio terapéutico** o de totalidad, que justifica, por ejemplo, el sacrificio de una parte del organismo por la salvaguarda del organismo en su totalidad. En otras palabras, hay que ser conscientes de que en infinidad de ocasiones es necesario asumir un riesgo cuando se afronta la experimentación clínica. Lo que no sería nunca justificable es que ese riesgo sea desproporcionado o escapase a un cierto grado de control o limitación.

No se puede tolerar que la experimentación asuma un riesgo mayor del beneficio que se pretende conseguir, pero siempre es necesario ser conscientes de que no se pueden controlar todos los aspectos de una investigación, y los imprevistos pueden surgir. Se trataría, por así decir, de, en la medida de lo posible, ‘prever los imprevistos’. Debemos hablar, pues, haciendo nuestra la expresión del Magisterio de la Iglesia¹², de un *principio de riesgo proporcionado*.

peccatum in quantum iustitiae contrariatur. Sed nullus potest sibi ipsi iniustitiam facere, ut probatur in V Ethic.”

¹⁰ Para una profundización en el estudio del valor absoluto y sacralidad de la vida humana, partiendo de la Revelación cristiana, y viendo la repercusión de este concepto en el ámbito de la bioética y en la esfera pública, cfr. P. REQUENA, *La sacralità della vita. Serve ancora per la bioética?*, Rubbettino, Soveria Mannelli, 2013.

¹¹ En palabras del Cardenal Ratzinger, “la vida humana está bajo la especial protección de Dios, porque cualquier hombre, por pobre o muy acaudalado que sea, por enfermo o achacoso, por inútil o importante que pueda ser, nacido o no nacido, enfermo incurable o rebosante de energía vital, cualquier hombre lleva en sí el aliento de Dios, es imagen suya. Esta es la causa más profunda de la inviolabilidad de la dignidad humana; y a ello tienden, en última instancia, todas las civilizaciones. Porque allí donde ya no se ve al hombre como colocado bajo la protección de Dios, como portador él mismo del aliento divino, allí es donde comienzan a surgir las consideraciones acerca de la utilidad, allí es donde surge la barbarie que aplasta la dignidad del hombre. Y donde sucede al contrario, allí aparece la categoría de lo espiritual y de lo ético”. J. RATZINGER, *Creación y pecado*, Eunsa, Pamplona, 2005, 70-71.

¹² CONSEJO PONTIFICIO PARA LA PASTORAL DE LOS AGENTES SANITARIOS, *Carta a los agentes sanitarios*, 1995, n.78-79: “Toda experimentación en sí misma conlleva riesgos. Por esto "no se puede exigir que

Por su parte, el **principio de solidaridad social** debe ser tenido en cuenta, siempre con un límite preciso. Este principio postula el sacrificio individual (véase en nuestro caso, la exposición a un fármaco experimental) en beneficio de la sociedad de la que se forma parte. Debemos marcar ese límite para no caer en una concepción colectivista que justifica el sacrificio de una parte en beneficio del todo, ya que la estructura social existe en función del bien de cada persona, y no al contrario¹³. El valor de cada persona es absoluto¹⁴.

En base a esa especial dignidad del hombre, no se puede pedir (por parte del investigador o de la autoridad) que el sujeto se exponga a un riesgo mayor del que él mismo está dispuesto a asumir (partiendo de que siempre debemos movernos en el ámbito de un balance de riesgos-beneficios asumible), y toda actuación debe llevarse a cabo previo consentimiento, informado y libre, de parte del paciente o del voluntario sano que se expone al ensayo.

todo peligro y cada riesgo sean excluidos. Eso superaría las posibilidades humanas, paralizaría toda investigación científica seria y revertiría muy frecuentemente en detrimento del paciente... Existe no obstante un grado de peligro que la moral no puede permitir". Un sujeto humano, en efecto, no puede exponerse al riesgo del mismo modo que un ser infrahumano. Existe un umbral que, al traspasarse, el riesgo se vuelve humanamente inaceptable. Este umbral está determinado por el bien inviolable de la persona, que prohíbe "someter al peligro su vida, su equilibrio, su salud o de agravar su mal" [...] La experimentación no puede iniciarse y generalizarse sin que se hayan tomado todas las precauciones para garantizar la inocuidad de la intervención y la atenuación del riesgo. [...] La experimentación en el hombre responderá al *principio del riesgo proporcionado*, o sea a la debida proporción entre ventajas y riesgos previsibles. Es necesario distinguir aquí entre experimentación efectuada en la persona enferma con fines terapéuticos, y en la persona sana con fines científicos y humanitarios".

¹³ Esta jerarquización, no siempre compartida por todos los filósofos, está magistralmente expuesta en el *Política* de Aristóteles. Así, "el Estado más perfecto es evidentemente aquel, en que cada ciudadano, sea el que sea, puede, merced a las leyes, practicar lo mejor posible la virtud y asegurar mejor su felicidad" (IV, 2). Según el planteamiento del filósofo, el bien del individuo y el de la sociedad se complementan, "el fin supremo de la vida es necesariamente el mismo para el individuo que para los hombres reunidos y para el Estado en general", IV, 3,; lo que viene a reforzar el principio de solidaridad social de que venimos hablando; Cfr. ARISTÓTELES, *Política*, Centro de estudios constitucionales, Madrid, 1989 (edición bilingüe de Julián Marías y María Araujo).

¹⁴ De hecho, siguiendo a otro de los principales filósofos de la historia, Emmanuel Kant decía que mientras las cosas tienen un valor, el hombre tiene una dignidad, que no es parangonable a ninguna cantidad material. Uno de sus postulados éticos principales, manifestado en su *Metafísica de las costumbres*, es que el hombre debe ser tratado siempre como fin, y nunca como medio.

Precisamente, la cuestión del consentimiento informado es una clave fundamental para tener en cuenta el último de los valores éticos de referencia de los que trataremos, el **principio de autonomía**¹⁵.

Como se puede intuir, en el caso de poblaciones dependientes, como es el caso de los niños, que centra nuestro trabajo, este principio cobra especial relevancia, ya que tratándose de menores, al propio individuo no se le considera como poseedor de la autonomía necesaria para dar su consentimiento.

Por autonomía entendemos “aquella capacidad que tiene un individuo o una parte de la sociedad de autodeterminarse, es decir, de obrar sin ningún tipo de interferencia o limitación, dándose a sí mismo una regla de acción”¹⁶. Para que pueda existir la autonomía son condiciones indispensables la deliberación racional y la elección libre.

Una correcta interpretación de la autonomía debe hacer referencia a la naturaleza de la que brota¹⁷. Tratamos del caso de personas, dotadas por esencia de una singular dignidad que debe ser tenida en cuenta antes de tomar cualquier decisión médica. El enfoque del principio de autonomía es el opuesto al propio de una posición paternalista, en la que la opinión del sujeto no sería considerada por quienes toman las decisiones. Frente a esto, desde la filosofía moderna se ha venido impulsando una defensa del individuo y sus derechos. Esto se ve con especial énfasis en el pensamiento de Locke y de Kant, que trazan las líneas maestras de una filosofía política en la que el Estado debe preocuparse por defender los derechos individuales, pero sin limitar para ello la libertad de cada uno.

¹⁵ Cfr. E. Postigo Solana, “Autonomía, principio de” en C. SIMÓN (Dir.), *Nuevo Diccionario de Bioética*, cit., 112-118.

¹⁶ *Ibid.*, 112.

¹⁷ Precisamente la principal crítica que se puede hacer a Beauchamp y Childress, padres del *principialismo* estadounidense, es que en su presentación de los principios rectores de la decisión ética (los principios de beneficencia/no maleficencia, autonomía y justicia) falta una fundamentación antropológica sólida; cfr. *Ibid.*, 114-118. Para solventar esto, se puede realizar una jerarquización de estos principios como la propuesta por Sgreccia, que sitúa en primer lugar la beneficencia/no maleficencia o el respeto por la vida física, en segundo lugar la autonomía, o mejor dicho la libertad asociada a la responsabilidad, y en tercer lugar la justicia y la solidaridad, cfr. E.SGRECCIA, *Manuale di Bioetica*, cit., 229-235.

Este concepto de autonomía, llevado al extremo, se convierte en el eje teórico de la bioética liberal radical, que por el “modelo de autonomía” justifica cualquier decisión tomada por el sujeto independientemente del contenido.

El problema surge cuando, siguiendo el pensamiento del *principialismo*, se da un conflicto entre dos principios, como pueden ser el de autonomía y el de beneficencia/no maleficencia. Es el caso del paciente que decide autónomamente algo en contra del deber fundamental del médico de salvaguardar la integridad física de éste. En el balance que resuelva este conflicto se debe tener como criterio el bien del sujeto, lo cual no siempre es fácil de determinar (es un bien el ejercicio de la autonomía por parte del sujeto, pero también lo es la custodia de la vida). Y para mirar por el bien del sujeto, el criterio último debe ser su propia naturaleza: sólo desde una visión antropológica adecuada, que tenga en cuenta la sacralidad de la vida, es posible resolver estos conflictos. Y esta teoría debe apelar a la autonomía, pero de modo tal que venga inmediatamente referida la responsabilidad. Para tutelar el principio de autonomía, se ha extendido enormemente la petición del consentimiento informado ante la realización de prácticamente cualquier tipo de intervención sanitaria que pueda conllevar un riesgo. De dicho consentimiento hablaremos brevemente en el apartado siguiente.

4. Indicaciones éticas operativas en el área de la experimentación humana

A la vista de los valores éticos arriba expuestos, podemos subrayar algunas orientaciones¹⁸ que consideramos que se deben tener en cuenta a la hora de valorar la experimentación clínica.

- **Lícita y necesaria.** En primer lugar, cabe señalar que la experimentación clínica de los fármacos o procesos, conducida de acuerdo a los principios éticos, no sólo es lícita, sino necesaria, por cuanto constituye un medio insustituible para el avance de la ciencia médica. Al puntualizar que debe ser conducida de modo adecuado, señalamos que, entre otros factores, debe ser tenido en cuenta que aquel o aquellos investigadores que lleven a cabo la experimentación, así como quien la controle, deben ser personas

¹⁸ Cfr. E.SGRECCIA, *Manuale di Bioetica*, cit., 782-785.

competentes y suficientemente preparadas. Además, los estudios deben ser conducidos de acuerdo con los principios éticos, ya que se puede dar la circunstancia de que un experimento esté diseñado de acuerdo a patrones científicos correctos, pero no ser adecuado desde un punto de vista ético. No todo lo científicamente posible es éticamente lícito, y esto debe ser tenido en cuenta.

- **Promover la investigación.** Precisamente por la necesidad que la experimentación supone para el desarrollo del conocimiento científico, es responsabilidad de los poderes públicos alentar este tipo de investigación. La falta de iniciativas de este tipo constituiría un atentado frente a la justicia social, que reclama la disponibilidad de los mejores medios posibles para la lucha contra las enfermedades.

- **Minimización de riesgos.** Puesto que en la experimentación los riesgos son inevitables, éstos deben minimizarse en la medida de lo posible. Esto incluye la utilización, lógicamente dentro del debido respeto, de animales para la fase preclínica de la experimentación. De este modo, será más fácil que las fases clínicas se desarrollen dentro de unos márgenes aceptables de riesgo, o lo que es lo mismo, con un “riesgo proporcionado”.

- **Grupos de riesgo.** Existen grupos sociales, como las mujeres, sobre todo aquéllas en edad fértil, o los niños (que tienen toda la vida por delante), cuyas especiales características hay que tener en cuenta a la hora de hablar de esta proporcionalidad del riesgo.

- **Consentimiento informado.** Un factor imprescindible en todo *trial*, sobre todo cuando se trata de un ensayo no terapéutico, es que quienes participen en él deben haber prestado previamente su consentimiento informado¹⁹. Cuando se habla de “informado”, se entiende que los datos que se notifiquen al paciente deben ser escrupulosamente ajustados a la verdad y comprensibles por él; y por “consentimiento” entendemos que la participación en la experimentación se asume libremente, sin ningún tipo de constricción. En el ámbito de la atención sanitaria, no es infrecuente que se dé cierto grado de dependencia del paciente respecto del equipo médico que le atiende; en tal

¹⁹ M.D. ESPEJO, “Consentimiento informado”, en C. SIMÓN (Dir.), *Nuevo Diccionario de Bioética*, cit., 222-224.

caso, convendría que la petición del consentimiento no se vea condicionada por este factor.

- ***Therapeutic misconception***²⁰ (falsa idea terapéutica). Es un peligro a evitar a la hora de pedir el consentimiento informado del sujeto. Sería el resultado de una deficiente explicación del proceso que se va a llevar a cabo, y que puede ser común en el ámbito de la experimentación al que nos estamos refiriendo. Por esta mala comprensión, el sujeto que se somete a la experimentación puede pensar que las medidas que se le aplicarán son ya terapéuticas, cuando en realidad se trata de acciones experimentales. En concreto, en un estudio a doble ciego con el uso de placebo, puede darse la circunstancia de que el sujeto esté convencido de que está recibiendo la sustancia activa, y no sea consciente de que existe la misma posibilidad de que se le esté administrando el placebo. Una correcta comprensión podría determinar de modo distinto el asentimiento ante la petición del consentimiento informado.

- **La incapacidad para dar el consentimiento.** Como norma general, quienes sean incapaces de manifestar su consenso, deben ser excluidos de la experimentación de tipo no terapéutico. Es el caso que nos ocupa de modo eminente en este trabajo. Los menores de edad²¹ son considerados por la ley como incapaces de dar un consentimiento válido, por lo que sólo será considerada lícita la experimentación que tenga como objetivo redundar en un beneficio terapéutico directo sobre el propio sujeto, y siempre que los padres o representantes legales hayan manifestado su consentimiento (y en la medida de lo posible, que el propio menor muestre su *asentimiento* a la intervención).

- **La capacidad mental.** Sin embargo, llegados a este punto, debemos introducir una distinción entre la capacidad legal y la capacidad mental real del menor para manifestar su asentimiento ante el proceso en que se le pretende incluir. Lógicamente, no se debe valorar en el mismo grado la opinión de un niño pequeño que la de un adolescente al que, por otro lado, se le considera capaz de decisiones que implican su

²⁰ Cfr. P.S. APPELBAUM – L.H. ROTH – C. LIDZ, “The therapeutic misconception: Informed consent in psychiatric research”, en *International Journal of Law and Psychiatry* 5 (1982) 319-329.

²¹ Cfr. E.SGRECCIA, *Manuale di Bioetica*, cit., 789-790.

vida de manera radical; así, por ejemplo, se le permite contraer matrimonio a partir de los dieciséis años²².

Nos encontramos ante el problema del *menor maduro*. Este término se utiliza “para designar a los adolescentes menores de edad desde el punto de vista legal, pero con capacidad suficiente para involucrarse en la toma de decisiones, tanto médicas, como de otro tipo”²³.

El concepto del *menor maduro* surge primeramente en un ámbito legal, y una de sus repercusiones principales ha surgido de su aplicación al campo sanitario, donde se recoge la indicación de la Asociación Americana de Psiquiatría de que “un menor puede dar su consentimiento para recibir asistencia médica cuando es capaz de tomar decisiones racionales y dicha asistencia puede verse comprometida por el hecho de informar a sus padres”²⁴.

Publicaciones recientes abogan por abandonar el estándar del *menor maduro* argumentando que precisamente desde el ámbito jurídico se ha puesto de manifiesto que el menor de 18 años no posee plenamente las capacidades, tampoco para la toma de grandes decisiones, de un adulto²⁵.

Por un lado, se constata la tendencia a conceder al *menor maduro* una autonomía cada vez más amplia. De este modo podría no depender del permiso, y ni siquiera del conocimiento por parte de los padres, para someterse a determinadas intervenciones. Véase como caso tristemente paradigmático el de la legislación española, en que a las adolescentes mayores de 16 años se les permite tomar la píldora post-coital e incluso someterse al aborto sin el permiso paterno²⁶.

²² Cfr. *Ibid.*, 789.

²³ M. SÁNCHEZ JACOB, “El menor maduro”, en *Boletín de Pediatría* 45 (2005) 156-160, 156.

²⁴ Cfr. A.M. PEIRÓ PEIRÓ, “El menor maduro ante las decisiones sanitarias”, en *Medicina Clínica* 137 (2011) 140-141.

²⁵ Cfr. M.J. CHERRY, “Ignoring the Data and Endangering Children: Why the Mature Minor Standard for Medical Decision Making Must Be Abandoned”, en *Journal of medicine and philosophy* 38/3 (2013) 315-331.

²⁶ Cfr. L.O. 2/2010, de 3 de marzo, de salud sexual y reproductiva y de la interrupción voluntaria del embarazo.

Sin embargo, en el tema de la experimentación, que nos ocupa, un sector de la literatura actual defiende la posición de que la doctrina del *menor maduro* en el campo de la investigación debería quedar de lado²⁷. Algunos autores proponen que se debe valorar el grado de peligro a que se expone al sujeto, y no se puede considerar que exista la misma implicación ética en la obtención de una pequeña muestra de sangre que una intervención que pueda comprometer en un grado mucho más elevado la salud presente o futura del menor.²⁸ Se propone por ello una evaluación del balance entre riesgos y beneficios que sea lo más objetiva posible.

- **Protección de los datos.** Durante la realización del ensayo clínico es indispensable la obtención de datos personales. Pues bien, éstos deben ser escrupulosamente tratados y tutelados, de modo que nadie pueda hacer un uso inadecuado de los mismos.

- **Advertencia sobre los efectos secundarios.** Por su parte, lo que sí debe ser comunicado lo antes posible, responsabilidad que recae en quienes realicen el estudio, son los posibles efectos adversos que se observen en los participantes²⁹, en tanto en cuanto pueden ser consecuencia de la administración del nuevo producto. Para ello, no

²⁷ A.S. ILTIS, "Parents, Adolescents, and Consent for Research Participation", en *Journal of medicine and philosophy* 38/3 (2013) 332-346: el autor "defends the view that the mature minor doctrine, regardless of its application to clinical health care decisions, ought to be set aside in the research setting in favor of greater parental involvement".

²⁸ En base a un supuesto mínimo riesgo, algunos autores legitiman incluso la experimentación no-terapéutica en niños. Cfr. R.B. REDMON, "How children can be respected as 'ends' yet still be used as subjects in non-therapeutic research", en *Journal of Medicine Ethics* 12 (1986) 77-82. Entre sus afirmaciones podemos leer: "If we assume that medicine as a whole, or paediatric medicine in particular, is a good, it becomes clear, I think, that a minimal risk, non-therapeutic research with children is needed in a great many areas of paediatrics. [...] We generally hold it as a moral principle that parents or guardians can only consent for those things which are to the benefit of their children. Thus we will not allow a parent to withhold a life-saving treatment from her child (when it is not in the child's best interest)", p.79; en las conclusiones del mismo artículo, Redmon valora la motivación que puede hacer que el menor asienta a formar parte de un estudio no-terapéutico: "if we can reasonably expect this child to 'identify' (in Jonas's sense) with the goals of the research when she is an adult, and the identification will be strong enough to outweigh the harm of the knowledge of being used by her parents, and if the child (if old enough) assents, and if the possibility of harm is slight ('minimal risk'), then such research is permissible.", p.81.

²⁹ Se pueden compaginar este aspecto con el anterior de la debida privacidad ante los datos personales, como sugieren las *Good Clinical Practises*, en su número 4.11.1: "All serious adverse events (SAEs) should be reported immediately to the sponsor except for those SAEs that the protocol or other document (e.g., Investigator's Brochure) identifies as not needing immediate reporting. The immediate reports should be followed promptly by detailed, written reports. The immediate and follow-up reports should identify subjects by unique code numbers assigned to the trial subjects rather than by the subjects' names, personal identification numbers, and/or addresses."

se pueden eximir de su obligación de realizar una “farmacovigilancia”. Por la importancia y el alcance que pueden tener estas comunicaciones, que pueden (de hecho, suelen) interesar a grupos de investigadores de los más diversos ámbitos geográficos, sería conveniente que se potencien las bases de datos internacionales.

5. Fases de la experimentación farmacológica sobre el hombre

El desarrollo de todo ensayo clínico se lleva a cabo de modo progresivo, para asegurarse que el volumen de población expuesta al riesgo que comporte la experimentación no sea mayor del estrictamente necesario. Con este objetivo, un fármaco o procedimiento, para su aprobación, pasa por diversas fases. Convencionalmente, se ha adoptado la división en cuatro fases³⁰ (además de la fase preclínica), cada una de las cuales (sobre todo las primeras) implica a un número cada vez mayor de personas y tiene una finalidad más precisa que la anterior.

a) Fase 0 o preclínica.-

Se trata de la primera fase de un experimento³¹, en la que se realiza la investigación sobre cultivos celulares o bien sobre animales. En ella se evalúan la toxicidad, la farmacocinética, los posibles efectos teratogénicos y la efectividad del nuevo fármaco; o bien la eficacia y los riesgos de la nueva técnica quirúrgica, dependiendo del modo de terapia. Su finalidad, lógicamente, es determinar unos parámetros básicos para la administración de la sustancia o de la técnica objeto de estudio, antes de proceder a su aplicación sobre seres humanos.

b) Fase 1, de farmacología clínica y toxicidad.-

Los ensayos clínicos de fase 1 suelen realizarse generalmente en grupos reducidos de voluntarios sanos, y tiene como objetivo estudiar la seguridad del fármaco y determinar la dosis mejor tolerada, así como su farmacocinética y farmacodinámica en el ser humano.

³⁰ Cfr. M.SIMÓN, “Trial”, en C. SIMÓN (Dir.), *Nuevo Diccionario de Bioética*, cit., 870-872; cfr. G.F. DAWSON, *Interpretación fácil de la bioestadística. La conexión entre la evidencia y las decisiones médicas*, Elsevier, Barcelona, 2009, 133-143.

³¹ Cfr. R. ÁLVAREZ CÁCERES, *Ensayos clínicos. Diseños, análisis e interpretación*, Díaz de Santos, Madrid, 2005, 39.

c) Fase 2, de evaluación inicial de los efectos terapéuticos.-

En la fase 2 de los *trials* se realizan estudios de búsqueda de dosis, eficacia, esquema terapéutico, seguridad y farmacocinética de dosis múltiple. Se llevan a cabo en grupos más numerosos que los de fase 1, aunque es un tamaño igualmente limitado, y se trata de pacientes para cuya enfermedad ya está potencialmente indicado el fármaco objeto de experimentación. Para la determinación del potencial terapéutico del nuevo fármaco, en esta fase es frecuente la utilización de placebo.

d) Fase 3, de evaluación del tratamiento a gran escala.-

La utilidad del nuevo producto en la práctica clínica se pone de manifiesto en la fase 3 del ensayo clínico. Esta fase se lleva a cabo sobre un grupo de pacientes más numeroso, y el control es menos riguroso que en la fase anterior. El objetivo de esta fase es valorar la inocuidad a corto y a largo plazo, así como el valor terapéutico global y relativo. La presentación de efectos adversos o de interacciones con otros fármacos concomitantes debe ser investigada, del mismo modo que otros factores que puedan influir en la eficacia del nuevo producto. Para esta tercera fase el diseño de ensayo clínico más apropiado, calificado como el *gold standard*, debería ser el de “doble ciego”, aunque otros diseños también son aceptables. El uso de placebo es indicado para este tipo de estudios, en los que se configuran dos grupos de pacientes: aquellos que recibirán la medicación a investigar, y quienes recibirán el placebo. La característica definitoria del estudio a doble ciego es que ni el investigador, ni el sujeto que participa en el ensayo, saben si está administrando/recibiendo el fármaco o el placebo.

e) Fase 4, de observación sistemática posterior a la puesta en el mercado.-

Los estudios realizados en fase 4 deberían ser considerados más propiamente de investigación clínica que de experimentación, dado que esta fase se desarrolla cuando el fármaco ya ha sido comercializado. Se buscarán nuevas indicaciones, posologías o vías de administración y, como apuntan las *Good Clinical Practice* (haremos referencia a este documento a continuación), los ensayos clínicos para explorar indicaciones nuevas,

métodos nuevos de administración, combinaciones nuevas, etc., normalmente se consideran ensayos de productos farmacéuticos nuevos³².

6. Principales documentos de referencia internacional en la ética de la experimentación farmacológica

En la elaboración de nuestro trabajo, a la hora de enumerar algunos de los principales documentos que orientan a los investigadores y a todos aquellos que de un modo u otro se ven implicados en la investigación clínica, hemos preferido centrarnos someramente en algunos de los que consideramos los documentos y declaraciones más importantes a nivel internacional. Entre ellos, encontramos los siguientes:

6.1 El Código de Núremberg

Después de las atrocidades llevadas a cabo por los científicos nazis, conocidas y juzgadas en el proceso llevado a cabo entre los años 1.946 y 1.949 en la ciudad alemana de Núremberg, se redactó este código³³ de diez puntos en los que se subraya la singular dignidad humana, que es fuente de una particular eticidad a la hora de actuar. En este documento, que podríamos considerar pionero en la bioética contemporánea, se subraya eminentemente una sana jerarquía en toda práctica médica, que sitúa a la persona y su salud como fin, y mantienen los medios y las técnicas como lo que son, medios, y que previene frente a la posible inversión de términos, convirtiendo a la persona como medio para alcanzar el fin del desarrollo técnico.

³² *Good Clinical Practice* 5.13.5: “If significant formulation changes are made in the investigational or comparator product(s) during the course of clinical development, the results of any additional studies of the formulated product(s) (e.g., stability, dissolution rate, bioavailability) needed to assess whether these changes would significantly alter the pharmacokinetic profile of the product should be available prior to the use of the new formulation in clinical trials”. 7.1: “If a marketed product is being studied for a new use (i.e., a new indication), an IB [Investigator’s Brochure] specific to that new use should be prepared”.

³³ Cfr. C. SIMÓN VÁZQUEZ, “Código de Núremberg”, en C. SIMÓN (Dir.), *Nuevo Diccionario de Bioética*, cit., 200-202.

6.2 La Declaración de Helsinki

Redactada por la Asociación Médica Mundial en 1.962, y modificada dos años más tarde en la capital finlandesa, esta “Declaración sobre los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos” ha sido objeto de sucesivas revisiones en las asambleas generales de dicha Asociación de Tokio en 1.975, de Venecia en 1.983, de Hong Kong en 1.989, de Somerset West (Sudáfrica) en 1.996 y de Edimburgo en 2.000, además de dos notas aclaratorias emitidas en las asambleas de Washington en 2.002 y de Tokio en 2.004, hasta llegar a la versión actual de Seúl en 2.008, que cuenta con 35 artículos divididos en tres grandes bloques: uno introductorio, otro que sienta los principios básicos para toda investigación médica, y un tercero en que se señalan los principios aplicables cuando la investigación médica se combina con la atención clínica.

Se trata de un documento internacional de importancia capital, sobre los principios éticos que deben guiar la experimentación sobre el ser humano, puesto que esta declaración debe ser respetada por todas las organizaciones médicas de los diversos países³⁴.

Como venimos indicando a lo largo de este capítulo, también en esta Declaración se pone de manifiesto la ambivalencia de la experimentación. Nunca se puede olvidar la prudencia con que se debe afrontar el ensayo clínico, cualquiera que sea el hipotético fin que se pretende obtener. Como en cualquier acción humana, el fin no es sólo el determinante de la acción moral. El elemento característico y determinante es que la investigación viene realizada en personas. Ningún fin social ni avance científico puede realizarse a costa del riesgo extremo de amenazar la vida y la integridad humana. Dicho con otras palabras, y como leemos en el artículo 6 de la misma

³⁴ Cfr. C. SIMÓN, “Declaración de Helsinki”, en C. SIMÓN, *Nuevo Diccionario de Bioética*, cit., 255-260. En el art. 10 de la Declaración vemos que ésta pretende adquirir un carácter vinculante para las legislaciones nacionales e internacionales: “Los médicos deben considerar las normas y estándares éticos, legales y jurídicos para la investigación en seres humanos en sus propios países, al igual que las normas y estándares internacionales vigentes. No se debe permitir que un requisito ético, legal o jurídico nacional o internacional disminuya o elimine cualquier medida de protección para las personas que participan en la investigación establecidas en esta Declaración”.

Declaración “el bienestar de la persona que participa en la investigación debe tener siempre primacía sobre todos los otros intereses”³⁵.

El bien común de la sociedad nunca debe ser obtenido a través del riesgo cierto de algunos individuos. La Declaración intenta proteger a la persona y asegurar la finalidad de la medicina, que es la primeramente la curación, y ésta no a cualquier precio sino respetando los principios éticos. De este modo, sólo en caso de ausencia de un tratamiento eficaz se podrá recurrir a la confrontación del fármaco experimental con el placebo.

Finalmente, en la Declaración también se hace repetidamente alusión a la obligación de informar a los participantes en la investigación de todos los aspectos que se puedan considerar relevantes, de modo que puedan dar su consentimiento libre e informado, y retirarlo sin sufrir penalizaciones por ello, si así lo consideran oportuno.

6.3 Good Clinical Practice for Trial son Medical Products in the European Community

Otra de los principales documentos que se proponen regular en el ámbito europeo los principios que rijan la investigación clínica son las *Good Clinical Practice for Trials on Medical Products in the European Community*, redactadas por primera vez en 1.985, que adquirió en 1.991 el rango de directiva de la Comunidad Económica Europea. El texto, destinado a regular la experimentación de nuevos productos por parte de las industrias farmacológicas, conoció una nueva redacción en 1.996, con la peculiaridad de que aquí se amplió el ámbito geográfico: esta nueva revisión fue coordinada por un comité de expertos (la *International Conference on Harmonisation*) para que las normas de referencia sean las mismas en el ámbito europeo, estadounidense y japonés.

Estas *Good Clinical Practice* han encontrado su aplicación en los Estados miembro de la Unión Europea por medio de las **Directivas** 2001/20/CE, relativa a la

³⁵ ASOCIACIÓN MÉDICA MUNDIAL, *Declaración de Helsinki. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos*, Seúl, 2008, 6.

aplicación de la buena práctica clínica en la ejecución de los experimentos clínicos farmacológicos, y 2005/28/CE, que establece los principios detallados para una buena práctica clínica relativa a los medicamentos en experimentación sobre el hombre y a los requisitos para la autorización de la fabricación e importación de estos fármacos.

6.4 Las Pautas éticas internacionales para la investigación biomédica en seres humanos

Estas pautas³⁶ fueron preparadas por el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) en colaboración con la Organización Mundial de la Salud (WHO). La tercera edición de estas pautas fue publicada en Ginebra en 2.002, y ya desde la primera de 1.982 nacen con la intención de indicar el modo de aplicar de forma efectiva los principios éticos que debieran guiar la conducta de la investigación biomédica en seres humanos, establecidos por la Declaración de Helsinki. El interés principal de este documento es que está orientado especialmente a los países en vías de desarrollo, considerando sus circunstancias socioeconómicas, sus leyes y regulaciones, así como sus disposiciones ejecutivas y administrativas.

La versión actual de las Pautas CIOMS consta de unos principios éticos generales (brevemente expuestos en la nota 7 de este trabajo), un preámbulo y un total de 21 pautas, cada una de las cuales cuenta con un comentario explicativo. Para la temática de este trabajo son de especial relevancia la pauta 11, sobre la elección del control en los ensayos clínicos, y sobre el uso del placebo, y las pautas 13 y 14, sobre la investigación en la que participan sujetos o grupos de personas vulnerables, y específicamente la experimentación en la que participan niños.

Es importante señalar, como hacíamos anteriormente, que estas pautas nacen con la preocupación por aplicar la Declaración de Helsinki en los países en vías de desarrollo. Esto es relevante porque a raíz del intento de definir unos principios más o menos homogéneos ha surgido el debate sobre la incertidumbre de hasta qué punto los

³⁶ En adelante, pautas CIOMS. La traducción a la lengua española, coordinada por Fernando Lolas, se puede encontrar en http://www.cioms.ch/publications/guidelines/pautas_eticas_internacionales.htm [última visita 09.09.2013].

principios éticos son considerados universales, o más bien, hasta qué punto existen unos principios normativos, ya que la variable disponibilidad de recursos en unas u otras zonas geográficas puede condicionar la disponibilidad de medios técnicos y humanos en la investigación, y esto, a su vez, puede ser utilizado por las empresas farmacéuticas para diseñar estudios menos costosos, pero aprovechando para sus intereses, de modo más que discutible, una situación de manifiesta precariedad.

A lo largo de este primer capítulo hemos ido poniendo de manifiesto cómo la investigación clínica es un medio necesario, a la par que no exento de riesgos, para el avance del conocimiento en el campo médico. Del mismo modo, hemos señalado cuáles deben ser los valores de referencia para el desarrollo de la experimentación, siguiendo unos principios operativos acordes con la ética (todo ello recogido en los principales documentos orientadores de la experimentación en humanos). ¿Qué tiene de particular la experimentación con menores? ¿Se puede considerar como una mera extensión de la realización de ensayos clínicos al ámbito infantil, sin unas características particulares? ¿Cuáles son las condiciones en las que es admitido, e incluso conveniente, el uso del placebo en la experimentación? A estas cuestiones nos disponemos a darles una respuesta a lo largo de los siguientes capítulos.

CAPÍTULO 2.- LA EXPERIMENTACIÓN EN EL ÁMBITO PEDIÁTRICO

Como hemos subrayado a lo largo del capítulo anterior, la actividad investigadora es imprescindible para el desarrollo y profundización en el conocimiento científico. En el ámbito de la experimentación, la investigación que tiene como sujetos de la misma a menores de edad cuenta con ciertas peculiaridades, derivadas de su condición de “no-capaces” desde un punto de vista legal, que condicionan dicha actividad. A lo largo de las siguientes páginas intentaremos poner el centro de atención en estas particularidades, que afectan sobre todo a la diversa apelación que se hace al principio de autonomía y a la toma de decisiones, que posee muchos matices diferentes a los de la experimentación con adultos.

1. El problema de la baja representatividad en los ensayos clínicos

No cabe duda que uno de los colectivos sociales que está naturalmente más desprotegido y que por ello debe ser custodiado de manera eminente es el de los niños. Por sus características esenciales, se trata de sujetos llenos de necesidades, que en un porcentaje muy grande no son capaces de cubrir por sí mismos. A la vez, son una de las grandes “riquezas” de toda sociedad.

El carácter ambivalente de la experimentación clínica, necesaria para el avance médico pero que a la vez comporta un riesgo que no se puede reducir a cero, carácter que hemos ido subrayando a lo largo del primer capítulo, adquiere connotaciones especiales cuando hablamos de la investigación sobre menores³⁷.

³⁷ En esta sección seguiremos fundamentalmente el documento de la NATIONALE ETHIKKOMMISSION IM BEREICH HUMANMEDIZIN/COMMISSIONE NAZIONALE D’ETICA PER LA MEDICINA (en adelante NEK/CNE), *La ricerca sui bambini*, emitido en Berna, Suiza, en marzo de 2009.

Es obvio que los niños no son “adultos en pequeño”, ni a nivel biológico, ni psicológico, ni social, ni relacional³⁸. Tratarlos como si lo fueran supone cometer innumerables errores.

El problema de la administración de fármacos a los niños es que en multitud de casos, esos fármacos no han sido expresamente aprobados previa realización de un ensayo clínico sobre ellos. Se da la circunstancia de que, queriendo proteger a poblaciones especialmente indefensas, se les acaba exponiendo a los peligros derivados de la falta de una investigación mejor elaborada, fundamentalmente en forma de reacciones secundarias imprevistas o de mayor gravedad.

Un colectivo que ha sufrido este tipo de problemas es el de las mujeres, especialmente aquéllas en edad fértil³⁹. Dado el riesgo que supone el que se las exponga al peligro de un fármaco del que no se conocen plenamente los efectos adversos, las mujeres han sido dejadas fuera de la muestra poblacional en el estudio de numerosos fármacos. Si decíamos que los niños no son adultos en pequeño, para expresar la misma idea valga la expresión de que las mujeres no son un “hombre en femenino”, a quien se puede extrapolar todos los datos obtenidos en la investigación con varones sin ningún tipo de miramiento. Muy al contrario, la diferente distribución de los componentes corporales, como el porcentaje de agua o grasa corporales, así como la presencia o mayor abundancia de determinadas hormonas diferentes de las del varón y la ausencia o menor proporción de otras más propias de éste, y otros tipos de diferencias metabólicas y biológicas, hacen que no se puedan admitir los datos obtenidos de la experimentación sobre los unos como plenamente válidos para las otras.

Debido a estos diversos factores, cambian parámetros en la farmacocinética y farmacodinámica entre hombres y mujeres. Son distintos los volúmenes de distribución, la concentración pico de fármacos, el índice de eliminación de los mismos...⁴⁰. Esto

³⁸ Cfr. ROYAL COLLEGE OF PAEDIATRICS AND CHILD HEALTH: ETHICS ADVISORS COMMITTEE, “Guidelines for the ethical conduct of medical research involving children”, en *Archives of Disease in Childhood* 82 (2000) 177-182.

³⁹ Cfr. COMITATO NAZIONALE PER LA BIOETICA, *La sperimentazione farmacologica sulle donne*, 28.11.2008.

⁴⁰ H. PLEYM et al., “Gender differences in drug effects: implications for anesthesiologist”, en *Acta Anaesthesiol Scand* 47 (2003) 241-259.

hace que los medicamentos no se distribuyan del mismo modo en la sangre y los tejidos de hombres y mujeres, por lo que sus efectos, bien sean los buscados con su administración, bien los efectos adversos secundarios a la misma, también son diferentes⁴¹.

Algo muy similar a lo sucedido con las mujeres y su discriminación a la hora de incluirlas en la participación en experimentos científicos ocurre con los niños. En un afán por protegerlos de la exposición a los inevitables riesgos de unos efectos secundarios no bien conocidos en este rango de edad, su inclusión en ensayos clínicos ha sido francamente reducida⁴².

Debemos señalar, además, que el hecho de que en el mismo desarrollo del menor se produzca una manifiesta variabilidad⁴³ complica más si cabe la experimentación. Las características fisiológicas, que condicionan las propiedades farmacológicas o toxicológicas en un niño no son las mismas en las distintas edades. Por ello, no reacciona exactamente igual cuando estamos ante un neonato o incluso un niño nacido prematuramente, o cuando cuenta pocos meses de vida, cuando supera los dos años de edad, llegado a una edad más adelantada, al inicio de la adolescencia, o en un momento más tardío de ésta, que precede o acompaña su paso a la mayoría de edad legal.

Por ello, la respuesta a los fármacos no será la misma a estas diversas edades. Por ejemplo, el cambio en los niveles de las diversas hormonas (especialmente importante para el desarrollo de los niños es la variabilidad de las hormonas del

⁴¹ R.B. MERKATZ – R. TEMPLE – S. SOBEL ET AL., “Women in Clinical Trials of New Drugs -- A Change in Food and Drug Administration Policy”, en *New England Journal of Medicine* 329 (1993) 292-296, 292: “The hormonal environment could affect both the pharmacokinetics of drugs and their pharmacodynamic effects. Four factors appear to be relevant to women: (1) the effects of levels of gonadotropins and circulating steroidal hormones, notably estradiol and progesterone, during the menstrual cycle; (2) the differences between premenopausal and postmenopausal women, including the effects of hormone-replacement therapy after menopause; (3) the effects of drastically different hormone levels during pregnancy and the metabolic consequences of pregnancy itself; and (4) the effects of steroidal contraceptives on the metabolism of drugs taken concomitantly and, conversely, the effects of other drugs on the efficacy of contraceptives”.

⁴² La excepción, lógicamente, han sido los estudios específicamente orientados a tratar patologías pediátricas, en los que, como no podía ser de otro modo, los niños son los sujetos sobre los que se elabora el estudio.

⁴³ Cfr. NEK/CNE, *La ricerca sui bambini*, cit., 2.

crecimiento, tiroidea, sexuales⁴⁴, etc., durante estos años), así como en las funciones hepática o renal⁴⁵, o del sistema inmunitario⁴⁶ a lo largo de los primeros años de edad, condicionará la disponibilidad de determinados fármacos en sangre, o la eficacia de los mismos.

Por ejemplo, las diversas sustancias pueden ser aclaradas o metabolizadas con una celeridad diversa dependiendo de si son niños de unas u otras edades, o de si son niñas (por las diferencias en los niveles de hormonas sexuales a partir de cierta edad), en comparación con los adultos. Por ello, en el diseño de un estudio que se lleve a cabo sobre menores, debería tenerse en cuenta todo esto y constituir diversos grupos para las diferentes edades (y en no pocos casos, cabría distinguir además los grupos según su sexo).

Todo esto encarece y dificulta sobremanera los ensayos clínicos, y el factor económico acaba siendo un motivo fundamental para que las casas farmacéuticas, como promotoras de los estudios, intenten en la medida de lo posible no incluir a menores en la experimentación, y mucho menos se plantean la conveniencia de dividirlos en grupos de edad o por sexos.

Esto provoca una falta de adecuación de los tratamientos clínicos respecto a los pacientes a los que se dirige, que ha sido cifrada en porcentajes sorprendentemente altos⁴⁷. Por la sub-representatividad del colectivo infantil en la experimentación clínica,

⁴⁴ Cfr. A. CORTÉS BLANCO - A. FERNÁNDEZ LONGÁS - E. MAYAYO DEHESA, ET AL., “Valores de referencia de FSH, LH, testosterona total, testosterona libre, 17-β-estradiol y SHBG en niños zaragozanos”, en *Anales españoles de pediatría* 51 (1999) 159-166. Aunque este estudio puede resultar parcial (sólo recoge una muestra poblacional que se puede considerar como geográficamente demasiado concreta), hemos querido incluirlo porque sus conclusiones (a saber, que “las diferencias en los valores de referencia de gonadotropinas, esteroides sexuales y SHBG durante la infancia, niñez y adolescencia, hacen necesario que cada población establezca sus propios valores en función de la edad, sexo y estadio puberal”, p.15) reflejan que se debe tener en cuenta la diferencia en los niveles hormonales para estudiar a los niños y niñas de las distintas edades.

⁴⁵ Cfr. M. BITSORI, “The development of renal function”, en *Essentials in Pediatric Urology*, 2012, 9-20. Esta autora se centra en el periodo entre la fase embrionaria y los primeros 18 meses de vida, aunque reconoce que “Early studies showed that the earliest age that all kidney functions were within the adult range was seven months, but this would be only considered as exceptional”, p.15.

⁴⁶ Cfr. G. MOGI – H. KAWAUCHI – Y. KURONO, “Development of the immune system in children”, en *Rhinology* 24 (1986) 15-24.

⁴⁷ I. GALENDE DOMÍNGUEZ, “La investigación clínica en menores: aspectos éticos y legales”, en *Pediatría Integral* 10 (2007) 884-892, 885: “Dejar fuera de los ensayos clínicos con medicamentos a los niños ha

los estudios, que exigirían en muchos casos de un diseño multicéntrico para alcanzar un número de participantes que posibilitase un valor estadísticamente significativo, no terminan de ser concluyentes⁴⁸. Al no haberse testado suficientemente bien los fármacos en fase experimental, la administración de los mismos en la fase clínica acaba por convertirse en el tiempo en el que realmente se lleva a cabo la experimentación para conocer realmente su poder terapéutico, sus interacciones y sus efectos secundarios. Es una práctica frecuente que, a la hora de utilizar un determinado fármaco, el médico especialista de deje llevar por su propia experiencia más que por los datos derivados de los ensayos clínicos (o por la carencia de dichos datos, en este caso)⁴⁹.

A la vista de todo lo anterior, postulamos la necesidad de elaborar una “medicina adaptada” a las exigencias y necesidades del menor. De este modo se evitaría el exponer a los niños a los efectos secundarios que, al no haber sido evaluados sobre ellos, podrían ser más numerosos y/o más graves que los registrados en el estudio llevado a cabo sobre adultos.

2. Uso *off-label* y *off-license* de los fármacos

Facilitar la experimentación en niños sería el modo de evitar dos fenómenos que se dan con una frecuencia relativamente elevada en la práctica clínica: la utilización *off-label* y *off-license*⁵⁰ de los fármacos en el campo pediátrico. La primera hace referencia al empleo del fármaco en el tratamiento de una situación clínica para la que no está

dado lugar a que alrededor del 70% de todos los fármacos autorizados por la FDA no incluyeran suficiente información para su utilización en niños”.

⁴⁸ Cfr. NEK/CNE, *La ricerca sui bambini*, cit., 2.2.

⁴⁹ Cfr. *Ibid.*

⁵⁰ Cfr. R.E. DI PAOLO – H. STOETTER – J. COTTING, “Unlicensed and off-label drug use in a Swiss paediatric university hospital”, en *Swiss Medical Weekly* 136 (2006) 218-222. En este estudio prospectivo se concluye que “The use of *unlicensed* or *off-label* medicines to treat children was found to be common. Co-operation between the pharmaceutical industry, national regulatory authorities, clinical researchers, healthcare professionals and parents is required in order to ensure that children do not remain *therapeutic orphans*”. Ese concepto de “huérfanos terapéuticos” fue acuñado por Harry Shirkey en 1960 para describir esta situación de mayor exposición a los efectos secundarios a que se ven sometidos los niños, cfr. NEK/CNE, *La ricerca sui bambini*, cit., 2.1.

expresamente indicado (sea por motivo de edad o de dosis⁵¹), y es una práctica admitida, por ejemplo, por la *Food and Drug Agency* estadounidense⁵², aunque no está exenta de polémica⁵³. Por su parte, cuando la prescripción del fármaco se hace, no sólo fuera de sus indicaciones conocidas, sino sin disponer de permiso, se habla de un uso *off-license* o *unlicensed*.

Estos dos fenómenos vienen a constatar que, ante la falta de ensayos clínicos *pensados para y desarrollados sobre* los menores, la práctica clínica se convierte en un verdadero ensayo. Se desconocen los efectos adversos que los medicamentos testados en adultos pueden provocar en los niños. Este desconocimiento se agrava por el hecho de que los niños acaban por ser tratados como sujetos de una experimentación, por así decir, improvisada ya que no está controlada por ningún tipo de protocolo, ni pasa por ninguna clase de aprobación, sino que queda confiada a la mayor o menor pericia del médico o del equipo sanitario que la realiza.

La investigación llevada a cabo sobre niños es preceptiva, porque necesitan de una medicina que se apoye sobre resultados científicos y sobre el conocimiento de los mecanismos de acción del fármaco en sus cuerpos, con sus especiales características metabólicas y fisiológicas⁵⁴. Oponerse frontalmente a la experimentación sobre los niños significaría negarles la posibilidad de beneficiarse de significativas ventajas y de condenarles a verse expuestos a un riesgo mayor del conveniente por el

⁵¹ Cfr. M. MORAIS-ALMEIDA – A.J. CABRAL, “Off-label prescribing for allergic diseases in pre-school children”, en *Allergologia et Immunopathologia* **Junio 2013**; cfr. J.P. AMANN – T. GLAUSER – C. CHIRON, “Developing antiepileptic drugs in children: balancing protection and access, en *Handbook of Clinical Neurology* 111 (2013) 741-746.

⁵² Cfr. REUTERS, “FDA lets drugmakers advise doctors on unapproved uses”, 12.01.2009, en <http://www.reuters.com/article/2009/01/13/us-drugs-promotion-idUSTRE50C0QK20090113> [última visita 09.09.2013].

⁵³ Cfr. T. MUKATTASH – K. TREW – A.F. HAWWA ET AL., “Children’s views on unlicensed/off-label paediatric clinical trials”, en *European Journal of Clinical Pharmacology* 68/2 (2012) 141-148. En este artículo, los autores se postulan manifiestamente en contra del uso *off-label* y *unlicensed* de cualquier tipo de fármaco en pediatría.

⁵⁴ Cfr. I. GALENDE DOMÍNGUEZ, “La investigación clínica en menores...”, cit. “Los niños no son adultos de menos peso, por lo que no es correcto extrapolar las dosis (mg/kg/día) a partir de los resultados obtenidos en adultos. Además, los menores no son una población homogénea, y las diferencias farmacocinéticas y farmacodinámicas condicionan la eficacia y/o la toxicidad de un fármaco administrado a la misma dosis en niños de diferentes grupos de edad”, 885.

desconocimiento del comportamiento de la sustancia administrada en el paciente menor de edad.

Pero esto no significa que toda experimentación en los niños esté legitimada. Un problema de índole opuesta al que venimos tratando se da cuando no es que no se quiera investigar utilizando a los niños como sujetos de estudio, sino cuando precisamente se les busca para experimentar fármacos que no repercutirán directamente sobre su salud y bienestar, o sea, cuando no obtendrán un beneficio directo. Se trata de la experimentación pediátrica no-terapéutica.

3. Experimentación sin beneficio directo en el niño

Es evidente que la experimentación en niños, en términos generales, es necesaria para llevar a cabo una atención adecuada a sus requerimientos. Pero es igualmente evidente que la inclusión de niños en los ensayos clínicos tiene unas connotaciones que determinan que deba ser afrontada con mucho cuidado.

El problema ético y legal que se impone inmediatamente a la hora de realizar ensayos con niños es que éstos no son capaces legalmente de dar su consentimiento a la experimentación, sino que serán los padres o los tutores los que, velando por el interés del niño, presten su consentimiento a esa investigación.

Decimos que los padres o representantes deben mirar por el mejor interés del niño⁵⁵. Y aquí surge un punto fundamental en el debate de la experimentación que tiene a los niños por sujetos: ¿qué sucede si el test del nuevo fármaco o procedimiento no va en beneficio directo del niño que es objeto del mismo? ¿Qué pasa si la experimentación encuentra su justificación en el hecho de que su realización puede aumentar el conocimiento científico, pero no repercute en el sujeto directo de la misma? ¿Se puede o debe apoyar un estudio gracias al cual se puedan beneficiar otros muchos infantes, pero no directamente aquél que participa en el ensayo?

⁵⁵ Trataremos más en profundidad el estándar del *mejor interés del niño* en el apartado 7 de este mismo capítulo.

La Declaración de Helsinki abre la puerta a la investigación en niños (el texto habla de grupos incapaces de dar su consentimiento, sin limitarse al caso de los menores de edad), aún en ausencia de un beneficio directo para los participantes en el estudio, cuando afirma:

Cuando el individuo potencial sea incapaz, el médico debe pedir el consentimiento informado del representante legal. Estas personas no deben ser incluidas en la investigación que no tenga posibilidades de beneficio para ellas, *a menos que* ésta tenga como objetivo promover la salud de la población representada por el individuo potencial y esta investigación no puede realizarse en personas competentes y la investigación implica sólo un riesgo y costo mínimos⁵⁶.

La realización de este tipo de experimentación es ampliamente discutida en el debate bioético. Sin embargo, algunos documentos, como el del NEK/CNE *La ricerca sui bambini*, que nos viene sirviendo de guía, contempla la posibilidad de aceptar esa investigación sin beneficio directo cuando se cumplen dos principios⁵⁷, que acabamos de ver que aparecen postulados en la Declaración de Helsinki:

- que a la investigación que se plantea se le pueda presumir una utilidad colectiva mediante una considerable ampliación de los conocimientos médicos sobre la situación específica del grupo al que pertenece la persona envuelta en la investigación;
- y que los riesgos e inconvenientes para dicha persona sean francamente mínimos.

Por lo tanto, para la admisión de la experimentación sobre menores sin un beneficio directo para los sujetos implicados los distintos documentos acentúan que la investigación no puede realizarse en otras circunstancias, o sea, con otras personas no vulnerables, y que el riesgo sea mínimo, insignificante si se compara con los beneficios que los nuevos conocimientos reportarán para el grupo de edad de los sujetos expuestos al ensayo.

⁵⁶ ASOCIACIÓN MÉDICA MUNDIAL, *Declaración de Helsinki*, cit., n.27.

⁵⁷ Cfr. NEK/CNE, *La ricerca sui bambini*, cit., 3.1.5.

4. Principios fundamentales en la experimentación con niños

Si en el primer capítulo de nuestro trabajo señalábamos los tres valores éticos de referencia para toda experimentación, esto es, el principio de respeto a la vida y a la integridad de la persona, el principio terapéutico o de totalidad y el principio de solidaridad social, además de subrayar también la importancia del principio de autonomía, hemos de decir que estos valores aquí, en la investigación con niños, permanecen plenamente válidos. Pero además, por las peculiares características de que venimos hablando en estos particulares sujetos de experimentación, hay que tener en cuenta unos principios fundamentales⁵⁸ que condicionan la experimentación con menores.

- 1) En primer lugar, debemos señalar que, si toda investigación en humanos debe ser precedida del *consentimiento informado*⁵⁹, dado libre y voluntariamente por el sujeto que se somete a la experimentación, en este caso, en el que los niños son legalmente incapaces de prestarlo, se debe requerir el consentimiento de los padres o representante legal antes de comenzar el proceso.

Hablamos de la obtención⁶⁰ del consenso de los padres o representantes como requisito previo a cualquier actuación sobre el niño. Sin embargo, se puede dar el caso de que se presente una situación de emergencia, en la que no es posible demorar la atención al niño en vistas a la obtención del consentimiento⁶¹. De

⁵⁸ Cfr. *Ibid.*, 3.1.

⁵⁹ Véase el apartado del capítulo 1 en que hablamos del consentimiento informado y la *therapeutic misconception*.

⁶⁰ La obtención del consentimiento, antes que la firma de un papel, debe ser el momento final de un “proceso de información y consentimiento [que] consiste en la explicación a un paciente atento y mentalmente competente, de la naturaleza de su enfermedad, así como el balance entre los procedimientos diagnósticos y terapéuticos recomendados, para a continuación solicitar su aprobación para ser sometido a esos procedimientos. La presentación al paciente debe ser comprensible y no sesgada; la colaboración del paciente debe ser conseguida sin coerción; el médico no debe sacar partido de su potencial dominio psicológico sobre el paciente”. En SERVICIO VASCO DE SALUD, *Guía práctica para la elaboración de documentos de información y consentimiento*, 3 (el documento se encuentra en http://cvb.ehu.es/open_course_ware/castellano/salud/bioetica/mcomplem/guia_cast.pdf) [última visita 09.09.2013].

⁶¹ Cfr. COMITATO NAZIONALE PER LA BIOETICA, *La sperimentazione clinica in pazienti adulti o minori che non sono in grado di dare il consenso informato in situazioni di urgenza*, 2012. En este documento, de acuerdo con el artículo 29 de la *Declaración de Helsinki*, se aboga por la posibilidad de una experimentación en sujetos incapaces de dar su consentimiento cuando, en la situación de emergencia, se dan tres requisitos: 1) que el sujeto se vea enrolado en el ensayo de acuerdo con los presupuestos contemplados en el protocolo, protocolo que debe indicar explícitamente las razones que justifican que la

hecho, también este tipo de situaciones deben ser objeto de experimentación, para optimizar la atención en estos casos de urgencia⁶².

- 2) Moviéndonos en el mismo marco del principio de autonomía, que se hace efectivo por el consentimiento de los padres, encontramos el principio del *respeto al posible rechazo por parte del niño a verse sometido a la experimentación*. Podríamos hablar de un “derecho de veto” por parte del que, a la postre, sería sujeto de la intervención experimental. Viene a ser un derecho parangonable al del adulto que, participando en un ensayo clínico, decide dejarlo antes de completar todo el proceso, decisión por la que no puede ser penalizado, tal como se recoge en los distintos documentos⁶³. La posibilidad del rechazo de la actuación investigadora por parte del menor implicado se ve amparada en los diversos documentos encargados de regular la investigación en humanos. En concreto, en la *Declaración de Helsinki* podemos leer:

Si un individuo potencial que participa en la investigación considerado incompetente es capaz de dar su asentimiento a participar o no en la investigación, el médico debe pedirlo, además del consentimiento del representante legal. El desacuerdo del individuo potencial debe ser respetado⁶⁴.

- 3) Un principio igualmente básico es el de *subsidiariedad*, según el cual sólo se expondrá al riesgo de la experimentación a los niños (o a cualquier colectivo vulnerable, para quienes vale en el mismo grado este principio) en el caso de que la misma investigación no se pueda llevar a cabo en otro grupo que no sean ellos mismos.

investigación se deba realizar en esas condiciones concretas en que la persona es incapaz de dar su consentimiento informado; 2) que tal protocolo haya sido aprobado por un comité ético; 3) que el sujeto (sobre todo cuando se trata de adultos momentáneamente incapacitados) o su representante legal sea informado lo antes posible y en ese momento se le pida el consentimiento.

⁶² *Ibid.*: “Sottrarre questi soggetti [los incapacitados para dar su consentimiento] alla sperimentazione clinica significherebbe da un lato ridurre la speranza che possano avere benefici e che la loro malattia possa essere curata e dall’altro impedire che le terapie disponibili possano essere migliorate anche per i pazienti futuri. Si tratta quindi di trovare le condizioni eticamente giustificate perché la sperimentazione, anche in via temporanea, possa essere attivata o proseguita senza ledere i diritti del malato”.

⁶³ Valga de referencia el párrafo número 24 de la *Declaración de Helsinki*, en el que se contempla que “La persona potencial debe ser informada del derecho de participar o no en la investigación y de retirar su consentimiento en cualquier momento, sin exponerse a represalias.”

⁶⁴ *Ibid.*, 28.

Respecto a este principio de subsidiariedad, el número 27 de la misma *Declaración de Helsinki* señala que

Estas personas no deben ser incluidas en la investigación que no tenga posibilidades de beneficio para ellas, a menos que ésta tenga como objetivo promover la salud de la población representada por el individuo potencial y esta investigación no puede realizarse en personas competentes y la investigación implica sólo un riesgo y costo mínimos⁶⁵.

Estos tres principios arriba señalados vienen a recordarnos que los niños, que pueden tener o no la capacidad para comprender en qué consiste la experimentación en la que se ven enrolados, no están en grado de decidir personalmente sobre su participación en un estudio. Por eso precisamente debe ser especialmente esmerada su protección, que incluye que se realice una supervisión independiente de la investigación sobre menores.

Además, en caso de admitirse la experimentación sin beneficio terapéutico directo en el niño (lo es un punto que continúa siendo muy discutido en el debate bioético actual, aunque documentos como las sucesivas revisiones de la Declaración de Helsinki han ido mostrándose más abiertos a esas posibilidad⁶⁶), se debe cumplir que el balance riesgo/beneficios sea ampliamente favorable a la realización del mismo estudio, de modo que los beneficios que se obtengan (que, repetimos, no son directos sobre el niño, sino que deben ser mirados en base a una manifiesta ampliación del conocimiento respecto a la patología y respuesta al fármaco o procedimiento testado) tenga un margen muy amplio con respecto a unos riesgos que deben ser, por así decir, muy mínimos.

5. El estándar del *minimal risk* y el *greater than minimal risk*

No obstante, la forma de objetivizar los riesgos no es sencilla, y a la vez, los estándares de referencia van siendo revisados y replanteados por la literatura bioética.

⁶⁵ *Ibid.*, 27.

⁶⁶ Cfr. L.H. GLANTZ, “Nontherapeutic research with children: Grimes v Kennedy Krieger Institute”, en *American Journal of Public Health* 92/7 (2002) 1070-1073; cfr. los artículos 27 y 28 de la *Declaración de Helsinki*, apenas citados. Para una presentación del problema, cfr. PRESIDENTIAL COMMISSION FOR THE STUDY OF BIOETHICAL ISSUES, *Safeguarding children. Pediatric Medical Countermeasure Research*, 2013, 18-19, cuestión que se desarrolla especialmente en el capítulo 2 del documento.

Así, al *estándar del “riesgo mínimo” (minimal risk)*, en este ambiente de progresiva apertura y permisividad, se le está planteando como alternativa o al menos como complementaria la opción de valorar el *estándar del “riesgo mayor que mínimo” (greater than minimal risk)*⁶⁷, que se seguiría afrontando sin un beneficio directo para el niño que se somete al estudio. Tanto uno como otro tienen el claro límite de caer en el subjetivismo porque no es fácil determinar quién decide qué riesgo es mínimo y cuál no, o lo que es lo mismo, qué cantidad de riesgo estamos dispuestos a asumir.

La Comisión Nacional para el estudio de cuestiones bioéticas del gobierno estadounidense acuñó un nuevo estándar al hablar del *minor increase over minimal risk*⁶⁸. La limitación que esta normativa impone a la experimentación con niños, con el objetivo de protegerlos, no ha estado tampoco libre de críticas por parte de algunos autores⁶⁹, que lo ven como un freno al avance científico.

El peligro de todo este tipo de planteamientos, centrados en el riesgo asumible, es que se puede caer en una cosificación del menor. La experimentación puede derivar en una instrumentalización del niño a favor de terceras personas, lo que constituiría una violación de su dignidad personal.

⁶⁷ Cfr. <http://www.bioethics.nih.gov/research/vulnpop.shtml>. En esta página web se presenta el proyecto de la “Section of Ethics of human subjects research” del National Institute of Health (NIH) estadounidense, que pretende determinar qué grupos deben ser calificados como vulnerables de cara a la experimentación y qué medidas son oportunas para su protección. Fruto del trabajo de los investigadores principales del proyecto, tenemos D.WENDLER – C. GRADY, *Ethical issues in research with special populations*. En el apartado II.A (pediatric research) de este documento, respecto a estos dos estándares, leemos en este artículo: “Interpretation of the *minimal risk* standard provided in the federal regulations is also quite controversial, and is understood as providing a single risk threshold for research with children of all ages [...]. Another controversial provision of the federal regulations allows children to be enrolled in research that poses *greater than minimal risk* and offers no prospect for direct benefit when the research is likely to yield generalizable knowledge about the subject’s disorder or condition. This “subject’s condition” requirement has led to a good deal of confusion about what research can be approved. To attempt to clarify this issue, we conducted the first systematic legal analysis of how this condition should be interpreted. This analysis suggests that the subject’s condition requirement should be interpreted more broadly than most claim, but not so broadly as to allow investigators to enroll any children”. En base a esta última frase hablamos de una mayor permisividad a la investigación pediátrica no terapéutica que mencionamos en el texto.

⁶⁸ La polémica surge, en concreto, del artículo que utiliza esa expresión en el “45 Code of Federal Regulations 46.406: Research involving greater than minimal risk and no prospect of direct benefit to individual subjects, but likely to yield generalizable knowledge about the subject’s disorder or condition”; cfr. E.A. BANKERT – R.J. ADMUR, *Institutional review board: management and function*, Jones and Barlett Publishers, Sudbury (Massachusetts), 2006², 369.

⁶⁹ Cfr. A. ILTIS, “Pediatric research posing a minor increase over minimal risk and no prospect of direct benefit: challenging 45 CFR 46.406”, en *Accountability in Research* 14 (2007) 19-34.

Autores como Maio o Taupitz hablan de la necesidad de precisar en este sentido⁷⁰. Para Maio, no se trataría de una instrumentalización esencial, sino parcial. Según esto, la investigación no terapéutica sobre menores sería comparable a la instrumentalización que se verifica en la vida cotidiana, sin una violación de la dignidad humana⁷¹. Por su parte, Taupitz⁷² objeta que imposibilitar como premisa de principio al niño la posibilidad de participar en investigaciones sin un beneficio directo podría constituir una discriminación del menor, y en este sentido sería una violación de su dignidad humana. La exclusión de los menores por el hecho de ser considerados por la ley incapaces de prestar su consentimiento, afirman estos autores, sería un obstáculo para el progreso de la medicina pediátrica, que por su falta de participación se vería privada de un desarrollo en sus procedimientos diagnósticos y terapéuticos de los que se podrían beneficiar otros niños.

Un argumento que se ha enarbolado para justificar la experimentación sin un beneficio directo para el menor es que su participación respondería a un *principio de solidaridad*. Se subraya según esta línea argumentativa que cuando el niño sea capaz de valorar la importancia de la contribución del individuo para el bien social, y vea que ha formado parte de un proyecto en el que se ha buscado esto, se sentirá “orgulloso” de sí mismo⁷³. Se pondría de manifiesto lo que D. Wendler ha llamado “el valor de hacer una contribución”:

Las contribuciones que los niños hacen a proyectos de investigación evaluables puede ser por su propio interés en el sentido en el que una vida que incluye la contribución es

⁷⁰ Cfr. NEK/CNE, *La ricerca sui bambini*, cit., 4.10. Aquí se hace referencia a obras de estos autores: G. MAIO, *Ethik der Forschung am Menschen* (2002); ID., “Schwarz oder Weisse”, en *Bioethica Forum* 53 (2007) 6-10; J. TAUPITZ, “Drittnützige Forschung mit Kinder: Instrumentalisierung Wehrloser?”, en *Zeitschrift für Bioethik* 3 (2004) 37-42.

⁷¹ En el artículo de E. WEISSER-LOHMANN, “Ethical aspects of vulnerability in research”, en *Poiesis and praxis* 9 (2012) 157-162, se sopesa el aspecto negativo de la posible instrumentalización del menor y el positivo de la solidaridad con otros miembros de su grupo de edad, y se señala que “G. Maio suggests to speak of an only partial instrumentalization. Partial instrumentalizations can be compared with everyday situations in which people are involved in certain functional connections which are by no means regarded as a violation of human dignity. If, in this connection, one often mentions the benefit to be expected for the group, there is still a conflict between two competing obligations. The negative obligation to avoid instrumentalization is opposed to the positive obligation to help sick children in the future. From a legal point of view, the obligation to avoid instrumentalization is more important as it is directly based on the recognition of the fundamental rights of others”.

⁷² Cfr. NEK/CNE, *La ricerca sui bambini*, cit., 4.10.

⁷³ Cfr. R.B. REDMON, “How children can be respected as ends”, cit.

preferible, no solo en un modo abstracto y objetivo, sino también lo es para el bien del individuo de cuya vida se trata. (...) El valor de contribuir a importantes proyectos puede justificar el involucrar a niños en la investigación sin beneficio directo⁷⁴.

Sin embargo, consideramos con el NEK/CNE⁷⁵ que la argumentación solidaria no sirve para legitimar que los padres o representantes den su consentimiento a la experimentación no terapéutica, pues, como se indica en el documento, el intento de subordinar los intereses del menor a la solidaridad con su grupo poblacional actual entra en contradicción con el derecho que tendría el niño a decidir si optar por obrar de una manera altruista o egoísta. Por supuesto, preferimos un comportamiento generoso y altruista, pero “el hecho de que los niños estén ya en grado de ser solidarios no significa que de esa solidaridad se deba deducir una obligación de desarrollar acciones altruistas”⁷⁶.

Puede pasar desapercibido un detalle que ha sido anotado en la literatura sobre la cuestión: hemos hablado del grupo poblacional “actual”. Y es que se puede criticar también que el niño, pasados los años y una vez que ha crecido, puede no sentirse solidario con ese grupo de edad con el que se le ha identificado para la realización del estudio, y al que lógicamente ya no pertenece. Esto vendría a ser otro argumento en contra de la justificación “solidaria” de la experimentación sin beneficio directo.

6. Consentimiento/asentimiento

En la experimentación clínica sobre niños, evidentemente, un factor determinante a nivel de comprensión del propio sujeto es la edad del menor. Por otro lado, la edad biológica, siendo un factor importantísimo, no es determinante, en el sentido de que no es extraño el caso de niños que a una edad inferior se muestran más

⁷⁴ D. WENDLER, *The Ethics of Pediatric Research*, Oxford University Press, New York, 2010, 240-241. “The contributions children make to valuable research projects can be in their interests in the sense that a life which includes the contribution is to be preferred, not just in some objective, abstract way, but is to be preferred for the sake of the individual whose life it is. (...) The value of contributing to important projects can justify enrolling children in nonbeneficial research; this is not an ad hoc justification of nonbeneficial pediatric research alone” (trad. propia).

⁷⁵ Cfr. NEK/CNE, *La ricerca sui bambini*, cit., 4.11.

⁷⁶ *Ibid.*: “Il fatto che i bambini siano già in grado di essere solidali, per la NEK-CNE non significa tuttavia che da questa solidarietà si debba dedurre un obbligo per i bambini di svolgere azioni altruistiche” (trad. propia).

maduros⁷⁷ o con una mayor capacidad de comprensión de la situación que otros algo mayores⁷⁸.

Respecto a la posibilidad del niño de manifestar su propia voluntad, un error que se puede presentar frecuentemente es el de plantear el principio de autonomía del niño como si se tratase de un adulto en pequeño, que por ser menor de edad es incapaz de dar su consentimiento legal, pero que las diferencias no fuesen más allá. Por el contrario, debemos postular una adaptación del principio básico de autonomía para estos individuos.

Esta adaptación del concepto de autonomía, como sugiere el documento del NEK/CNE⁷⁹, no debe ser considerada irrelevante para la investigación sobre menores, sino que más bien sería necesario adecuar dicho concepto en la bioética pediátrica. Deberíamos hablar de dos formas de consenso que entran a formar parte de la concreción para cada caso del principio de autonomía:

- el **consentimiento** sustitutivo que tienen que dar los padres o representantes legales,
- y el permiso o **asentimiento** que pueden dar los niños en la medida de su capacidad de discernimiento.

El *consentimiento* del primer tipo debe orientarse siempre hacia el interés y el bien del niño, algo que parece obvio, pero que en la práctica cotidiana no es tan fácil de determinar como lo es sobre el papel. Surge el debate, candente en el mundo de la bioética pediátrica, del estándar del “mejor interés del niño”, y del intento de objetivar cuál puede ser ese mejor interés, que en la percepción del niño no siempre coincide con el que los padres o los investigadores. Hablaremos de este estándar en el apartado siguiente.

⁷⁷ Esto se observa sobre todo, en la lucha contra la enfermedad, cuando se trata de niños acostumbrados al ambiente hospitalario. Cfr. la reflexión sobre el “menor maduro” que presentábamos brevemente en el primer capítulo.

⁷⁸ Cfr. M. SÁNCHEZ JACOB, “El menor maduro”, cit. Este autor distingue madurez moral de capacidad moral y legal, conceptos que no se deben confundir.

⁷⁹ Cfr. NEK/CNE, *La ricerca sui bambini*, cit., 4.4.

Por su parte, el *asentimiento* del niño debe ser requerido tan pronto como el menor se encuentre en grado de comprender y aceptar la intervención. Como decíamos anteriormente, la valoración de la comprensión del niño debe hacerse independientemente de la edad del mismo, pues se da la circunstancia de que menores de la misma edad se encuentren en niveles diferentes de desarrollo en su capacidad para discernir o para proyectar el futuro⁸⁰.

Ya señalábamos al hablar del segundo de los principios básicos en la experimentación con niños, esto es, el “derecho a veto”, que la voluntad del niño por principio se debe respetar siempre, cuando su postura en este sentido es la de negarse a ser sometido a la experimentación, si se trata de una intervención no-terapéutica.

En caso de una intervención que pretende la curación del menor, el interés de la investigación puede ser antepuesto a la libertad personal del menor sólo en casos bien definidos⁸¹. Valga de ejemplo el caso de un niño de corta edad que no acepta el ser hospitalizado, por ejemplo, porque le dan miedo “las batas blancas”, y que debe ser tratado de una enfermedad grave. Aunque la opinión del niño se debe escuchar, el beneficio que puede obtener es demasiado elevado para dejar pasar la oportunidad de someterle a esa incomodidad concreta. En casos en los que el balance riesgos/beneficios sea tan favorable (sería mucho más arriesgado dejar sin tratamiento al menor que someterle a la experimentación), se le debe hacer comprender la necesidad de tomar parte en el proceso. Subrayamos, eso sí, que el nivel de potencial beneficio que se esperan debe ser muy ventajoso respecto a los riesgos que se asumen.

7. El mejor interés del niño como criterio de decisión

En el apartado 5 hemos hablado de dos estándares con cierta presencia en la literatura científica, como son el *riesgo mínimo* y el *riesgo más que mínimo*. Mencionábamos con anterioridad otro estándar que ha tenido mucha influencia en la literatura bioética. Nos referimos al *mejor interés del niño* (*best child interests*).

⁸⁰ Cfr. M. SÁNCHEZ JACOB, “El menor maduro”, cit.

⁸¹ Cfr. NEK/CNE, *La ricerca sui bambini*, cit., 4.12.

Este criterio surge en el ámbito jurídico, y en un segundo momento pasa a formar parte del debate en cuestiones sanitarias, como una de sus aplicaciones (de este modo, su implantación sufre un proceso paralelo al del concepto del “menor maduro”). El estándar del *mejor interés del niño* “sirve como base para las decisiones sobre pacientes que no han alcanzado la capacidad para tomar decisiones, incluyendo infantes y niños pequeños”⁸².

La cuestión fundamental a la hora de manejar este estándar como criterio de decisión clínica es que, dado que el propio niño no puede expresar cuál entiende que es su mejor interés, sobre todo si se trata de un menor de muy corta edad, son otros (bien los padres, bien los médicos, bien otras personas a las que se confía la decisión⁸³) los que determinan cuál creen que es el interés del menor, y esto no siempre coincide con lo que él mismo pensaría.

El *mejor interés del niño*, presentado por diversos autores, es un estándar que comienza a manejarse con asiduidad por la Asociación Americana de Pediatría en los años 80 y 90 del pasado siglo⁸⁴, y que encuentra su mayor apoyo en el hecho de que la Convención para los Derechos del Niño⁸⁵, desarrollada bajo el amparo de la Organización de Naciones Unidas (ONU), hace uso del mismo⁸⁶.

Nos encontramos ante un estándar que no está exento de críticas. Se ha señalado que es un criterio que puede caer en el subjetivismo, ya que sus contenidos concretos son difíciles de delimitar. De hecho una ventaja del mismo, que a la vez es parte de su

⁸² AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS COMMITTEE ON BIOETHICS, “Guidelines on foregoing life-sustaining medical treatment”, en *Pediatrics* 93 (1994) 532-536, 535.

⁸³ Una cuestión clave, que encontramos a la raíz del nacimiento de este estándar, es quién es el sujeto legitimado para decidir qué actuación responde al mejor interés del menor. Si en un principio, la opinión general era que tal decisión correspondía tomarla a los padres, cada vez más se presenta como un derecho que la legislación se debe asegurar que protege, incluso frente a los padres, y por ello corresponde al legislador velar por él.

⁸⁴ Valgan de ejemplo las “Guidelines” de dicha asociación, apenas citadas.

⁸⁵ ORGANIZACIÓN DE LAS NACIONES UNIDAS, *Convención de los derechos del niño*, cit.

⁸⁶ En el documento que emana de dicha Convención se concreta que el *mejor interés del niño* es el único estándar que debe ser tenido en cuenta, por ejemplo, al establecer el derecho del niño a la protección y a la custodia, al hablar de la necesidad de mantener el contacto con uno o ambos padres en pos del beneficio del menor, o al legitimar el sistema de adopción con ese mismo objetivo de salvaguardar el bien del niño; cfr. F.J. GONZÁLEZ MELADO, *El mejor interés del niño con SMA I. Reflexión sobre los tratamientos de soporte vital en niños con atrofia muscular espinal tipo I*, Cantagalli, Siena, 2013 [en publicación].

debilidad, es su plasticidad, ya que es un estándar que exige adecuarse a cada caso en particular.

A su vez, es un criterio individualista, que mira exclusivamente a los intereses del menor, pero no tiene en cuenta a todas las personas que lo rodean, sean sus familiares⁸⁷, sean otros niños que estén en circunstancias parecidas. Además, se considera un estándar vago y abierto a abusos en su aplicación.

No debemos obviar que, merced al cambio de mentalidad desarrollado en los últimos años, en los que prima el subrayar la autonomía por encima de otros valores como puede ser el de compartir las decisiones con la familia, se ha realizado un cambio de perspectiva según el cual el entorno del menor cada vez es menos valorado como fuente de criterio para tomar una decisión que le incumbe a él. Se ha pasado de una perspectiva concéntrica, en la que el menor forma el núcleo de una estructura en la que también intervienen la familia y la autoridad competente, a una perspectiva triangular, en la que cada elemento resulta aislado, y según la cual se favorece que el menor exprese sus derechos como un agente externo a la familia de la que forma parte⁸⁸.

Para salir en defensa del estándar del *mejor interés del niño*, autores como Kopelman y Malek publican diversos artículos en los que intentan defender su validez y concretar su contenido objetivo. Así, el primero, a través de diversos artículos⁸⁹, intenta hacer frente a las críticas vertidas contra este estándar. Por su parte, Malek⁹⁰ delimita un

⁸⁷ Cfr. R.S. DOWNIE – F. RANDALL, “Parenting and the Best Interests of Minors”, en *Journal of Medicine and Philosophy* 22 (1997) 219-231.

⁸⁸ Cfr. F.J. GONZÁLEZ MELADO, *El mejor interés del niño con SMA I...*, cit.

⁸⁹ Cfr. L.M. KOPELMAN, “The best-interest standard as a threshold, ideal, and standard of reasonableness”, en *The Journal of Medicine and Philosophy* 22 (1997) 271-289; cfr. ID., “Children and bioethics: uses and abuses of the best-interests standard”, en *The Journal of Medicine and Philosophy* 22 (1997) 213-217; cfr. ID., “The best interest standard for incompetent or incapacitated persons of all ages”, en *Journal of Law, Medicine and Ethics* 35 (2007) 187-196; cfr. ID., “Using the Best interests Standard to decide whether to test children for untreatable, late-onset genetic diseases”, en *Journal of Medicine and Philosophy* 32 (2007) 375-394. En el último artículo de los citados, Kopelman enumera de modo claro las ventajas que, a su juicio, aporta el estándar del *mejor interés del niño*: 1. es un estándar “paraguas”, usado de modo diverso en diferentes contextos, 2. tiene rasgos objetivos y subjetivos, 3. va más allá de la intuición sobre una jerarquización de los beneficios y riesgos potenciales en las decisiones que incumben a otros, pero incluye también evidencias, establece derechos, deberes y límites para un cuidado aceptable, y 4. puede tener diferentes usos profesionales, médicos, morales y legales.

⁹⁰ Cfr. J. MALEK, “What really is in a child's best interest? Toward a more precise picture of the interests of children”, en *The Journal of Clinical Ethics* 20 (2009) 175-182.

total de trece intereses fundamentales sobre los cuales poder valorar objetivamente cuál es el interés del menor.

A pesar de sus esfuerzos, estos autores no consiguen responder a las críticas que se plantean contra el *mejor interés del niño*, que lo tachan de autodestructivo, de individualista, de ser difícilmente cognoscible y vago, así como de poder abrir la puerta a abusos. Kopelman no define quién debe tomar las decisiones y apela al consenso, que no siempre será posible alcanzar, para la toma de medidas, y no cierra la puerta a la posibilidad de que se abuse del estándar. Por su parte, Malek elabora una lista de intereses que se podría considerar tan subjetiva como cualquier otra creencia o preferencia que manifestase cualquiera de los sujetos implicados en la toma de decisiones.

A la vista de estas dificultades, sería conveniente plantear un cambio de perspectiva, y primar el principio de beneficencia sobre el de autonomía. Habría que preguntarse, antes que por el interés (lo que puede derivar en una visión utilitarista), por cuál puede ser el *mejor bien del niño*, y trataríamos de este modo de un bien que no se limita a ‘beneficiarle’ a él, sino a todo su entorno, que se vería co-envuelto de un modo nuevo en la toma de decisiones. Dentro de este entorno, la familia debe jugar un papel fundamental. Y en el ámbito de la experimentación clínica, en el que nos movemos, no podemos obviar el bien de quienes se puedan ver favorecidos por la investigación.

8. A modo de conclusión

A lo largo de este segundo capítulo hemos intentado poner de manifiesto la particularidad de la experimentación sobre niños, respecto a la que se pueda llevar a cabo con sujetos adultos (y por ello, legalmente competentes). La necesaria investigación en niños debe guiarse por unos principios, que bien podrían resumirse en los siguientes puntos⁹¹:

⁹¹ Cfr. ROYAL COLLEGE OF PAEDIATRICS AND CHILD HELTH: ETHICS ADVISORS COMMITTEE, “Guidelines for the ethical conduct...”, cit., 177.

- a) La investigación sobre niños es importante para el beneficio de los mismos y por ello deberá ser favorecida, estimulada y conducida de un modo acorde con los principios éticos.
- b) Los niños no son adultos en pequeño, sino que grupo único que posee un interés particular.
- c) La experimentación sólo debería llevarse a cabo en niños en el caso en que una experimentación de las mismas características realizada en adultos no pueda aportar datos extrapolables a los menores.
- d) Todo procedimiento experimental que no tenga como objetivo directo el beneficio del propio menor implicado no sólo no es necesario, sino que incluso puede ser contrario a los principios éticos.
- e) Cualquier propuesta de investigación médica que involucre a niños debería ser supervisada por un comité ético.
- f) Se debería obtener el consentimiento por parte de los padres o responsables del menor. Cuando éstos hayan manifestado su aprobación, el niño en edad escolar que tome parte en la investigación también será requerido para manifestar su asentimiento.

CAPÍTULO 3.- EL USO DE PLACEBO EN LOS ENSAYOS CLÍNICOS PEDIÁTRICOS

Después de haber expuesto los principios que rigen la experimentación clínica en general, en el primer capítulo, y de reflexionar en el segundo sobre algunos aspectos concretos que caracterizan la investigación cuando los sujetos son niños, nos disponemos a tratar de modo específico sobre el uso de placebo en los ensayos clínicos. antes de ello, es conveniente presentar brevemente qué tipos de estudios hay en la práctica clínica.

1. Tipos de estudios clínicos

Dependiendo sobre todo de la finalidad que se pretende alcanzar, así como de los medios de que se dispone y el ámbito en que se trabaje, y de circunstancias como la disponibilidad de datos previos en los registros públicos, del tamaño de las muestras, o sea, el número de participantes en la investigación, de la prevalencia de la enfermedad, o de muchas otras circunstancias, los estudios clínicos pueden ser diseñados siguiendo tipologías bien diversas⁹².

A lo largo de las próximas páginas, describiremos de modo resumido el diseño de los ensayos clínicos experimentales, que son los que centran nuestro trabajo, así como otros diseños, entre los que destacan principalmente los estudios de cohortes y los de casos y controles, además de otras muchas variantes, teniendo presente en todo momento que aquí describimos los tipos generales de estudio, dentro de los cuales la variabilidad de los diseños es igualmente notable.

⁹²Cfr. M. HERNÁNDEZ ÁVILA, *Epidemiología. Diseño y análisis de estudios*, Editorial médica panamericana, Madrid, 2007, 61-252.

Informes de casos clínicos

Se trata de la comunicación entre la posible asociación de unas variables concretas y una situación patológica⁹³. Cuando un médico ve algo fuera de lo normal, comunicarlo en una revista puede poner sobre la pista a otros profesionales respecto a una posible conexión. Así, por ejemplo, a raíz de una comunicación en un congreso sobre dermatología desarrollado a principios de los años ochenta en San Francisco, respecto a la asociación entre la homosexualidad y la presentación del infrecuente “sarcoma de Kaposi”, se dio paso a la investigación que daría como resultado el descubrimiento y descripción del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA).

Estudios observacionales

Una vez que se ha identificado una posible conexión entre variables gracias a los informes de casos, se realizan estudios observacionales para intentar dilucidar la presencia y la fuerza de esta asociación⁹⁴. Este tipo de estudios ayuda a descubrir que dos variables pueden estar conectadas a través de una tercera variable “escondida”. Siguiendo el ejemplo anterior, es lo que pasaba con los homosexuales y el sarcoma de Kaposi. Finalmente se identificó la conexión por medio del virus de inmunodeficiencia humana (VIH).

Estudios de casos y controles

La frecuencia de aparición de nuevos casos en la mayoría de enfermedades es muy baja, de modo que es complicado obtener un número suficientemente significativo de nuevos casos. Además, éste sería un procedimiento costoso, por ser muy prolongado en el tiempo. Una alternativa más económica es el estudio de casos y controles⁹⁵. Podríamos decir que se trata de una especie de estudios observacionales que se hacen de

⁹³ Cfr. G.F. DAWSON, *Interpretación fácil de la bioestadística...*, cit., 128-144.

⁹⁴ Cfr. *Ibid.*, 135.

⁹⁵ Cfr. A. AHLBORN – S. NORELL, *Fundamentos de epidemiología*, Siglo veintiuno ediciones, Madrid, 1995, 60-72 (trad. del original *Introduction to modern epidemiology* de J. de Pedro Cuesta y M. Pollán Santamaría), 65-68.

modo retrospectivo⁹⁶. En ellos se toma a las personas enfermas y se intenta emparejarlas según sus características con sujetos sanos (los controles, seleccionados como una muestra representativa de toda la población, cuyo seguimiento es menos costoso que lo sería el de la totalidad de habitantes). Entonces se retrocede para ver si hay una correlación entre una variable particular y una respuesta adversa (la enfermedad).

Dentro de este diseño se pueden dar algunas variantes⁹⁷, como el estudio de casos-cohorte, el estudio casos-grupo de riesgo, el estudio caso-caso (que compara los factores ambientales y determina su implicación en la enfermedad estudiada) o el estudio de caso-autocontrol (en el que el mismo paciente sirve de control para la evolución de su propia enfermedad, analizando diversos periodos o la diferente exposición a un factor de riesgo).

Este tipo de estudios, en general retrospectivos, está especialmente indicado cuando se trata de respuestas relativamente raras o que tardan mucho tiempo en manifestarse. Una de las limitaciones fundamentales de este tipo de diseño es encontrar un emparejamiento adecuado, en el que se compartan prácticamente todos los factores, excepto la presencia de la enfermedad y la variable que se pretende investigar. Otra limitación de los estudios retrospectivos es el sesgo de memoria, que podría llevar a obviar algún factor determinante para su análisis.

Estudios de cohortes

Es el método más sencillo y directo de estudio⁹⁸. En él, todos los sujetos de la población a estudio son examinados y clasificados como expuestos o no expuestos (a un factor de riesgo, a un ambiente determinado, o en la experimentación, a la sustancia o método que se estudia) y como enfermos o no⁹⁹. A veces se consideran varias categorías de exposición (por ejemplo, dividiendo en no expuestos, poco expuestos y muy expuestos). Todos los individuos son seguidos durante un periodo de observación determinado con objeto de identificar todos los nuevos casos de la enfermedad

⁹⁶ Cfr. G.F. DAWSON, *Interpretación fácil de la bioestadística...*, cit., 135.

⁹⁷ Cfr. M. HERNÁNDEZ ÁVILA, *Epidemiología...*, cit., 162-169.

⁹⁸ Cfr. A. AHLBORN – S. NORELL, *Fundamentos de epidemiología*, cit.

⁹⁹ Cfr. *Ibid*, 60-65.

estudiada. Se trata, pues, de un estudio longitudinal prospectivo (que se extiende a lo largo del tiempo). Se debe procurar que el grupo de no expuestos sea similar al de expuestos con respecto a su fisionomía y a otros factores de riesgo o ambientales, para que se pueda afirmar que las diferencias se deben esencialmente a la exposición.

Por su diseño prospectivo, el sesgo de memoria se reduce considerablemente en los estudios de cohortes. Por otro lado, como los grupos en un estudio prospectivo no necesariamente están aleatorizados o enmascarados, los sujetos pueden elegir sus exposiciones¹⁰⁰, lo que puede dar lugar a un sesgo de selección.

Ensayos controlados aleatorizados

Un tipo de estudios que podríamos considerar como un estudio de cohortes prospectivo con algunas peculiaridades, es el de los ensayos clínicos controlados y aleatorizados. Este diseño constituye el *gold standard* (método de referencia) de la medicina basada en la evidencia¹⁰¹, y es la clase de ensayo que centra nuestro trabajo, puesto que el diseño paradigmático es el que cuenta con un grupo de sujetos expuestos a la sustancia o intervención experimental, y con un brazo de control al que se administra el placebo, y la aleatorización se hace doblemente enmascarada, es decir, a “doble ciego”.

Representan el diseño con el nivel más alto de causalidad¹⁰², donde el investigador tiene el control sobre la exposición, y es capaz de minimizar todo lo posible los sesgos. Sus principales inconvenientes es que su ejecución es muy compleja, económicamente costosa, y puede ser éticamente más conflictivo, por lo que se hace imprescindible la solicitud del consentimiento libre e informado de los participantes en el ensayo.

El doble enmascaramiento o doble ciego, o sea, el hecho de que ni el sujeto del estudio ni el profesional que lo lleva a cabo sepan si el sujeto pertenece al brazo que recibe la intervención experimental o la intervención de control, evita dos tipos de

¹⁰⁰ Cfr. G.F. DAWSON, *Interpretación fácil de la bioestadística...*, cit., 136.

¹⁰¹ Cfr. *Ibid*, 136-137.

¹⁰² Cfr. M. HERNÁNDEZ ÁVILA, *Epidemiología...*, cit., 77-117.

sesgos fundamentales para validar los resultados¹⁰³. Por un lado, si el sujeto puede elegir si recibe la terapia experimental o aquella de control, de modo casi inconsciente tenderá a elegir, si se trata de un sujeto sano, que se le administre la intervención más conservadora, mientras que aquellos que padezcan la enfermedad optarán por la experimental, de modo que se daría un sesgo de selección. Por otro lado, si el investigador conociese a qué brazo pertenece el sujeto, puede haber en él un deseo subconsciente de justificar los esfuerzos y proporcionar esperanzas a las futuras víctimas de la misma enfermedad, y así se puede ver impelido a minimizar los síntomas comunicados.

La variabilidad de diseño de los propios ensayos clínicos es grande¹⁰⁴. La clave de estos estudios, en lo que a nosotros respecta, es que en ellos se puede emplear como intervención de control, frente a la que se quiere introducir aquélla que se investiga, o bien una sustancia o procedimiento que ya se conoce como eficaz para la enfermedad concreta, o bien se puede recurrir al uso de placebo.

Metaanálisis y revisiones bibliográficas

Se trata de estudios, por así decir, de “segunda línea”, ya que se fundamentan en la existencia de una investigación previa. Este tipo de estudios¹⁰⁵ intenta recopilar lo que respecto a una determinada enfermedad se haya investigado y publicado para poner en relación todos estos datos, de modo que integra los resultados de varios estudios previos similares y analiza la información combinándola.

La ventaja principal de los metaanálisis y las revisiones bibliográficas es que son capaces de señalar con una precisión mayor (una mayor significatividad estadística) el riesgo real de las exposiciones ambientales y del desarrollo de enfermedades, al contarse, por así decir, con una muestra mayor (son estudios más potentes debido al gran número de sujetos obtenidos al combinar los estudios). Además, se trata de estudios relativamente baratos ya que tienen poco trabajo de campo. Pero el límite de

¹⁰³ Cfr. G.F. DAWSON, *Interpretación fácil de la bioestadística*, cit., 136.

¹⁰⁴ Valga de ejemplo los distintos tipos de diseño que mencionamos más adelante, en referencia al documento del Comité Nacional de Bioética italiano.

¹⁰⁵ Cfr. G.F. DAWSON, *Interpretación fácil de la bioestadística*, cit., 138-142.

estos métodos es que, como decíamos, tienen que ser estudios previos “similares”, en los que la metodología y demás factores puedan ser combinados¹⁰⁶.

Informes de casos clínicos	Uno o pocos casos. Busca asociar una situación (patológica o no) a un posible desencadenante.
Estudios observacionales	Buscan asociaciones “escondidas” entre variables.
Estudios de casos y controles	Retrospectivos. Ventajas: aplicable en enfermedades raras. Dificultades en el emparejamiento de las muestras y por el sesgo de memoria
Estudios de cohortes	Prospectivos. Clasifica a los sujetos según su exposición o no y su presencia o ausencia de enfermedad. Evita el sesgo de memoria, pero puede aparecer un sesgo de selección a la exposición.
Ensayos controlados aleatorizados	Prospectivos. Gran validez en la determinación de la causalidad. Minimiza los sesgos. Mayores implicaciones éticas (uso de placebo, consentimiento informado, etc.).
Metaanálisis y revisiones bibliográficas	Retrospectivos. Utilizan publicaciones anteriores. Por su mayor tamaño de muestra, aumentan la validez de las mismas. Escaso trabajo de campo. Dificultad metodológica en la comparación de los diversos estudios.
Otros	Investigación de brotes (específico de la epidemiología), encuestas transversales (recopilación puntual de información).

Tipos de estudios clínicos

Otros tipos de diseño, más específicos del campo de la epidemiología, son los propios de la *investigación de brotes*¹⁰⁷, caracterizados por la rápida intervención de los profesionales que intentan determinar el desencadenante de una enfermedad infecciosa

¹⁰⁶ Cfr. *Ibid.*

¹⁰⁷ Cfr. M. HERNÁNDEZ ÁVILA, *Epidemiología...*, cit., 217-252.

para detener en el periodo lo más breve posible (de horas a días) su propagación. Podríamos considerarlos como una variante de estudio de casos y controles en la que el tiempo que se investiga es mucho más breve. Finalmente, encontramos las *encuestas transversales*¹⁰⁸, que analizan la situación de salud de la población que se somete al estudio en un momento puntual y concreto. En ocasiones, este tipo de encuestas sirve como primer paso de un estudio como el de cohortes, ya que indica la prevalencia de enfermedades o situaciones de riesgo que pueden requerir un seguimiento prolongado en el tiempo.

2. Placebo y efecto placebo

A lo largo del capítulo anterior han sido varias las ocasiones en las que hemos mencionado el placebo y su uso en la experimentación clínica. Sin embargo, aún no nos hemos aproximado a dar una definición del mismo.

El término *placebo*¹⁰⁹, que encuentra su etimología en el latín, significa literalmente “me gustará”, y se puede definir como aquella sustancia –o procedimiento– inerte, o sea, que “careciendo por sí misma de acción terapéutica, produce algún efecto curativo en el enfermo, si éste la recibe convencido de que esa sustancia posee realmente tal acción”¹¹⁰.

Debemos distinguir entre placebo “puro”, que se ajusta a la definición que acabamos de dar, o sea, que su característica principal es ser un procedimiento o una sustancia terapéuticamente inerte (el ejemplo más típico y más utilizado es la solución salina o las píldoras de azúcar), y placebo “impuro”, que “incluye sustancias o métodos que tienen una actividad farmacológica conocida, pero de la que no se puede esperar que tenga un efecto directamente terapéutico sobre la enfermedad o a las dosis

¹⁰⁸ Cfr. *Ibid*, 191-211.

¹⁰⁹ Cfr. M. RUIZ CANELA, “Placebo”, en C. SIMÓN (Dir.), *Nuevo diccionario de bioética*, cit., 651-653.

¹¹⁰ *Ibid.*, 652.

elegidas”¹¹¹. Un ejemplo de este segundo tipo de placebo es la utilización de antibióticos para tratar infecciones víricas¹¹².

Por *efecto placebo*¹¹³ se entiende la reacción positiva del sujeto a la sustancia inerte. Si la sustancia que se está confrontando con el placebo no muestra una mayor eficacia que éste, su capacidad terapéutica se deberá esencialmente al efecto placebo (la eficacia del fármaco se debe a la sugestión, y no a sus presuntas propiedades curativas).

Se comprende, de este modo, que se plantee la diferenciación entre efecto placebo y respuesta placebo. Así, Villagrán afirma que:

“no es lo mismo placebo y no tratamiento de la misma forma que no es exactamente igual el efecto placebo que el efecto o la respuesta obtenida al dar un placebo. De un modo estricto, puede definirse el *efecto placebo* como el cambio en el estado del paciente causalmente conectado con el conocimiento o conciencia personal que posee éste de encontrarse en una determinada situación clínica. *Placebo* sería, en este sentido, aquel procedimiento médico que no posee efecto fisicoquímico *específico* sobre la situación del paciente. Finalmente, *respuesta placebo* sería el conjunto de cambios observados en el estado del paciente tras la administración de un placebo”¹¹⁴.

Esta diferenciación es similar a la que lleva a otros autores a hablar, no ya de efecto placebo, sino de *intervención placebo*¹¹⁵.

Lo característico del efecto placebo es que tiene un origen intrigante en la interacción entre mente y cuerpo, ya que tiene que ver con acontecimientos mentales

¹¹¹ Cfr. M. FÄSSLER – M. GNÄDINGER – T. ROSEMAN ET AL., “Use of placebo interventions among Swiss primary care providers”, en *Biomedcentral Health Services Research* 9 (2009) 144.

¹¹² Cfr. A. ASAI – Y. KADOOKA, “Reexamination of the ethics of placebo use in clinical practice”, en *Bioethics* 27 (2013) 186-193, 187.

¹¹³ Cfr. J.M. VILLAGRÁN MORENO, “Ensayos clínicos en psiquiatría: ¿Es ético el uso del placebo? (El punto de vista del psiquiatra investigador)”, en *ICB digital (Sociedad Española de Farmacología Clínica)* 35 (2005) 3.

¹¹⁴ *Ibid.*

¹¹⁵ Cfr. F.G. MILLER – L. COLLOCA, “The placebo phenomenon and medical ethics: rethinking the relationship between informed consent and risk-benefit assessment”, en *Theoretical and medical bioethics* 32 (2011) 229-243.

complejos en los que se conjugan expectativas, creencias, la confianza y esperanzas del sujeto de la investigación¹¹⁶, que dan lugar a respuestas orgánicas.

Junto al efecto placebo, debemos tener en cuenta que en la utilización de sustancias o procedimientos inertes se pueden producir, además de la reacción buscada, efectos adversos, reacciones secundarias (de naturaleza similar o diversa a las que se producen por la administración de la sustancia activa), que reciben el nombre de *efecto nocebo*¹¹⁷. Y es que la misma influencia que tiene la sustancia inerte para producir una respuesta positiva, lo tiene para inducir reacciones inesperadas en sentido negativo. A esto debemos añadir el efecto negativo que en una experimentación puede tener el hecho de privar (por la administración de la intervención placebo) del tratamiento o procedimiento activo al sujeto.

3. Eticidad del uso del placebo en la práctica clínica (uso terapéutico)

Aunque nuestro trabajo se centra fundamentalmente en su uso en los ensayos clínicos, el placebo también puede ser utilizado en la práctica clínica¹¹⁸. De hecho, se trata de una práctica relativamente extendida, y en cierto sentido bastante admitida por los mismos profesionales sanitarios¹¹⁹. Como principio de base, este uso siempre es rechazable si se pretende engañar al paciente. No obstante, si puede beneficiar al paciente y si no existe un tratamiento eficaz conocido, este tipo de intervención puede ser aceptable¹²⁰. Desgranemos más detalladamente esta cuestión.

¹¹⁶ Cfr. F. BENEDETTI “The placebo response: science versus ethics and the vulnerability of the patient”, en *World Psychiatry* 11 (2012) 70-72.

¹¹⁷ Cfr. A. ASAI – Y. KADOOKA, “Reexamination of the ethics of placebo use...”, cit., 187.

¹¹⁸ Cfr. M. RUIZ CANELA, “Placebo”, cit., 652.

¹¹⁹ Cfr. A. ASAI – Y. KADOOKA, “Reexamination of the ethics of placebo use...”, cit., donde se mencionan diversos estudios llevados a cabo en diferentes realidades geográficas. En todas ellas, la aceptación del uso actual o pasado de placebo entre el personal sanitario supera el 60% y llega en algunos supuestos hasta el 90-95%. En otros estudios, se barajan valores de entre el 41% y el 99%, incluyendo también el uso del placebo impuro, cfr. M. FÄSSLER – M. GNÄDINGER – T. ROSEMANN, *ET AL.*, “Use of placebo interventions...”, cit.

¹²⁰ Cfr. M. RUIZ CANELA, “Placebo”, cit., 651-652.

La utilización de fármacos o procedimientos placebo en el marco de la actividad terapéutica puede llevarse a cabo con el conocimiento del paciente. Sin embargo, para alcanzar un efecto lo más elevado posible, la intervención habitualmente se plantea sobre el presupuesto de que el sujeto que la recibe no debe saber que se trata de una actuación “inerte”¹²¹.

Esto implica el **engaño**, de modo que para obtener un resultado positivo, los profesionales sanitarios oculten la naturaleza neutra de la sustancia o el procedimiento que aplican. El modo más frecuente de hacerlo no es falseando los datos de un modo muy notorio, sino dando la información “a medias”¹²². Previamente a la administración de un comprimido de azúcar, por ejemplo, el profesional puede indicar al paciente que va a recibir una medicación que confía que le hará sentir mejor, que podrá aliviar sus dolores en un cierto grado (este tipo de actuaciones se dan principalmente en el tratamiento analgésico, así como en el campo de la psicología y psiquiatría¹²³). Estas afirmaciones nacen del convencimiento por parte del profesional de que la intervención placebo será realmente eficaz, y que conllevará menos efectos secundarios que un tratamiento estándar. De no ser así, estamos ante una grave situación de engaño.

Desde un punto de vista metodológico, habría que puntualizar una cuestión. Los estudios que analizan el uso del placebo y su presentación como “medias-verdades” están realizados prácticamente siempre partiendo de la visión de los profesionales. Carecemos de estudios que presenten la perspectiva de los pacientes¹²⁴, que posiblemente no sea tan benévola con el empleo del engaño.

La motivación que los profesionales frecuentemente esgrimen para utilizar intervenciones placebo en la terapia de sus pacientes es la de ofrecer una posible solución a su enfermedad o un alivio a sus síntomas. Sin embargo, la motivación que origina el recurso a estos tratamientos puede ser en buena parte el deseo de ofrecer algo

¹²¹ Cfr. M. FÄSSLER – M. GNÄDINGER – T. ROSEMAN, *ET AL.*, “Use of placebo interventions...”, cit.

¹²² La información que se da puede ser, por ejemplo, la de estar administrando “una medicación con un efecto inespecífico”, cfr. *Ibid.*

¹²³ Cfr. F. BENEDETTI “The placebo response...”, cit.

¹²⁴ De esta falta de datos sobre el punto de vista del paciente se hacen eco ASAI – Y. KADOOKA, “Reexamination of the ethics of placebo use ...”, cit., 191.

a los pacientes, para no “quedarse sin hacer nada”, lo que podría dañar la imagen del propio profesional. Así, el recurso al engaño “por el bien del paciente” puede esconder un deseo de ocultar la propia limitación. Los profesionales sanitarios deben aceptar y saber transmitir que hay ocasiones en que no se puede hacer nada más¹²⁵. Su propio beneficio, esto es, no verse desprestigiado por la falta de respuesta, no puede anteponerse al beneficio del paciente, si no le puede proponer una actuación realmente eficaz.

Cuando se hace uso de esta información parcial, el principio ético que se ve más claramente comprometido es el de autonomía. En una actitud paternalista, los profesionales sanitarios anteponen a éste el principio de beneficencia¹²⁶. El paciente no posee todos los datos, por lo que difícilmente podrá consentir con plena conciencia que se realice esa actuación sobre él. Sin embargo, algunos autores argumentan que, ante la ausencia de un consentimiento informado, lo que los profesionales hacen se apoya en un **consentimiento general**¹²⁷. Así, entienden que al paciente lo que le preocupa es su curación o el alivio de sus síntomas, y no tanto cómo se lleve a cabo ésta, sea mediante el uso de sustancias activas o por una intervención placebo. Según estos autores, si se salvaguarda el principio de autonomía por el apelo al consentimiento general y se reduce el gasto y los efectos adversos, lo que se traduce en una mejor observación de los principios de justicia y beneficencia, el uso del placebo estaría no sólo legitimado, sino incluso indicado.

A nuestro parecer, hablar de un consentimiento general en este sentido es cometer un abuso, ya que esta explicación no es suficiente para obtener un consentimiento informado válido. El paciente se plantea la relación con el médico no sólo como una búsqueda de sanación, sino como un proceso en que se respete también

¹²⁵ Cfr. *Ibid.*, 190.

¹²⁶ El principio de beneficencia, y su paralelo principio de no-maleficencia, (cfr. BEAUCHAMP, T.L. – CHILDRESS, J.F., *Principles of biomedical ethics*, cit.) hacen referencia a la cuestión, que hemos nombrado repetidamente, de que el fundamento del acto médico es siempre buscar el bien, o cuanto menos evitar el perjuicio, del paciente; cfr. E. Postigo Solana, “Principio de beneficencia”, en SIMÓN C. (Dir.), *Nuevo Diccionario de Bioética*, cit., 119-121, donde se propone la compatibilidad entre el principio de autonomía y el de beneficencia en un marco bioético que huya tanto de un autonomismo exagerado como de un paternalismo desmedido.

¹²⁷ Cfr. A. ASAI – Y. KADOOKA, “Reexamination of the ethics of placebo use ...”, cit., 188.

su autonomía¹²⁸. Así, la información mínima que se debe proporcionar al paciente incluirá el nombre del fármaco, la naturaleza de la terapia y los posibles efectos y efectos secundarios de todas las posibles alternativas, siendo presentados todos estos datos de una manera neutra¹²⁹. Para subrayar que la decisión es del paciente, hay autores que hablan, más que de consentimiento informado, de “elección informada”¹³⁰, de modo que el fruto de la elección puede ser el consentimiento o el rechazo.

Un punto débil más de la utilización del placebo en el ámbito terapéutico es que carece de una de las características básicas de la experimentación científica: la **repetitividad**¹³¹. Para que un experimento, desde los más básicos a los más complejos, se pueda considerar como científicamente válido, debe dar siempre los mismos resultados si se repite bajo las mismas circunstancias. Sin embargo, el uso terapéutico del placebo no garantiza la misma o similar respuesta en todos los pacientes. De hecho, sólo un porcentaje que ronda un tercio de los sujetos que se someten a terapia por medio de intervenciones placebo muestra las respuestas deseadas¹³². Los efectos del placebo son impredecibles, y pueden ser muy notorios en unos pacientes mientras en otros apenas se manifiesten¹³³.

En la presentación de la información, las palabras no siempre son neutras, sino que pueden sugestionar. El modo de presentar un tratamiento puede ser *per se* terapéutico¹³⁴. Además, si gran parte del poder terapéutico del placebo se basa en el “ritual terapéutico”, esto es, en el contexto que rodea la administración de la intervención placebo (hacerlo “entre batas blancas”, mediante el uso de una jeringa, o hacerlo en ámbito hospitalario, o mediante una presentación farmacológica –píldora o solución inyectable-, etc.) habría que preguntarse qué diferencia hay entre un placebo y

¹²⁸ Cfr. E.H. KLUGE, “Placebos: some ethical considerations”, en *Canadian Medical Association Journal* 142 (1990) 293-295, 295.

¹²⁹ Cfr. A. ASAI – Y. KADOOKA, “Reexamination of the ethics of placebo use ...”, cit., 189..

¹³⁰ Cfr. C. WEIJER – B. DICKENS – E.M. MESLIN, “Bioethics for clinicians: research ethics”, en *Canadian Medical Association* 156 (1997) 1153-1157.

¹³¹ Cfr. *Ibid.* 1154.

¹³² Cfr. A. ASAI – Y. KADOOKA, “Reexamination of the ethics of placebo use ...”, cit., 188

¹³³ Cfr. *Ibid.*, 188-189.

¹³⁴ Cfr. F. BENEDETTI “The placebo response...”, cit., 70.

un talismán que, sin base científica, pueda inducir en el paciente la confianza y las creencias que generen respuestas similares¹³⁵.

El uso de intervenciones placebo en la terapia no sólo tiene consecuencias éticas, sino que también las puede tener desde el punto de vista **legal**¹³⁶. El paciente que es tratado de tal modo, especialmente si se hace sin contar con su consentimiento, puede considerar que está recibiendo un tratamiento inferior al estándar terapéutico, y por ello podría incluso demandar al equipo médico que falta a su obligación de prestarle la mejor atención sanitaria de que disponga.

Finalmente, con la utilización del placebo en la clínica también puede verse afectada la **relación médico-paciente**. La colaboración entre los dos protagonistas de todo acto médico es fundamental para la correcta evolución del mismo. Esta colaboración hunde sus pilares en la credibilidad y la confianza que debe imperar en dicha relación, y que lleva a la toma de decisiones compartidas, en un ejercicio equilibrado de la autonomía del paciente en colaboración de la búsqueda de su mayor beneficio por parte del profesional¹³⁷. Sin embargo, la utilización de intervenciones placebo, sobre todo si se realizan mediante engaño, puede minar este sentimiento de confianza. De hecho, las estadísticas reflejan que los médicos asumen que la reacción del paciente, al saber que su tratamiento era mediante placebo, sería de enfado¹³⁸. Por el contrario, en una actitud responsable, el profesional no puede anteponer sus criterios a los del paciente. La dignidad de éste exige que no se le engañe¹³⁹, sino que se tenga en cuenta su opinión a la hora de plantear cualquier tipo de tratamiento.

A la vista de todo lo anterior, podemos señalar las **condiciones en las que se puede aceptar el uso del placebo** en la terapéutica. La premisa principal es que el

¹³⁵ *Ibid.*, 71.

¹³⁶ Cfr. K.C. GLASS, “Ethical obligations and the use of placebo controls”, en *Canadian journal of Psychiatry* 53 (2008) 428-429, 429.

¹³⁷ Cfr A. ASAI – Y. KADOOKA, “Reexamination of the ethics of placebo use ...”, cit., 189-190.

¹³⁸ Cfr. M. FÄSSLER – M. GNÄDINGER – T. ROSEMAN, *ET AL.*, “Use of placebo interventions...”, cit.

¹³⁹ Cfr A. ASAI – Y. KADOOKA, “Reexamination of the ethics of placebo use ...”, cit., 191. Cfr. K.C. GLASS, “Ethical obligations...”, cit.

recurso a intervenciones placebo exige que se excluya el engaño¹⁴⁰. Para ello, el profesional deberá:

- recomendar el placebo como una alternativa terapéutica,
- creer sinceramente en el efecto beneficioso del placebo, basándose en su conocimiento científico y en su experiencia clínica, y
- exponer claramente al paciente que le prescribe un placebo, una sustancia o procedimiento farmacológicamente inerte, sin intención de engañarle, sino intentando aprovechar la valencia beneficiosa del efecto placebo.

4. El placebo en la experimentación.

Después de nuestro análisis del uso del placebo como terapia, nos centramos en el empleo más extendido y más frecuentemente estudiado, que es en la experimentación (sobre todo en la fase 3)¹⁴¹. Su uso en este ámbito de la investigación es, por otra parte, el que genera una mayor controversia, sobre todo cuando su justificación se hace en base a situaciones injustas (véase la nota 148). También es controvertido cuando los sujetos enrolados en la investigación son considerados incapacitados para dar su consentimiento¹⁴² (es el caso, entre otros, de los niños), o cuando se trata de adultos que en un cierto sentido pueden verse impelidos a participar del estudio (como en la investigación con presos¹⁴³), o bien con sujetos que no han sido suficientemente

¹⁴⁰ “Deception and dignity are incompatible”, afirman categóricamente Asai y kadooka en la p. 191 de su artículo. Recogemos aquí sus conclusiones; cfr. A. ASAI – Y. KADOOKA, “Reexamination of the ethics of placebo use ...”, cit., 191-193.

¹⁴¹ E. SGRECCIA, *Manuale di Bioetica*, cit., 766: “Il programma sperimentale [in fase 3] dovrebbe essere preferibilmente a doppio cieco randomizzato”, donde entra el caso del estudio controlado con placebo, como veíamos en el primer apartado de este capítulo.

¹⁴² Para defender a estos colectivos más vulnerables se redactaron los artículos 27 y 28 de la *Declaración de Helsinki*. El aspecto aquí apenas vislumbrado se desarrolla con más profundidad en el apartado 5 de este capítulo, relativo a la experimentación no terapéutica sobre el menor.

¹⁴³ Cfr. E. SGRECCIA, *Manuale di Bioetica*, cit., 788-789. Respecto al caso concreto de los condenados a muerte que son sometidos a experimentación, afirma Sgreccia que “questa ipotesi non tiene conto a mio parere della impossibilità di dare il consenso libero e informato in queste condizioni. Dal punto di vista ético una tale sperimentazione con tale rischio [se habla de un riesgo mortal, como un modo de sustitución de la pena] appare inaccettabile”.

advertidos de las implicaciones de la experimentación, y en este supuesto podríamos decir que el consentimiento, aún siendo informado, no sería totalmente libre¹⁴⁴.

Los ensayos clínicos utilizan el placebo para medir qué grado de eficacia es atribuible a las propiedades farmacológicas del medicamento en estudio, y en qué grado dicha eficacia sería atribuible al efecto placebo¹⁴⁵, mencionado previamente.

Se han señalado tres motivos en base a los cuales viene justificado el empleo del placebo en la experimentación clínica¹⁴⁶:

- Para eliminar cualquier posible interferencia del efecto placebo en la interpretación de los resultados atribuidos al nuevo fármaco.
- Para evitar la dificultad de elección de un tratamiento a confrontar con la terapia experimental.
- Por la presunta mayor facilidad de demostrar la significatividad estadística de la acción terapéutica del nuevo fármaco frente a placebo, que no sería tan fácilmente demostrable en la confrontación entre dos terapias (la existente y la experimental).

Puesto que el objetivo primario y principal de la actuación médica, nunca se nos debe olvidar, es la sanación del paciente, como norma general, si existe un tratamiento

¹⁴⁴ Un caso típico de estudio en el que el consentimiento no fue obtenido de modo adecuado es del “Experimento Tuskegee”, en el que durante décadas, en el estado norteamericano de Alabama, cientos de afroamericanos fueron seguidos, pero no tratados, de la sífilis que padecían, para comprobar el desarrollo de la enfermedad en estos sujetos. Aunque se contaba con su consentimiento, se trataba de una población predominantemente analfabeta. La falta de una correcta información determina que en aquel caso no se pudiera hablar de un consentimiento libre. Cfr., entre los abundantes artículos que analizan el caso, J.M. MCCALLUM – D.M. AREKERE – B.L. GREEN, ET AL., “Awareness and knowledge of the U.S. Public Health Service syphilis study at Tuskegee: implications for biomedical research”, en *Journal of Health Care for the Poor and Underserved*, 17 (2006) 716-733.

¹⁴⁵ En cualquier caso, también en el empleo de medidas que se han demostrado eficaces, se cuenta con la existencia de un efecto placebo. Cfr. E.H. KLUGE, “Placebos: some ethical considerations”, cit. En la página 293 se puede leer que: “They [placebos] are also an integral part of medical practice. Anywhere from 40% to 60% of medical interventions rely on the placebo effect”. En el artículo de J.W. BERG, “Children and placebos”, en E. KODISH (dir.), *Ethics and research with children*, Oxford University Press, 2005, 294-309, se señala que entre un 35 y un 75% de los participantes en un estudio desarrollado por él los pacientes reconocían la influencia de un efecto placebo.

¹⁴⁶ Cfr. E. SGRECCIA, *Manuale di Bioetica*, cit., 785.

convencional eficaz, los pacientes no deben recibir placebos¹⁴⁷. Esta norma, que parece que se impone por sentido común, encuentra en la práctica situaciones que son las que plantean importantes divergencias en su aplicación¹⁴⁸.

La *Declaración de Helsinki*, indica que para un uso justificado del placebo en la experimentación se debe cumplir estos requisitos¹⁴⁹:

- a) para los estudios en los que no hay una intervención que se haya probado como eficiente,
- b) cuando su uso es necesario por razones metodológicas, científicas y apremiantes, para determinar la eficacia y seguridad de una intervención,
- c) siempre que no implique un riesgo adicional, efectos adversos graves o daño irreversible para los pacientes que reciben el placebo.

¹⁴⁷ El mismo Kluge sólo justifica una situación en la que el uso terapéutico del placebo sin el conocimiento del paciente es legitimado, y esto sería en caso de que la sustancia inerte se utilice para ‘tratar’ una adicción. Cfr. E.H. KLUGE, “Placebos...”, cit., 93. Otros autores, sin embargo, consideran que ni siquiera en este caso se puede indicar el uso del placebo utilizando el engaño, ya que la solución, antes que el engaño, sería hacer consciente al paciente de su problema para que se haga cargo de su adicción y tome las medidas oportunas, cfr. A. ASAI – Y. KADOOKA, “Reexamination of the ethics of placebo use...”, cit.

¹⁴⁸ Queda fuera del objetivo de nuestro trabajo analizar en profundidad la problemática surgida, por ejemplo, con la experimentación de fármacos destinados al tratamiento de pacientes VIH-positivo o con SIDA llevada a cabo en los países en vías de desarrollo, en los que a los pacientes del grupo de control se les suministraba placebo, en lugar de alguno de los fármacos ya reconocidos como eficaces, justificando esta acción en base a que en esos países dichos tratamientos no son de acceso habitual, de modo que “no se estaría privando al grupo de control de ningún tratamiento”. En este tipo de casos, la solución que proponemos es luchar contra la situación de injusticia y de pobreza de base, y no aprovecharse de la misma para realizar acciones que en el mundo desarrollado serían tenidas por macabras. Para una visión más detallada sobre este problema, cfr. G. TORLONE, “Le sperimentazioni internazionali. Il dibattito sugli studi placebo-controllati”, en *Medicina e Morale* 54 (2004) 555-588. Investigaciones de este tipo van en contra del artículo 17 de la *Declaración de Helsinki*, que dictamina que “la investigación médica en una población o comunidad con desventajas o vulnerable sólo se justifica si la investigación responde a las necesidades y prioridades de salud de esta población o comunidad y si existen posibilidades razonables de que la población o comunidad, sobre la que la investigación se realiza, podrá beneficiarse de sus resultados”. Y decimos que atentan contra este párrafo porque, si bien se cumple la primera condición de afrontar una prioridad sanitaria en esos países, sin embargo la intención de las compañías farmacológicas que patrocinan estos estudios no es poner a disposición de estas poblaciones en vías de desarrollo los fármacos investigados sobre ellas, sino hacer llegar los mismos al llamado primer mundo sin rebajar los precios para adecuarlo a la economía de las poblaciones sobre las que se experimentó, de modo que se trata de un producto que les resulta inaccesible.

¹⁴⁹ Cfr. ASOCIACIÓN MÉDICA MUNDIAL, *Declaración de Helsinki. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos*, Seúl, 2008, n.32. La Pauta CIOMS número 11 recoge este principio de la Declaración de Helsinki y desarrolla un comentario en el que se ejemplifican algunos casos de “riesgos menores”. En cualquier caso, el documento, que no puede tratar cada posible situación, acaba apelando al criterio del comité ético encargado de valorar cada investigación.

Se ha señalado como otro factor que legitimaría el uso de intervenciones placebo el hecho de que la sustancia o procedimiento que se ha consolidado como intervención estándar tenga una eficacia baja o importantes efectos adversos¹⁵⁰.

Para defender la utilización de placebo se esgrimen tanto justificaciones éticas como motivos metodológicos¹⁵¹. Entre las justificaciones y motivos éticos tenemos la exigencia de que se solicite el consentimiento informado de los sujetos, que el riesgo al que se someten sea leve y transitorio, y que haya una monitorización (farmacovigilancia) y seguimiento que asegure la retirada del paciente del estudio en caso necesario. Por su parte, la principal razón metodológica es que mediante la medición del efecto placebo se puede averiguar el efecto “absoluto” del nuevo fármaco, que no es confrontado con otro tratamiento activo (en tal caso, los datos que se obtendrían nos informarían sobre la diferencia de eficacia relativa respecto al medicamento existente).

Quienes se apoyan en un supuesto rigor metodológico para diseñar sus estudios con un brazo de control por medio de placebo frecuentemente olvidan que la administración del fármaco no es la única medida para luchar contra la enfermedad. Existe también el recurso al cambio o adaptación en el estilo de vida, que en los sujetos que participan en un estudio puede pasar a un segundo plano. Al sentirse seguros por la medicación que reciben (si es que la reciben, aunque existe en los participantes en los estudios la tendencia infundada a pensar que ellos reciben el tratamiento experimental) abandonan hábitos y comportamientos que podrían ayudarles a luchar contra la enfermedad. De este modo, el simple hecho de participar en un estudio randomizado puede derivar en una terapia inferior o sub-estándar¹⁵².

Ante quienes justifican el uso de placebo apelando a que los sujetos asignados a este grupo no sufren ningún daño debemos contestar que los ensayos clínicos no deben convertirse en una invitación para practicar una medicina sub-estándar¹⁵³. Como señalábamos en el caso del uso terapéutico del placebo, aquí también podemos hablar de una deriva legal de los casos. Los pacientes que se ven lesionados en su integridad por

¹⁵⁰ Cfr. M. RUIZ CANELA, “Placebo”, cit., 652.

¹⁵¹ Cfr. *Ibid.*, 653.

¹⁵² Cfr. .C. GLASS, “Ethical obligations...”, cit., 428.

¹⁵³ Cfr. *Ibid.*, 429.

ser tratados con una terapia inferior a la disponible podrían actuar contra los profesionales alegando negligencia en el cuidado de su salud¹⁵⁴. Ni siquiera en el ámbito de la experimentación, ni siquiera mediando el consentimiento del sujeto, está éticamente justificado el recurso a una medicina sub-estándar.

En determinados casos, como cuando los síntomas no se manifiestan de forma continua, o cuando hay una gran variabilidad en la tasa de respuesta, o bien cuando el efecto del tratamiento es moderado o el efecto placebo muy alto, la intervención placebo está especialmente indicado por razones metodológicas, pues es la mejor manera de discriminar el verdadero valor terapéutico de la nueva sustancia¹⁵⁵.

A este supuesto rigor metodológico hay que contraponer algunos matices, que hacen más difícil admitir la utilización del placebo. Por un lado, no resulta sencillo determinar hasta qué punto se trata de una enfermedad leve (para quien la padece o para su entorno familiar, puede no serlo en el mismo grado que para el investigador, el promotor del estudio, etc.) y hasta qué punto es admisible el riesgo al que se somete a los sujetos participantes. Por otra parte, estos ensayos controlados con placebo son menos interesantes para la práctica clínica que si el fármaco experimental se confrontase con otros medicamentos ya existentes, que son de los que realmente se dispone en el ejercicio diario¹⁵⁶.

Factores de carácter utilitarista, como un menor coste o la necesidad de una muestra poblacional más baja, o la mayor eficiencia y rigor metodológico del estudio con placebo, no pueden ser determinantes y prevalecer sobre los intereses médicos o sociales (según cuyo punto de vista será mejor, más conveniente, la administración de sustancias que se han demostrado activas). Por todo ello, la admisión de la experimentación con placebo se deberá preceder de una cuidadosa y exigente evaluación para aprobar su utilización en los casos en los que existen tratamientos ya disponibles.

¹⁵⁴ Cfr. *Ibid.*

¹⁵⁵ Cfr. M. RUIZ CANELA, "Placebo", cit., 653.

¹⁵⁶ Cfr. K.C. GLASS, "Ethical obligations...", cit.; cfr. C. WEIJER – B. DICKENS – E.M. MESLIN, "Bioethics for clinicians...", cit.; cfr. T.J. LA VAQUE – T. ROSSITER, "The ethical use of placebo controls in clinical research: the Declaration of Helsinki", en *Applied Psychophysiology and Biofeedback* 26 (2001) 23-37.

El comité nacional de bioética italiano ha señalado tres áreas en las que se produce un uso tendencioso del placebo¹⁵⁷:

- cuando hay una sustancia activa disponible como comparador de aquella que se quiere investigar: está claro que en el ensayo clínico la sustancia que es testada encuentra mejores resultados si es confrontada con placebo que si se compara con una sustancia que ya se ha demostrado eficaz para la patología objeto de estudio. Sin embargo, privar al paciente de dicha sustancia al sustituirla por el placebo constituye, como ya hemos afirmado anteriormente, una falta grave contra el objetivo básico de la actuación médica, que es primeramente el de sanar o al menos aliviar en lo posible la situación patológica.

En ocasiones se ha utilizado como pretexto para argumentar este mal uso del placebo que el paciente podría presentar resistencia¹⁵⁸ o intolerancia al fármaco de referencia, sin embargo, algunos de los pacientes a los que se administra en tal caso el placebo se podrían haber beneficiado del efecto terapéutico de la sustancia de referencia si se hubieran ajustado las dosis.

- Un segundo caso es el de los estudios *add-on*. El diseño de estos estudios sería legítimo, y solucionaría las dudas planteadas en el anterior punto, si no hubiese más que una sustancia que se haya demostrado eficaz como tratamiento para la patología combatida por el fármaco que se pretende validar, ya que esa sustancia se les da tanto al grupo que recibe el nuevo compuesto como al que recibe placebo. Sin embargo, en el caso en que existen diversas familias de fármacos para tratar una misma afección, dar sólo un medicamento, y privar de otras posibles combinaciones a los componentes del grupo de control con placebo, viene a ser, como en el caso anterior, negarles la posibilidad de recurrir a una terapia lo más completa posible¹⁵⁹. Los pacientes tratados con el placebo ven sus derechos conculcados porque no han recibido la mejor terapia disponible.
- Finalmente, en los “estudios a tres brazos” nos movemos nuevamente en parámetros muy parecidos a los del primer caso: a un grupo se le suministra el fármaco de referencia en el mercado, a otro el fármaco experimental, y a un

¹⁵⁷ Cfr. COMITATO NAZIONALE PER LA BIOETICA, *L'uso improprio del placebo*, 29.10.2010.

¹⁵⁸ Cfr. H. JOENSUU, “Sunitinib for imatinib-resistant GIST”, en *Lancet* 368 (2006) 1303-1304.

¹⁵⁹ Cfr. K.C. GLASS, “Ethical obligations...”, cit.

tercero el placebo. Este tipo de diseño, muy específico, especialmente indicado para casos en los que el fármaco de referencia y el placebo no muestren diferencias significativas en su efecto (lo que muchas veces es debido a que la muestra de los estudios precedentes es demasiado corta), no se justifica, sobre todo si tenemos en cuenta que la información que aportará el uso del placebo no añade nuevos datos, y sin embargo sí se priva a los pacientes de ese grupo a recibir la sustancia de eficacia contrastada.

También existe un diseño específico para los ensayos clínicos, cuyo objetivo es valorar la no-inferioridad del nuevo fármaco respecto a la sustancia de referencia, que tiene como expresión este tipo de ensayo a tres brazos. Sin embargo,

“exponer a los pacientes a un test de no-inferioridad (...) no es ético no sólo porque los pacientes no reciben un tratamiento en el grupo placebo, sino también porque el *trial* de no-inferioridad no llega a establecer cuál es el ‘lugar en la terapia’ del nuevo fármaco respecto a aquellos existentes”¹⁶⁰.

5. Experimentación en niños y uso de placebo

Cuando nos encontramos que el ensayo clínico con placebo se realiza en niños, el dilema ético se complica¹⁶¹. Al afrontar la experimentación en niños, debemos tener en cuenta que, por razón de la edad y por no haber alcanzado el pleno desarrollo de sus capacidades cognitivas, no será extraño el caso en que el niño no es capaz de comprender la estructura y las intenciones de un estudio diseñado con un control mediante placebo. Así mismo, la cuestión del respeto de la autonomía del paciente (y en concreto de un paciente con muchas peculiaridades en este sentido, como es el menor) por medio del consentimiento informado es central¹⁶². De este tema hablaremos mucho más detenidamente en el siguiente capítulo.

Respecto a la primera cuestión, vemos que conceptos como “doble ciego”, randomización y placebo en ocasiones son difíciles de comprender incluso por los padres o representantes del menor, que perciben como problemática la idea de que el

¹⁶⁰ COMITATO NAZIONALE PER LA BIOETICA, *L'uso improprio del placebo*, cit., 7 (trad. propia).

¹⁶¹ Cfr. NEK/CNE, *La ricerca sui bambini*, cit., 4.14.

¹⁶² Cfr. F.G. MILLER – L. COLLOCA, “The placebo phenomenon and medical ethics...”, cit.

niño pueda estar siendo privado de un tratamiento que le podría confortar en la enfermedad¹⁶³. De este modo, incluso estudios que *a priori* parecen bien diseñados, por este desconocimiento, dan lugar a que los niños y/o sus padres sean poco menos que engañados en sus expectativas (es un claro ejemplo de *therapeutic misconception*).

No en vano, es de los padres o de los tutores de quienes depende que el menor se vea involucrado en la experimentación. Cuando se da una situación en la que no existe un tratamiento que se haya demostrado eficaz, lo que justifica el empleo del placebo, la preocupación por la enfermedad les puede llevar a infravalorar los riesgos propios de la propia experimentación. Es por ello que pueden no decidir necesariamente en vistas al *mejor interés del niño*. Por esta razón, las comisiones éticas encargadas de aprobar los estudios deberán estar especialmente alerta y prestar una especial atención a los potenciales riesgos antes de autorizar un estudio con placebo.

No es extraño, sino más bien algo frecuente, que el recurso a los estudios aleatorizados con control por placebo se efectúen en los casos de las denominadas “enfermedades raras”. En el diseño de estos estudios se debe de prestar una escrupulosa atención al balance de riesgos y beneficios. Venimos subrayando cómo uno de los principios que siempre se deben de tener en cuenta en el diseño de un estudio con placebo, y especialmente uno que envuelva a niños, es que el riesgo sea aceptable. Esto parece claro. Sin embargo en la práctica clínica no siempre se observa esto. Se ha llegado a plantear la realización de *trials* para enfermedades complicadas en los que estos límites entre lo admisible y lo excesivo parecen borrarse.

Este es el caso, por ejemplo, que se da en el intento de tratar enfermedades como la lipofuscinosis neuronal ceroida infantil tardía¹⁶⁴. En esta enfermedad que forma parte del grupo de “huérfanos terapéuticos” y afecta al sistema nervioso central, se ha propuesto la terapia génica como posible solución. Para el diseño de un posible *trial* que valorase esta opción, sería necesario someter al grupo de control a una cirugía “falsa”,

¹⁶³ Cfr. NEK/CNE, *La ricerca sui bambini*, cit., 4.14; cfr. L. MCKECHNIE – A.B. GILL, “Consent for neonatal research”, en *Archives of disease in childhood: fetal & neonatal* 91 (2006) 374-376, 375.

¹⁶⁴ Cfr. I. DE MELO-MARTÍN – D. SONDHI – R.G. CRYSTAL, “When ethics constrains clinical research: trial design of control arms in ‘greater than minimal risk’ pediatric trials”, en *Human gene therapy* 22 (2011) 1121-1127.

en la que no se inoculase el vector cargado con el gen que serviría de tratamiento¹⁶⁵. Aquí los riesgos son extremadamente altos (son los derivados de una cirugía tan complicada, con la necesidad de anestesia general para la operación y para los periódicos controles radiográficos) para justificar este tipo de intervención.

Parece una aberración pensar que los padres puedan llegar a consentir en la participación de sus hijos en un estudio de esta magnitud. Sin embargo, dado que se trata de enfermedades raras y fatales, no es de extrañar que los padres o representantes consientan con prácticas tan arriesgadas.

Quizás planteen menos problemas otros estudios en los que el placebo, al igual que la sustancia activa, se administra por vías menos complejas, como puede ser una inyección periódica¹⁶⁶. Sin embargo, cabe preguntarse si es adecuado permitir que un niño se someta a la molestia (que quizás no suponga un riesgo excesivo, pero desde luego no es nada beneficioso) de recibir durante todo un año unas inyecciones con suero salino. La validez científica no es el único criterio que debe tenerse en cuenta para aprobar la realización de un estudio, sino que también habrá que mirar a este tipo de cuestiones éticas¹⁶⁷.

Sea como fuere, a pesar de la necesidad de investigar, los estudios con placebo, como todo estudio en una población vulnerable como es la infantil, debe ser llevado a cabo con la mayor de las cautelas, y siempre teniendo en cuenta que la prioridad debe ser siempre la búsqueda del bien del niño que se somete al estudio, antes que el interés por el aumento de conocimientos sobre su situación.

De no anteponer la salud del niño al afán de conocimientos, se puede exponer al menor a un riesgo que se ha considerado inaceptable incluso en el caso de los adultos, como ha sucedido con el estudio de fármacos antihipertensivos: en los adultos se ha

¹⁶⁵ En el mismo artículo, se pone de manifiesto que éste no sería el único modo de realizar un ensayo experimental sobre esta patología y que a la vez blindase el “doble ciego”, lo que deslegitima aún más este diseño concreto; cfr. *Ibid.*

¹⁶⁶ Cfr. A. MORAN – B. BUNDY – D.J. BECKER *ET AL.*, “Interleukin-1 antagonism in type 1 diabetes of recent onset: two multicentre, randomized, doble-blind, placebo-controlled trials”, en *Lancet* 381 (2013) 1905-1915. Este estudio no se limitó al ámbito pediátrico, sino que también involucró a adultos de hasta 45 años. Sin embargo, también sobre los niños se utilizó el método descrito de recibir inyecciones periódicas durante un año.

¹⁶⁷ Cfr. C. WEIJER – B. DICKENS – E.M. MESLIN, “Bioethics for clinicians...”, cit.

abandonado la práctica del estudio con placebo ante la posibilidad de combinar fármacos con distinto mecanismo de acción ante esta enfermedad crónica, mientras en los niños aún se siguen diseñando estudios que utilizan el placebo para el grupo de control¹⁶⁸.

Cabe señalar, en último lugar, que en pediatría es especialmente difícil valorar la eficacia del fármaco experimental, para cuya validación se realiza el estudio con placebo, si se tiene que comparar con otras terapias consideradas estándar pero que en muchos casos han carecido de su propio proceso de investigación, y su empleo en el campo clínico se hace mediante un uso *off-label*¹⁶⁹.

Como decíamos anteriormente, otra cuestión central, como es la del consentimiento informado, la trataremos más detalladamente en el siguiente capítulo de nuestro trabajo.

¹⁶⁸ Cfr. J.T. FLYNN, “Ethics of Placebo Use in Pediatric Clinical Trials. The Case of Antihypertensive Drug Studies”, en *Hypertension* 42 (2003) 865-869.

¹⁶⁹ Cfr. NEK/CNE, *La ricerca sui bambini*, cit., 4.14.

CAPÍTULO 4.- ANÁLISIS DE LOS MÓDULOS PARA EL CONSENTIMIENTO INFORMADO Y DE LOS PROTOCOLOS DE EXPERIMENTACIÓN

Este último capítulo que nos ocupa trata de ser una síntesis práctica de los anteriores, centrándose en dos aspectos. Uno de ellos ha sido citado en numerosas ocasiones, y aquí nos fijaremos más en su concreción en la experimentación clínica con menores. Se trata de ver las partes que constituyen un documento de consentimiento informado. El otro aspecto será, como el propio título indica, un análisis de un par de diseños de ensayo clínico, como ejemplos de protocolo de investigación que contemplan el uso del placebo.

1.- El consentimiento informado de los padres

De lo dicho en los capítulos anteriores, podemos comprender la importancia del respeto a la autonomía de cada persona, y por ello, de la obtención del consentimiento informado. Si es un requisito importante en la práctica clínica, con mayor razón en la experimentación, en la que la actuación que se lleva a cabo se caracteriza más porque, al basarse en hipótesis, los resultados que pueda arrojar son inciertos. Y si el consentimiento es importante en cualquier acto que involucre a sujetos competentes, con más razón lo será en aquella actuación que tiene por sujeto a los niños, que deben ser especialmente protegidos dada su vulnerabilidad¹⁷⁰.

¹⁷⁰ Cfr. I. GALENDE DOMÍNGUEZ, “La investigación clínica en menores...”, cit., 887.

Para considerar como válida la obtención del consentimiento informado, debemos mirar a cuatro cuestiones¹⁷¹, que ya insinuábamos en los capítulos anteriores, y que aquí desarrollamos brevemente: el consentimiento se tiene que dar **libre y voluntariamente**, debe ser precedido de un aporte de **información suficiente** para tomar la decisión, la **comprensión** del sujeto debe ser suficiente para realizar una elección informada, y la **persona** que da el consentimiento debe ser **competente**.

Es necesario recordar que aquí hablamos del consentimiento de los padres, dado que los menores no son considerados legalmente capaces. Por eso, es de gran importancia tener en cuenta que la voluntad es la de los padres, que intenta traducir el asentimiento del menor si éste está en condiciones de prestarlo, e intenta tener en cuenta el mejor bien para el niño. Del mismo modo, al hablar de la competencia, no nos referimos a la del menor (se supone que no la tiene), sino al grado de competencia que tenga el adulto responsable en el momento en el que es informado, que puede ser momento de urgencia o de ambiente tranquilo, momento de “shock” o de haber tenido tiempo para asumir la noticia de la enfermedad del niño y la necesidad/posibilidad de actuar sobre la misma.

Voluntariedad

En la libertad a la hora de tomar una decisión por parte de los padres o tutores del menor pueden influir factores como la falta de tiempo, la obligación moral que los padres sientan hacia los profesionales sanitarios o hacia la sociedad y una tendencia comprensible en los padres desesperados por la situación de sus hijos que les lleva a intentar cualquier cosa¹⁷². Todos estos son factores que se debe intentar minimizar, de modo que el consentimiento sea dado en plenas facultades.

Información y comprensión

Existen estudios en los que la recepción de información y la comprensión por parte de los padres se ha valorado como insuficiente¹⁷³. Cuando el reclutamiento en los

¹⁷¹ Cfr. L. McKECKNIE – A.B. GILL, “Consent for neonatal research”, cit. 374-376.

¹⁷² Cfr. *Ibid.*

¹⁷³ Cfr. S.C. HARTH – Y.H. THONG, “Parental perception and attitudes about informed consent in clinical research involving children”, en *Social science & medicine* 41 (1995) 1647-1651.

ensayos clínicos es urgente, tanto la falta de información como la dificultad de comprensión son más altas, por lo que la validez del consentimiento podría cuestionarse. En cualquier caso, los mismos padres aseguran en la mayoría de los casos que, sin embargo, se sienten contentos con la cantidad de información recibida¹⁷⁴.

Competencia

La situación de estrés puede hacer que los padres no sean “emocionalmente competentes” para dar su consentimiento. Se puede dar la circunstancia de que se añade a una situación de mucha tensión emocional, como es la enfermedad de un hijo, un plus de estrés, por el requerimiento del consentimiento en un tiempo breve. Esta circunstancia no es nada extraña en los servicios de Neonatología¹⁷⁵.

Vemos cómo estas condiciones, que consideramos básicas para la validez del consentimiento informado, en las circunstancias señaladas de urgencia y de fuerte carga emocional pueden ponerse en peligro. Ante ello, cabe preguntarnos por la percepción que los padres o representantes de los menores tienen a este respecto.

De hecho, algunos autores han buscado situarse desde la perspectiva de los padres para averiguar cuál ha sido la razón que les ha llevado a permitir o a denegar la participación de su hijo en un ensayo clínico¹⁷⁶. Las tres motivaciones principales que sienten los padres para involucrar a sus hijos en ensayos clínicos son:

- el beneficio que pueda aportar a otros niños,
- el propio beneficio personal (aquí se puede dar una “deficiencia” de la comprensión de la randomización –dando por hecho que su hijo recibirá la sustancia o intervención activa-), y
- motivos de neutralidad, dado que los padres no conciben realmente el peligro que se puede dar (de nuevo hay una falta de comprensión, dado que no captan que la mayoría de experimentaciones tiene un riesgo asociado).

¹⁷⁴ Cfr. E. BURGESS – N. SINGHAL – H. AMIN *ET AL.*, “Consent for clinical research in neonatal intensive care unit: a retrospective survey and a prospective study”, en *Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition* 88 (2003) 280-286.

¹⁷⁵ Cfr. L. MCKECKNIE – A.B. GILL, “Consent for neonatal research”, cit., 374.

¹⁷⁶ Cfr. *Ibid.*, 375-376.

Por el contrario, quienes se negaban a enrolar a sus hijos en los estudios que se les proponían, lo hacían en base a las siguientes razones:

- que el riesgo del *trial* sea percibido como demasiado alto,
- una creencia inherente anti-experimentación, y
- la aproximación de los clínicos hacia los padres (existe el peligro de que los padres pierdan su confianza en los profesionales sanitarios si éstos no son capaces de empatizar con los padres).

Podemos entender que en los motivos que mueven a unos a participar en la experimentación y a otros a negarse a hacerlo se ven teñidos de un tono de desinformación. Un proceso de obtención del consentimiento que sea verdaderamente informado no puede cerrar los ojos ante esta realidad. Uno de sus objetivos debe de ser, por lo tanto, asegurarse de que los padres o representantes de los menores sean verdaderamente conscientes de lo que implica la experimentación, de los beneficios que pueden derivarse de la misma, así como de los potenciales riesgos a los que se someterían los niños.

Los padres agradecen un proceso de información y seguimiento detenidos. “Una comunicación clara con los padres siempre hará aumentar la confianza y la ayuda ante potenciales disputas”¹⁷⁷.

2.- El asentimiento del menor

En el primer capítulo hablábamos del concepto de *menor maduro*. Debemos volver en este punto a la doctrina sobre el tema, para señalar que los menores también tienen algo que decir al respecto cuando se trata de la experimentación sobre ellos. Como indicábamos en esas páginas, el grado de competencia moral, que no legal, no es el mismo si tratamos con neonatos, con niños pequeños o con adolescentes que prácticamente han alcanzado la mayoría de edad¹⁷⁸. Tampoco lo es para los niños de

¹⁷⁷ *Ibid.*, 376.

¹⁷⁸ Cfr. M. SÁNCHEZ JACOB, “El menor maduro”, cit.

una misma edad, porque el nivel de desarrollo no es exactamente el mismo, por lo que conviene mirar a cada caso en particular.

A la hora de plantear un protocolo de investigación, todas estas diferencias deben ser tenidas en cuenta. De este modo, para la obtención del consentimiento informado previo a la participación del menor en el ensayo clínico, su opinión deberá ser escuchada, según su capacidad. Como indica la Academia Americana de Pediatría, “Conforme al desarrollo de los niños, éstos deberían convertirse gradualmente en los custodios principales de su salud personal y los interlocutores principales en el proceso de decisión, asumiendo la responsabilidad de sus padres”¹⁷⁹

Obviamente, el consentimiento de los padres, imprescindible desde un punto de vista legal y no sólo ético, siempre viene requerido. Pero además, debemos contar con el asentimiento del menor. En la siguiente tabla, valoramos cómo considerar la opinión del menor ante su participación en un proyecto de investigación¹⁸⁰, de acuerdo con las distintas edades:

	Permiso de los padres. Consentimiento	Asentimiento del menor
Recién nacidos	Único e imprescindible	No factible
Pre-escolar	Imprescindible	Al menos sí/no
Escolar	Necesario	Con información adaptada al menor. Valorar el rechazo (sobre todo en no terapéuticos)
Adolescentes	Legalmente requerido	Imprescindible. Respetar siempre la negativa

Aunque los límites de edad para encuadrar a los menores en un grupo u otro varían en los distintos autores¹⁸¹, se comprende bien la idea de fondo de que conforme

¹⁷⁹ AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS COMMITTEE ON BIOETHICS, *Informed consent, parental permission and Assent in pediatric practice*, 1995: “As children develop, they should gradually become the primary guardians of personal health and the primary partners in medical decision-making, assuming responsibility from their parents” [trad. propia].

¹⁸⁰ I. GALENDE DOMÍNGUEZ, “Ética e investigación clínica en Pediatría”, en *Pediatría Integral* 16 (2012) 342.e1-8, 4.

¹⁸¹ En el artículo de Galende que acabamos de mencionar se ponen los límites en los 2-5 años para el pre-escolar, 6-11 para el escolar y 12-17 para el adolescente. Otros autores, como Sánchez Jacob, plantean una división en tres grupos, con los intervalos más amplios y retrasados, hablando de un nivel de niños a

el menor va ganando en madurez y por lo tanto en comprensión de su situación, tanto más debe ser tenida en cuenta su opinión.

Por ello, es muy conveniente incluir entre los diversos elementos que deben constar en los módulos de consentimiento informado una referencia, personalizada para cada caso según las circunstancias de complejidad del estudio y de capacidad de los menores involucrados, una referencia a que el niño asiente con la realización de la investigación sobre su persona.

3.- Elementos del consentimiento informado

Creemos conveniente, dentro de este capítulo que describíamos al inicio como el más “práctico” de nuestro trabajo, incluir una enumeración de los elementos que, a tenor de todo lo desarrollado hasta aquí, deben formar parte de un formulario de consentimiento.

Como indicábamos en el primer capítulo, debemos recordar que el documento de consentimiento informado debe significar la ratificación de un proceso que pretende afianzar la confianza que debe regir la relación médico-paciente, o más adecuado para nuestro caso, equipo sanitario-familiares. Debe fomentarse un trato cordial, en el que quede claro que toda actividad que se realice en el contexto del estudio estará marcada por un trato correcto del menor, que nunca será visto como un instrumento sobre el que desarrollar la investigación, sino una persona, con su particular carácter de vulnerabilidad, que debe ser por ello más escrupulosamente protegida.

Basándonos en diversos modelos de consentimiento informado que se utilizan en el Complejo Hospitalario Universitario de Albacete¹⁸² y en otros centros médicos, podemos identificar los distintos elementos que deben componer un documento de consentimiento informado:

los que escuchar, a partir de los 10 años, y un nivel de adolescentes, a partir de los 16 años, a los que otorgar una autonomía similar a la del adulto; cfr. M. SÁNCHEZ JACOB, “El menor maduro”, cit., 159.

¹⁸² Debemos agradecer su disponibilidad a proveernos de los diversos modelos de documento a la Dra. Verónica Marijuán Sahuquillo, médico del servicio de Cirugía Pediátrica de dicho centro.

- identificación del centro hospitalario.
- identificación del paciente (nombre, sexo, edad, número de historia clínica). Es necesario informar también a los padres de si la información personal del niño se va a codificar de algún modo, dejándoles claro que en ningún momento se hará un uso inapropiado de la misma, ni de los resultados que se puedan obtener de la investigación.
- fecha (indicar la hora a la que se da la información y la hora a la que se recibirá el consentimiento, para que se valore si se dan las condiciones debidas para que los padres evalúen adecuadamente toda la información).
- servicio médico que dirige la intervención.
- descripción de la intervención (explicando de forma comprensible para los padres o representantes el tipo de estudio que se pretende desarrollar: si se utilizará un brazo de control, si será aleatorizado, si se empleará placebo u otra sustancia activa...). Conviene detallar si será necesario realizar pruebas previas a la experimentación, así como los controles de los que será objeto el niño *a posteriori*.
- nombre del médico o miembro del equipo sanitario que informa.
- Qué se pretende con la intervención.
- Qué se quiere impedir.
- Qué técnica se utilizará (y en caso de tratarse de una operación quirúrgica, qué tipo de anestesia precisa).
- Previsible evolución, necesidad de futuros controles, etc.
- Complicaciones (graves y poco frecuentes, poco graves y frecuentes). Cómo se resuelven esas complicaciones (con este guión y los tres anteriores se evalúa el balance de riesgos y potenciales beneficios).
- Se plantea la intervención porque se considera la mejor opción. Se presentarán las alternativas en caso de rechazarla.
- Riesgos personalizados para el caso concreto del niño.
- EL REPRESENTANTE, escuchado el parecer del MENOR (si tiene la capacidad necesaria), autoriza a la inclusión del niño en la experimentación (desde el punto de vista legal, esta es la fórmula que da sentido al documento, y por ello es la afirmación central del mismo).

- Si precisa más aclaraciones, indicar a quién consultar. Es absolutamente necesario que siempre haya un modo de contacto de los padres con el equipo médico que gestiona el estudio, para plantear cualquier duda o comentar cualquier inconveniente que pueda surgir más adelante.
- Revocación (fecha de consentimiento y fecha de revocación), en caso de que los padres opten por ello.
- En caso de tratarse de un procedimiento quirúrgico, posibilidad de filmar la intervención con fines científicos o didácticos.
- Firma del médico.
- Firma del representante. Se debe tener en cuenta la posibilidad de que los padres no se encuentren en condiciones de firmar el consentimiento; en tal caso, un representante debería atestiguar que los padres han sido debidamente informados y han presentado todas las posibles preguntas, y una vez comprendido todo han dado su consentimiento a que se realice el procedimiento.

4.- Fundamentación de la necesidad de los protocolos

El consentimiento informado, del que venimos hablando, es el documento que acaba vinculando al niño a seguir un protocolo concreto, al enrolarse en el ensayo clínico. En la experimentación, un detalle importante que la diferencia de la atención sanitaria cotidiana, es que la atención no mira solamente a las necesidades concretas del niño, sino que sigue un “libro de instrucciones” que puede no adecuarse plenamente a los requerimientos y la mayor conveniencia del menor. Este libro de instrucciones es el protocolo.

Si atendemos a la definición de protocolo que da el Diccionario de la Real Academia Española de la Lengua, vemos que en su cuarta acepción lo describe como un “plan escrito y detallado de un experimento científico, un ensayo clínico o una actuación médica”¹⁸³. Este plan no debe mirar sólo a los aspectos científicos y metodológicos, sino que también debe tener presente la vertiente ética del ensayo.

¹⁸³ REAL ACADEMIA ESPAÑOLA, *Diccionario de la Lengua Española*, Espasa, Madrid, 2001²².

Un modo de llevar a cabo la investigación ética de acuerdo con la ética se fundamenta en el respeto a tres principios básicos¹⁸⁴: el respeto por las personas, la beneficencia y la justicia. El respeto por las personas se manifiesta en el deber de obtener el consentimiento informado por parte de los participantes en el estudio, y es reflejo del respeto a su autonomía. Si miramos a la beneficencia tendremos en cuenta que el balance entre los beneficios potenciales y los riesgos derivados de la participación en el *trial* sea positivo. La justicia requiere que los sujetos vulnerables sean especialmente protegidos.

Otros requisitos deben ser tenidos en cuenta para considerar una investigación clínica como éticamente aceptable¹⁸⁵:

- El estudio debe emplear un diseño científicamente válido para responder a la cuestión investigada.
- Del mismo modo, debe responder una cuestión de suficiente importancia científica como plantear la realización de un estudio, con lo que supone de riesgo potencial. Exponer a los sujetos a un riesgo, incluso mínimo, para responder a una cuestión trivial es éticamente inaceptable¹⁸⁶.
- Todo ensayo clínico debe conducirse de un modo honesto, en el sentido de que debe ser presentado ante un comité ético y recibir su aprobación, y debe preocuparse por la salud actual y futura de sus participantes.
- Los resultados del estudio deben comunicarse del modo más ajustado a la verdad y a la mayor brevedad posible¹⁸⁷. Se deberá exponer tanto el método utilizado como los resultados y las conclusiones, sin exagerar los beneficios o infravalorar los riesgos y contrariedades halladas.

Un protocolo de investigación tiene como función precisamente concretar todas estas cuestiones, de modo que en los objetivos que se plantea, en el planteamiento de los

¹⁸⁴ Cfr. C. WEIJER – B. DICKENS – E.M. MESLIN, “Bioethics for clinicians...”, cit., 1154.

¹⁸⁵ Cfr. *Ibid.*

¹⁸⁶ Cfr. B. FREEDMAN, “Scientific value and validity as ethical requirements for research: a proposed explanation”, en *IRB: Ethics and human research* 9 (1987) 7-10.

¹⁸⁷ Cfr. ASOCIACIÓN MÉDICA MUNDIAL, *Declaración de Helsinki*, cit., n.30.

medios para alcanzarlos y en la manera como los resultados son reportados se ajuste a los principios básicos de la investigación clínica.

5.- Análisis de la eticidad de los protocolos. Dos ejemplos

En el título de este capítulo adelantábamos que uno de sus principales objetivos es analizar algunos protocolos desde el punto de vista de la bioética. En el último apartado del mismo, nos vamos a centrar en dos casos concretos. En primer lugar, como ejemplo de ensayo clínico aleatorio con un diseño *add-on*¹⁸⁸, centraremos nuestra atención en un bloque de estudios desarrollado recientemente (la abundancia de bibliografía en esta cuestión da testimonio de su actualidad) para comprobar la eficacia del fármaco “liraglutida”, empleado para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. En segundo lugar, haremos referencia a la posibilidad del uso de una intervención placebo consistente en una intervención quirúrgica “fingida” en una enfermedad rara, como es la lipofuscinosis neuronal ceroida infantil tardía, de la que hablábamos al final del capítulo tercero.

La liraglutida es un análogo de las incretinas, que estimula la liberación de insulina por parte del páncreas. Por ello está indicado para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. Viene a sumarse a una amplia gama de fármacos para el tratamiento de esta patología. Para la realización de los preceptivos ensayos clínicos previos a su comercialización, diversos grupos de investigadores¹⁸⁹ emplearon diseños muy similares. En ellos se comparaba los resultados de la terapia con el fármaco experimental liraglutida, otros fármacos de administración oral que ya se habían

¹⁸⁸ Ya señalábamos en el apartado 4 del capítulo anterior que este tipo de diseño es éticamente cuestionable.

¹⁸⁹ Cfr. D. RUSSELL-JONES – A. VAAG – O. SCHMITZ *ET AL.*, “Liraglutide vs insulin glargine and placebo in combination with merformin and sulfonylurea therapy in type 2 diabetes mellitus (LEAD-5 met+SU): a randomized controlled trial”, en *Diabetologia* 52 (2009) 2046-2055; cfr. M. NAUCK – A. FRID – K. HERMANSEN *ET AL.*, “Long-term efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride and placebo, al in combination with merformin in type 2 diabetes: 2-year results from the LEAD-2 study”, en *Diabetes, obesity and metabolism* 15 (2013) 204-212; cfr. B. CHARBONNEL – H. STEINBERG – E. EYMARD *ET AL.*, “Efficacy and safety over 26 weeks of an oral treatment strategy including sitagliptin compared with an injectable treatment strategy with liraglutide in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin: a randomised clinical trial”, en *Diabetologia* 56 (2013) 1503-1511.

demostrado eficaces, y el placebo, todos ellos en combinación con metformina (el fármaco oral de primera línea en el tratamiento de esta enfermedad).

Como venimos indicando en nuestro trabajo, los sujetos enrolados en estos estudios que, formando parte del brazo de control que recibía metformina y placebo en vez de la combinación de otro fármaco antidiabético oral ya testado como eficaz, estarían recibiendo una terapia sub-estándar, y de este modo se les estaría privando del derecho que tienen a recibir el mejor tratamiento posible. Al primar el resultado del estudio sobre el fin primero de todo acto médico, que es la curación o alivio del paciente, se estaría atentando contra los derechos del propio paciente.

Además, cabe tener en cuenta dos circunstancias que pueden pasar desapercibidas, pero que no carecen de importancia. En primer lugar, estos ensayos clínicos, que en su protocolo prevén una duración de 26 semanas, se realizan para comprobar la eficacia de una sustancia inyectable, que debe ser administrada a diario. Por tanto, los sujetos enrolados en el grupo de control por placebo se estarían viendo sometidos inútilmente a un total de 182 inyecciones subcutáneas. Ciertamente, a pesar de tratarse de una actuación invasiva, el riesgo de este tipo de administración no es excesivamente alto. Máxime, si se tiene en cuenta que estos estudios se realizan en adultos entre 18 y 65 años, que comprenden perfectamente a qué se someten. Pero sí puede ser alta la incomodidad de tener que someterse a un pinchazo diario durante medio año para administrarse una dosis de suero salino.

En segundo lugar, no es infrecuente que los pacientes que ven aumentado el número de fármacos que se les administran “se relajen” en la observancia de los hábitos alimenticios y de conducta que constituyen la primera y más fundamental medida terapéutica en esta enfermedad. Erróneamente confiados por ver que reciben más medicación que antes, pueden descuidar su dieta o la realización de la actividad física necesaria, de modo que estos pacientes no sólo no se ven beneficiados por la administración de un fármaco más (reciben una sustancia inerte), sino que se ven perjudicados por su relajación en los hábitos saludables.

El caso de la lipofuscinosis neuronal ceroida infantil tardía, que nos sirve como paradigma de una intervención mucho más agresiva, es manifiestamente mucho más

cuestionable desde un punto de vista ético¹⁹⁰. Se trata de una enfermedad del sistema nervioso central causada por una mutación en el gen CLN2, que se manifiesta en los 2-4 primeros años de vida del niño, y conduce a la muerte del menor entre los 8 y los 12 años de edad. Dada la precocidad de su presentación, en lo que respecta a nuestro trabajo, la experimentación se desarrolla gracias al consentimiento de los padres o tutores del menor, dado que éste es incapaz de manifestar su asentimiento.

Se trata de las catalogadas como “enfermedades raras”, por lo que la escasa incidencia de casos hace difícil y costosa su investigación. Se ha propuesto como tratamiento la terapia génica, de modo que se introduciría, mediante un vector vírico, el gen defectuoso. Para ello se precisa de una delicada intervención quirúrgica que, mediante la realización de seis trepanaciones, permita la introducción de catéteres y así se lleve a cabo la transferencia del gen. Todo ello, lógicamente, mediante anestesia general.

Nos encontramos ante una enfermedad en cuyo tratamiento se hace patente el conflicto entre los aspectos científicos y los éticos. Desde un punto de vista puramente científico, lo ideal sería realizar un estudio randomizado a doble-ciego para determinar la eficacia del tratamiento en comparación con la administración de una intervención placebo.

La intervención placebo consistiría en una “cirugía fingida”, en la que se sometería al niño al mismo procedimiento quirúrgico (anestesia general durante varias horas, trepanaciones, infusión de una solución salina o de un “vector vacío”).

Desde un punto de vista ético, sin embargo, el *gold-standard* ya no es tan dorado. La intervención que se propone supera con mucho ese *more than minimal risk* que puede ser aceptable cuando se trata de este tipo de enfermedades. Además, la necesidad de una intervención quirúrgica que simule el tratamiento es metodológicamente cuestionable (la ratio de respuesta placebo en este tipo de intervenciones es mucho más baja que en otros tipos de enfermedades¹⁹¹), y hay otras

¹⁹⁰ Cfr. I. DE MELO-MARTÍN – D. SONDHİ – R.G. CRYSTAL, “When ethics constrains clinical research...”, cit., 1121-1122.

¹⁹¹ Cfr. *Ibid.*, 1123.

alternativas a la cirugía para randomizar la muestra. Seguir en este caso el mejor estándar metodológico significaría violar los requisitos éticos de no exponer a los sujetos de la experimentación a un riesgo excesivo por el mero aumento del conocimiento científico. Del mismo modo, el balance entre riesgos y potenciales beneficios es desfavorable para la realización del *trial* (la terapia génica todavía es un campo en progreso, y no carece de complicaciones).

Es comprensible que los padres puedan llegar a dar su consentimiento para que al menor se le involucre en un estudio de esta clase, si tenemos en cuenta que este tipo de situaciones se vive con mucha angustia, a la búsqueda de cualquier solución que se le pueda ofertar al menor. Además, no podemos olvidar que aquí también se da el fenómeno de la *therapeutic misconception*. Pero ello no justifica un protocolo en el que se proponga una intervención placebo del género.

CONCLUSIÓN.-

A la vista de la argumentación desarrollada en nuestro trabajo, podemos llegar a una serie de conclusiones, que iremos enumerando a modo de conclusión. En primer lugar, consideramos que existe una necesidad, exigible también desde el punto de vista ético, de desarrollar la investigación clínica para el progreso del saber científico. Esta necesidad de experimentación también se presenta sobre los niños. Se debe buscar un equilibrio entre el respeto a la situación de particular vulnerabilidad de los niños, por un lado, y por otro, la necesidad de una investigación que tenga en cuenta sus necesidades y su realidad concreta, de modo que se pueda elaborar una medicina adaptada a sus requerimientos. A la hora de hablar de la posibilidad de llevar adelante estudios clínicos en niños, hay que distinguir la experimentación que aporte beneficios al propio menor enrolado y aquella que no lo haga.

La experimentación “terapéutica” se debe caracterizar por una relación adecuada entre potenciales beneficios e inconvenientes previsibles, además de entre la oportunidad y los riesgos que supone para cada niño en concreto someterse al ensayo clínico. El primer requisito de cualquier *trial* es que los resultados que se pretenden alcanzar sean relevantes para la promoción de la salud de los niños, y que sean científicamente válidos. Además, la relación entre riesgos y beneficios potenciales debe ser equilibrada, y eso para cada caso. Cada niño debe ser reconocido y respetado como aquél que se somete a la experimentación y por tanto como aquél que presentará en su cuerpo los efectos de la intervención. Jamás debe ser instrumentalizado, anteponiendo el aumento del saber médico al bienestar personal.

Por su parte, la experimentación sin ningún beneficio directo posible sobre el propio sujeto no se puede excluir por motivos éticos, pero requiere la máxima cautela. Es el niño, en su percepción de la “aceptabilidad” de los riesgos e inconvenientes del proyecto de investigación, el que interpreta (en la medida de sus capacidades) si son “mínimos” y aceptables para él. Del mismo modo, se debe considerar la opinión de los

familiares o representantes del niño, que siempre mirarán por el *mejor bien* para el menor. Es muy importante intentar concretar toda intervención del menor en la búsqueda del mejor bien para el niño, un bien objetivo, que supere el estándar, criticado por numerosos autores, del *mejor interés del niño*. Este es un punto candente del debate bioético: ¿hasta qué punto se puede dar legitimación a un estudio en que un menor, incapaz para dar su consentimiento, se vea expuesto a inconvenientes o riesgos, por así decir, innecesarios para él, y que no le reportan ningún beneficio directo? En alianza con sus padres o representantes (que tienen un papel fundamental en la aceptación de la intervención sobre el menor por medio del consentimiento informado) es el niño el principal agente a la hora de decidir hasta dónde resulta aceptable una actuación del género; y siempre mirando a cada caso concreto.

Siempre será necesario tener en cuenta el grado de madurez del menor. A pesar de no gozar de la capacidad legal para manifestar su autonomía, conforme van creciendo, los niños desarrollan una capacidad intelectual y moral cada vez mayor, que les permite participar de la toma de decisiones que afectan a su salud.

Hemos de tener en cuenta, a la hora de admitir la utilización de las diversas sustancias, que no todos los fármacos de uso en el ámbito pediátrico exigen necesariamente la realización de un estudio clínico. También la experiencia terapéutica práctica desarrollada durante muchos años puede justificar su utilización. Podríamos considerar esto como una aprobación retrospectiva del fármaco que se ha ido realizando en la clínica, quizás partiendo de un uso *off-label*. Desechar los conocimientos adquiridos en la práctica por no haber sido contrastados en ensayos clínicos reglados supondría dejar de atender muchas patologías de notable prevalencia en la población infantil.

Respecto al uso del placebo, es principio básico y deber fundamental de la medicina buscar en primer lugar la curación de los pacientes o el alivio de sus síntomas. Este objetivo está por encima del interés por aumentar el bagaje de conocimientos, lo que también es legítimo, pero subordinado a lo anterior. Por ello, allí donde exista una sustancia o procedimiento que se ha demostrado eficaz para el tratamiento o el diagnóstico de la situación que se afronta en el estudio, dicha sustancia o intervención debe ser puesta a disposición de los pacientes. No es legítimo privar a los sujetos que

participan en la investigación clínica, mediante la administración de una intervención placebo, de un bien que podrían alcanzar si recurriesen a la intervención eficaz. Se estaría practicando con ellos una medicina “subestándar”.

Es deber de los investigadores reflejar en un protocolo todos los aspectos de interés respecto al plan que seguirán para el desarrollo de la experimentación clínica. Este protocolo debe ser validado por un comité bioético antes de poner en marcha la investigación. Del mismo modo, es obligación suya comunicar los resultados de dicha experimentación de un modo ajustado a la realidad, sin que posibles intereses o injerencias les puedan eximir de ello. La investigación clínica es una actividad que interesa al bien de toda la sociedad. Para que sea una actividad realmente positiva, que ayude al crecimiento y al progreso de las personas, no puede obviar los principios éticos que la orientarán.

BIBLIOGRAFÍA.-

Libros y Diccionarios.-

- AHLBORN, A. – NORELL, S., *Fundamentos de epidemiología*, Siglo veintiuno ediciones, Madrid, 1995.
- ÁLVAREZ CÁCERES, R., *Ensayos clínicos. Diseños, análisis e interpretación*, Díaz de Santos, Madrid, 2005.
- ARISTÓTELES, *Política*, Centro de estudios constitucionales, Madrid, 1989 (edición bilingüe de Julián Marías y María Araujo).
- BANKERT, E.A. – ADMUR, R.J., *Institutional review board: management and function*, Jones and Barlett Publishers, Sudbury (Massachusetts), 2006².
- BEAUCHAMP, T.L. – CHILDRESS, J.F., *Principles of biomedical ethics*, Oxford University Press, New York, 1979.
- DAWSON, G.F., *Interpretación fácil de la bioestadística. La conexión entre la evidencia y las decisiones médicas*, Elsevier, Barcelona, 2009.
- GONZÁLEZ MELADO, F.J., *El mejor interés del niño con SMA I. Reflexión sobre los tratamientos de soporte vital en niños con atrofia muscular espinal tipo I*, Cantagalli, Siena, 2013 [en publicación].
- HERNÁNDEZ ÁVILA, M., *Epidemiología. Diseño y análisis de estudios*, Editorial médica panamericana, Madrid, 2007.
- KANT, E., *La metafísica de las costumbres*, trad. española A. CORTINA ORTS - J. CONILL SANCHO, Tecnos, Madrid, 1994².
- KODISH, E. (dir.), *Ethics and research with children*, Oxford University Press, 2005.
- RATZINGER, J., *Creación y pecado*, Eunsa, Pamplona, 2005.
- REAL ACADEMIA ESPAÑOLA, *Diccionario de la Lengua Española*, Espasa, Madrid, 2001²².

REQUENA, P., *La sacralità della vita. Serve ancora per la bioética?*, Rubbettino, Soveria Mannelli, 2013.

SGRECCIA, E., *Manuale di Bioetica (vol. 1: Fondamenti ed etica biomedica)*, Vita e Pensiero, Milano, 2007⁴.

SIMÓN C. (Dir.), *Nuevo Diccionario de Bioética*, Monte Carmelo, Burgos, 2012².

S. THOMAS AQUINATIS, *Summa Theologiae* II,II, q.64, a.5, BAC, Madrid, 1963.

WENDLER, D., *The Ethics of Pediatric Research*, Oxford University Press, New York, 2010.

Documentos de organismos e instituciones oficiales.-

AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS COMMITTEE ON BIOETHICS, *Guidelines on foregoing life-sustaining medical treatment*, 1994.

_____, *Informed consent, parental permission and Assent in pediatric practice*, 1995.

ASOCIACIÓN MÉDICA MUNDIAL, *Declaración de Helsinki. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos*, Seúl, 2008.

CATECISMO DE LA IGLESIA CATÓLICA, 2280ss. (11.10.1992).

COMITATO NAZIONALE PER LA BIOETICA, *L'uso improprio del placebo*, 29.10.2010.

_____, *La sperimentazione farmacologica sulle donne*, 28.11.2008.

_____, *La sperimentazione clinica in pazienti adulti o minori che non sono in grado di dare il consenso informato in situazioni di urgenza*, 2012.

CONGREGACIÓN PARA LA DOCTRINA DE LA FE, Instrucción *Donum Vitae*, parte I,4 (22.02.1987).

CONSEJO DE ORGANIZACIONES INTERNACIONALES DE LAS CIENCIAS MÉDICAS (CIOMS) en colaboración con la ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD, *Pautas éticas internacionales para la investigación biomédica en seres vivos*, 2002.

INTERNATIONAL CONFERENCE OF HARMONISATION, *Good Clinical Practice Consolidated Guide line* (ICH-GCP), 1996.

MINISTERIO DE SANIDAD Y SALUD PÚBLICA, GOBIERNO DE ESPAÑA L.O. 2/2010, de 3 de marzo, de salud sexual y reproductiva y de la interrupción voluntaria del embarazo.

NATIONALE ETHIKKOMMISSION IM BEREICH HUMANMEDIZIN/COMMISSIONE NAZIONALE D'ETICA PER LA MEDICINA (NEK/CNE), *La ricerca sui bambini*, 2009.

ORGANIZACIÓN DE LAS NACIONES UNIDAS, *Convención de los derechos del niño*, 1989.

ORGANIZACIÓN MÉDICA COLEGIAL DE ESPAÑA, *Código de Deontología Médica. Guía de ética médica*, 2011.

PONTIFICIO CONSEJO PARA LA PASTORAL DE LOS AGENTES SANITARIOS, *Carta a los agentes sanitarios* (01.01.1995).

PRESIDENTIAL COMMISSION FOR THE STUDY OF BIOETHICAL ISSUES, *Safeguarding children. Pediatric Medical Countermeasure Research*, 2013.

ROYAL COLLEGE OF PAEDIATRICS AND CHILD HEALTH: ETHICS ADVISORS COMMITTEE, *Guidelines for the ethical conduct of medical research involving children*, 2000.

SERVICIO VASCO DE SALUD, *Guía práctica para la elaboración de documentos de información y consentimiento*, 1998.

Artículos.-

AMANN, J.P. –GLAUSER, T. – CHIRON, C., “Developing antiepileptic drugs in children: balancing protection and access, en *Handbook of Clinical Neurology* 111 (2013) 741-746.

APPELBAUM, P.S. – ROTH, L.H. – LIDZ, C., “The therapeutic misconception: Informed consent in psychiatric research”, en *International Journal of Law and Psychiatry* 5 (1982) 319-329.

ASAI, A. – KADOOKA, Y., “Reexamination of the ethics of placebo use in clinical practice”, en *Bioethics* 27 (2013) 186-193.

BENEDETTI, F., “The placebo response: science versus ethics and the vulnerability of the patient”, en *World Psychiatry* 11 (2012) 70-72.

BITSORI, M., “The development of renal function”, en *Essentials in Pediatric Urology* 2012 9-20.

BURGESS, E. – SINGHAL, N. – AMIN, H., *ET AL.*, “Consent for clinical research in neonatal intensive care unit: a retrospective survey and a prospective study”, en *Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition* 88 (2003) 280-286.

- CHARBONNEL, B. – STEINBERG, H. – EYMARD, E., *ET AL.*, “Efficacy and safety over 26 weeks of an oral treatment strategy including sitagliptin compared with an injectable treatment strategy with liraglutide in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin: a randomised clinical trial”, en *Diabetologia* 56 (2013) 1503-1511.
- CHERRY, M.J., “Ignoring the Data and Endangering Children: Why the Mature Minor Standard for Medical Decision Making Must Be Abandoned”, en *Journal of medicine and philosophy* 38/3 (2013) 315-331.
- CORTÉS BLANCO, A. - FERNÁNDEZ LONGÁS, A. - MAYAYO DEHESA, E., *ET AL.*, “Valores de referencia de FSH, LH, testosterona total, testosterona libre, 17-β-estradiol y SHGB en niños zaragozanos”, en *Anales españoles de pediatría* 51 (1999) 159-166.
- D’ERASMO, G. –FASANELLA, D. –DI QUILIO, F., *ET AL.*, “Comparison between ultrasound-guided and digital guided anesthesia before prostatic biopsy”, en *Archivio Italiano di Urologia e Andrologia* 84 (2012) 260-262.
- DE MELO-MARTÍN, I. – SONDHI, D. – CRYSTAL, R.G., “When ethics constrains clinical research: trial design of control arms in ‘greater than minimal risk’ pediatric trials”, en *Human gene therapy* 22 (2011) 1121-1127.
- DI PAOLO, R.E. –STOETTER H., –COTTING, J., “Unlicensed and off-label drug use in a Swiss paediatric university hospital”, en *Swiss Medical Weekly* 136 (2006) 218-222.
- DOWNIE,R.S. – RANDALL, F., “Parenting and the Best Interests of Minors”, en *Journal of Medicine and Philosophy* 22 (1997) 219-231.
- FÄSSLER, M. –GNÄDINGER, M. –ROSEMAN, T., *ET AL.*, “Use of placebo interventions among Swiss primary care providers”, en *Biomedcentral Health Services Research* 9 (2009) 144.
- FLYNN, J.T., “Ethics of Placebo Use in Pediatric Clinical Trials. The Case of Antihypertensive Drug Studies”, en *Hypertension* 42 (2003) 865-869.
- FREEDMAN, B., “Scientific value and validity as ethical requirements for research: a proposed explanation”, en *IRB: Ethics and human research* 9 (1987) 7-10.
- GALENDE DOMÍNGUEZ, I., “La investigación clínica en menores: aspectos éticos y legales”, en *Pediatría Integral* 10 (2007) 884-892.
- _____, “Ética e investigación clínica en Pediatría”, en *Pediatría Integral* 16 (2012) 342.e1-8.

- GLANTZ, L.H., “Nontherapeutic research with children: Grimes v Kennedy Krieger Institute”, en *American Journal of Public Health* 92/7 (2002) 1070-1073.
- GLASS, K.C., “Ethical obligations and the use of placebo controls”, en *Canadian journal of Psychiatry* 53 (2008) 428-429.
- HARTH, S.C. – THONG, Y.H., “Parental perception and attitudes about informed consent in clinical research involving children”, en *Social science & medicine* 41 (1995) 1647-1651.
- ILTIS, A.S., “Pediatric research posing a minor increase over minimal risk and no prospect of direct benefit: challenging 45 CFR 46.406”, en *Accountability in Research* 14 (2007) 19-34.
- _____, “Parents, Adolescents, and Consent for Research Participation”, en *Journal of medicine and philosophy* 38/3 (2013) 332-346.
- JOENSUU, H., “Sunitinib for imatinib-resistant GIST”, en *Lancet* 368 (2006) 1303-1304.
- KLUGE, E.H., “Placebos: some ethical considerations”, en *Canadian Medical Association Journal* 142 (1990) 293-295.
- KOFFIJBERG, H. –VAN ZAANE, B. –MOONS, K.G., “From accuracy to patient outcome and cost-effectiveness evaluations of diagnostic test and biomarkers: an exemplary modelling study”, en *BMC Medical Research Methodology* 13 (2013) 12.
- KOPELMAN, L.M., “Children and bioethics: uses and abuses of the best-interests standard”, en *The Journal of Medicine and Philosophy* 22 (1997) 213-217.
- _____, “The best-interest standard as a threshold, ideal, and standard of reasonableness”, en *The Journal of Medicine and Philosophy* 22 (1997) 271-289.
- _____, “The best interest standard for incompetent or incapacitated persons of all ages”, en *Journal of Law, Medicine and Ethics* 35 (2007) 187-196.
- _____, “Using the Best interests Standard to decide whether to test children for untreatable, late-onset genetic diseases”, en *Journal of Medicine and Philosophy* 32 (2007) 375-394.
- LA VAQUE, T.J. – ROSSITER, T., “The ethical use of placebo controls in clinical research: the Declaration of Helsinki”, en *Applied Psychophysiology and Biofeedback* 26 (2001) 23-37.
- MAIO, G., “Schwarz oder Weisse”, en *Bioethica Forum* 53 (2007) 6-10.

- MALEK, J., “What really is in a child’s best interest? Toward a more precise picture of the interests of children”, en *The Journal of Clinical Ethics* 20 (2009) 175-182.
- MCCALLUM, J.M. – AREKERE, D.M. – GREEN, B.L., *ET AL.*, “Awareness and knowledge of the U.S. Public Health Service syphilis study at Tuskegee: implications for biomedical research”, en *Journal of Health Care for the Poor and Underserved* 17 (2006) 716-733.
- MCKECHNIE, L. – GILL, A.B., “Consent for neonatal research”, en *Archives of disease in childhood: fetal & neonatal* 91 (2006) 374-376.
- MERKATZ, R.B. – TEMPLE, R. – SOBEL, S., *ET AL.*, “Women in Clinical Trials of New Drugs. A Change in Food and Drug Administration Policy”, en *New England Journal of Medicine* 329 (1993) 292-296.
- MILLER, F.G. – COLLOCA, L., “The placebo phenomenon and medical ethics: rethinking the relationship between informed consent and risk-benefit assessment”, en *Theoretical and medical bioethics* 32 (2011) 229-243.
- MOGI, G. – KAWAUCHI, H. – KURONO, Y., “Development of the immune system in children”, en *Rhinology* 24 (1986) 15-24.
- MORAIS-ALMEIDA, M. – CABRAL, A.J., “Off-label prescribing for allergic diseases in pre-school children”, en *Allergologia et Immunopathologia*, 2013 [en publicación].
- MORAN, A. – BUNDY, B. – BECKER, D.J., *ET AL.*, “Interleukin-1 antagonism in type 1 diabetes of recent onset: two multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trials”, en *Lancet* 381 (2013) 1905-1915.
- MUKATTASH, T. – TREW, K. – HAWWA, A.F., *ET AL.*, “Children’s views on unlicensed/off-label paediatric clinical trials”, en *European Journal of Clinical Pharmacology* 68/2 (2012) 141-148.
- NAUCK, M. – FRID, A. – HERMANSEN, K., *ET AL.*, “Long-term efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride and placebo, al in combination with merformin in type 2 diabetes: 2-year results from the LEAD-2 study”, en *Diabetes, obesity and metabolism* 15 (2013) 204-212.
- PEIRÓ PEIRÓ, A.M., “El menor maduro ante las decisiones sanitarias”, en *Medicina Clínica* 137 (2011) 140-141.
- PLEYM, H. et al., “Gender differences in drug effects: implications for anesthesiologist”, en *Acta Anesthesiol Scand* 47 (2003) 241-259.

- REDMON, R.B., “How children can be respected as ‘ends’ yet still be used as subjects in non-therapeutic research”, en *Journal of Medicine Ethics* 12 (1986) 77-82.
- RUSSELL-JONES, D. – VAAG, A. – SCHMITZ, O., *ET AL.*, “Liraglutide vs insulin glargine and placebo in combination with merformin and sulfonylurea therapy in type 2 diabetes mellitus (LEAD-5 met+SU): a randomized controlled trial”, en *Diabetologia* 52 (2009) 2046-2055.
- SÁNCHEZ JACOB, M., “El menor maduro”, en *Boletín de Pediatría* 45 (2005) 156-160.
- TAUPITZ, J., “Drittnützige Forschung mit Kinder: Instrumentalisierung Wehrloser?”, en *Zeitschrift für Bioethik* 3 (2004) 37-42.
- TORLONE, G., “Le sperimentazioni internazionali. Il dibattito sugli studi placebo-controllati”, en *Medicina e Morale* 54 (2004) 555-588.
- VILLAGRÁN MORENO, J.M., “Ensayos clínicos en psiquiatría: ¿Es ético el uso del placebo? (El punto de vista del psiquiatra investigador)”, en *ICB digital (Sociedad Española de Farmacología Clínica)* 35 (2005) 2-11.
- WEIJER, C. – DICKENS, B. – MESLIN, E.M., “Bioethics for clinicians: research ethics”, en *Canadian Medical Association* 156 (1997) 1153-1157.
- WEISSER-LOHMANN, E., “Ethical aspects of vulnerability in research”, en *Poiesis and praxis* 9 (2012) 157-162.
- WENDLER, D. – GRADY, C., *Ethical issues in research with special populations*, 2010

Páginas web.-

<http://www.bioethics.nih.gov/research/vulnpop.shtml>

http://www.cioms.ch/publications/guidelines/pautas_eticas_internacionales.htm

<http://www.reuters.com/article/2009/01/13/us-drugs-promotion-idUSTRE50C0QK20090113>