

APRENDIENDO DE UN INCIDENTE OLVIDADO: EL EPISODIO DE AZUL

Stella Maris Martínez ^{(1)*}

¹ *Coordinadora de la Comisión de Bioética de la Facultad de Ciencias Médicas de la UNR.*

Rev Méd Rosario 69(3):49-52, 2003.

<http://www.cimero.org.ar/verrevista.php?i=7>

Resumen

A mediados de los ochenta, el Instituto Wistar de los Estados Unidos llevó a cabo en Azul, provincia de Buenos Aires, el primer ensayo a campo de un virus vaccinia al que por ingeniería genética se había insertado ADN de virus rábico. Aunque se trataba de una investigación en los albores de los estudios con agentes recombinantes y el virus modificado podía ser peligroso para las personas y el ecosistema, no se informó ni pidió autorización al gobierno argentino. En un campo experimental dependiente de la Organización Panamericana de la Salud, se inocularon 20 vacas con el virus vaccinia-rabia para probar su capacidad inmunizante contra la rabia bovina. Enterado el gobierno argentino gracias a la información brindada por un investigador argentino de Wistar, ordenó investigaciones en la zona que culminaron con la rápida interrupción del experimento. Algunos de los trabajadores agrícolas en contacto con los animales se habían infectado y la leche ordeñada, conteniendo partículas virales, se había vendido a la comunidad. El episodio de Azul, olvidado en la Argentina, fue una grave violación de principios éticos y de seguridad sanitaria. Pudo realizarse al amparo del secreto y de la falta de controles efectivos. Nos enseña la necesidad de marcos regulatorios claros para la investigación científica en todos los países, particularmente en los del Tercer Mundo, que son los más desprotegidos. Los problemas que genera la revolución biotecnológica impulsa la búsqueda bioética de límites que deben respetar quienes conducen la investigación biomédica.

Palabras clave: ensayo a campo de Azul; Bioética; investigación biomédica; países del Tercer Mundo; marcos regulatorios

LEARNING FROM A FORGOTTEN INCIDENT: THE AZUL AFFAIR

Summary

In the eighties, the Wistar Institute of the United States carried out the first field trial of a vaccinia virus in which rabies virus ADN had been inserted by genetic engineering. The trial was made in Azul (Province of Buenos Aires), Argentina. Although it was a pioneering investigation, in the wake of recombinant live agents, and there were potential dangers for humans and the ecosystem, the Argentine government received no

previous information, nor was permission requested. In an experimental field owned by the Panamerican Health Organization, 20 cows were inoculated with the rabies-vaccinia virus in order to determine its immunizing capacity against bovine rabies. The Argentine government, alerted by an Argentine investigator working for Wistar, ordered investigations in the area that led to a rapid interruption of the experiment. Some of the rural workers in contact with inoculated animals had been infected, and the collected milk, containing viral particles, had been sold to the local community. The Azul affair, now forgotten in Argentina, was a serious violation of ethical principles and sanitary safety procedures. It was possible under the cover of secrecy and lack of effective regulatory controls. The episode illustrates about the need of clear regulatory frameworks for scientific investigation in all countries, particularly those of the Third World, which are less protected. The problems caused by the biotechnological revolution should further the ethical enactment of mandatory limitations for those involved in biomedical research.

Key words: *field trial in Azul; bioethics; biomedical research; Third World countries; regulatory laws*

"Necesitamos de una Ética de la Tierra, de una Ética de la Vida Salvaje, de una Ética de Población, de una Ética de Consumo, de una Ética Urbana, de una Ética Internacional, de una Ética Geriátrica, etcétera. Todos estos problemas requieren acciones basadas en valores y en hechos biológicos. Todos ellos incluyen la Bioética y la supervivencia del ecosistema total constituye la prueba del valor del sistema."

van Rensselaer Potter

Vivimos una revolución biotecnológica que impregna nuestras vidas. Las investigaciones biomédicas se desarrollan aceleradamente y emplean enormes recursos económicos. Aunque se pueda esperar mucho en términos de mejor calidad de vida para un mayor número de personas, crece la impresión de que es necesario que se regulen y controlen seriamente las prácticas experimentales a fin de preservar los derechos de las personas y de los ecosistemas, especialmente en los países poco desarrollados.

Un poco de historia: el episodio de Azul

En 1986 se desarrolló en Azul, departamento de la provincia de Buenos Aires, Argentina, una investigación en la que estuvieron involucrados la Organización Panamericana de la Salud (OPS) a través del Centro Panamericano de Zoonosis de Argentina (CEPANZO) y el prestigioso Instituto Wistar de Filadelfia, el más antiguo en investigación biomédica de Estados Unidos.

El objetivo fue probar, en un ensayo a campo, la efectividad contra la rabia de una vacuna recombinante a virus activo genéticamente modificado, que se llamó vaccinia-rabia.

Vaccinia-rabia fue fabricado por los laboratorios Mérieux de Francia y por el instituto Wistar.¹ Mediante técnicas de clonado y secuenciación de ADN, se identificaron los genes que codifican las proteínas estructurales del virus rábico y se logró insertar el gen que codificaba una glucoproteína viral en el virus vaccinia. Se decidió probar su efectividad inmunizante sin inactivarlo para aprovechar su potencial multiplicación en sujetos susceptibles. Tenía la ventaja de hacer factible su distribución en cebos que pudiesen ser consumidos por animales silvestres, y así inmunizarlos contra la rabia. Aun sabiendo que el virus variólico modificado era un agente exótico potencialmente peligroso, máxime cuando se estaba en los inicios de la investigación de transgénicos, se decidió probarlo a campo en Argentina sin pedir autorización al Servicio Nacional de Sanidad Animal de este país.¹

El diseño experimental utilizado en Azul fue sencillo. Se inoculó a veinte vacas lecheras con vaccinia-rabia y a otras tantas con vaccinia. En ambos casos existieron controles sin inmunizar. Sin ellos saberlo, un grupo de trabajadores rurales fueron parte del experimento. Cuatro cuidaban de las vacas inoculadas con vaccinia-rabia y al ordeñarlas se sometieron directamente al contagio por contacto con las pústulas de la viruela bovina. Otro grupo ordeñó las vacas infectadas con vaccinia, aparentemente con el objeto de que se pudiesen comparar la virulencia y la contagiosidad en el ser humano del virus vaccinia-rabia con el vaccinia. Estos resultados serían analizados con los obtenidos en las personas a cargo de las vacas no inoculadas. Si los animales desarrollaban anticuerpos contra la rabia, se las inocularía con una dosis letal del virus rábico para averiguar el grado de protección. Aunque se pensaba analizar las muestras de sangre de hombres y animales, vale aclarar que los responsables del estudio no realizaron ningún control médico de las personas involucradas.

Además de evaluar la eficacia de vaccinia-rabia para proteger al ganado contra la rabia bovina, el experimento permitiría medir la contagiosidad del nuevo virus al poner en contacto animales inoculados y no inoculados; comparar estos resultados con los obtenidos en el grupo de vacas inoculadas con vaccinia; investigar en el hombre el grado de virulencia y de contagiosidad de vaccinia-rabia en relación con vaccinia y observar, en general, su comportamiento en el ecosistema.

El escándalo

El experimento se llevó adelante en secreto. El virus modificado llegó a Argentina en maleta diplomática. No se avisó sobre el mismo al gobierno argentino, al Servicio de Sanidad Animal (SENASA) ni a ninguna repartición oficial. Aparentemente, tampoco la OPS había sido notificada. Su representante oficial en la Argentina dijo desconocer lo de Azul. Los peones ignoraban la índole del experimento en el que participaban y sus posibles peligros. Ningún Comité de Bioética argentino examinó el protocolo. No existió fórmula de consentimiento informado.

El experimento iba a durar de julio a diciembre de 1986 pero el secreto fue develado en septiembre cuando un investigador argentino que trabajaba en Wistar, enterado y preocupado por las consecuencias de lo que se estaba haciendo en su país, lo hizo público. Como consecuencia directa fue despedido de su trabajo.

El gobierno argentino inició la investigación. La comisión oficial que inspeccionó la zona, integrada por científicos y técnicos del CONICET (Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas) y de la Secretaría de Salud Pública, informó que las condiciones de descuido imperantes en el lugar eran alarmantes. Las experiencias se habían realizado en sitios abiertos donde ratas, perros, zorros, conejos y otros animales silvestres y domésticos tuvieron amplias oportunidades de contacto con las vacas infectadas y, por lo tanto, con el nuevo virus. Se había permitido que los peones consumieran la leche ordeñada y que vendiesen el excedente en la ciudad de Azul.

La Secretaría de Agricultura y Ganadería y el Ministerio de Salud y Acción Social argentinos suspendieron el experimento de inmediato y resolvieron brindar protección sanitaria a las personas involucradas. Cabe puntualizar que tres de los cuatro peones encargados de las vacas inoculadas con vaccinia-rabia desarrollaron anticuerpos contra la rabia como consecuencia de su contacto con los animales inoculados. Tres meses después de iniciado el experimento y tres antes de lo previsto en los protocolos, las vacas fueron sacrificadas previa toma de muestras de sangre y tejidos para análisis y estudio.

Ante el escándalo hecho público por la prensa nacional e internacional,²⁻⁴ las autoridades del CEPANZO adujeron la existencia de convenios generales entre la OPS y la Argentina que, en su opinión, servían de marco legal para la experiencia. Hilary Koprowski, responsable de la investigación por el instituto Wistar, afirmó que el experimento no había sido secreto, que no se habían entendido las motivaciones del mismo, que se había llevado a cabo en Argentina no para eludir las regulaciones existentes en Estados Unidos sino para ayudar a aquel país en donde la rabia bovina era un grave problema económico.⁵

Wistar afirmó que se habían limitado a proveer la vacuna a la OPS para que llevara a cabo la experiencia insistiendo en que estudios previos habían probado que la vacuna era segura y efectiva. Sin embargo, dos años después Koprowski se refería a la vacunas vaccinia-rabia glicoproteína como "la más promisorio" pero admitía que todavía se ignoraban muchos aspectos de la patogénesis de los virus rábicos.⁶ De hecho, el primer ensayo a campo con vaccinia-rabia recién se realizó en octubre de 1987 en Bélgica, en una zona militar perfectamente delimitada de 6 km², y consistió en dejar cebos con el nuevo virus para probar su efecto inmunizante por vía oral en animales silvestres⁷ y sólo se llevó adelante a gran escala en 1988.⁸ En Estados Unidos, la primera prueba a campo se efectuó, en condiciones limitadas, en agosto de 1990, después de 10 años de cuidadosos estudios de laboratorio.⁹ Aun en la actualidad, cuando la vacuna se usa ampliamente tanto en los Estados Unidos como en Europa para el control de la rabia silvestre, se señala que es posible que, accidentalmente, afecte a embarazadas y personas inmunodeprimidas.¹⁰

Otro oscuro aspecto a destacar del episodio de Azul es la ventaja económica que significaba para Wistar llevar adelante la investigación en Argentina. Aunque desde 1980 había recibido del Ministerio de Salud de Estados Unidos 3 millones de dólares para investigar vacunas contra la rabia, Wistar invirtió poco dinero en Azul ya que se pensaba emplear, y de hecho así se hizo, las instalaciones y recursos del CEPANZO.¹¹ Irónicamente, éste fue un argumento a su favor ya que el gobierno de Estados Unidos resolvió que Wistar no había quebrantado las normas vigentes respecto a biotecnología porque en el experimento de azul no se habían utilizado fondos federales.¹² Wistar sacó provecho de que Argentina carecía de regulaciones respecto de la industria biotecnológica y que las normas legales de Estados Unidos al respecto¹³ no eran aplicables en el país. Subsiste la pregunta ¿es ético que los investigadores eludan las regulaciones de Estados Unidos y realicen sus experiencias donde las regulaciones sean menos exigentes, "particularmente en países del Tercer Mundo"?¹⁴

El Servicio de Sanidad Animal argentino afirmó que el perjuicio real que causaba la rabia bovina en Argentina no era tan importante y que en Estados Unidos también existía la rabia bovina, pero que en este país estaban prohibidas experiencias de este tipo por el riesgo potencial de contaminación en seres humanos y animales. El revuelo internacional fue considerable. Bernard Dixon señaló que durante la *First International Conference on the Release of Genetically Engineered Microorganisms* realizada en Cardiff en 1988, se insistió en la urgente necesidad de que existiera una regulación internacional eficiente ya que el "polémico episodio argentino" de Azul, era un claro ejemplo de las "extrañas consecuencias" de la falta de regulaciones o de la asimetría de la legislación entre países.¹⁵

Como protesta, el SENASA suspendió el pago de una cuota anual de cuatrocientos mil dólares que hacía anualmente al CEPANZO, que concluyó sus actividades en 1991. Lamentablemente, las investigaciones oficiales emprendidas en momentos en que Argentina atravesaba graves conflictos económicos y sociales, no fueron concluidas y el caso se archivó sin que los responsables locales se arrepintieran públicamente ni fueran legalmente sancionados.¹⁶

Algunas reflexiones

Desde el punto de vista privado, existieron graves transgresiones éticas en el episodio de Azul. No se respetó la integridad ni la autonomía de los peones y sus familias, y nada se hizo por prevenirlos de posibles daños. Por el contrario, se los expuso al peligro en forma deliberada. Desde el punto de vista público, es obvio que la utilidad o las ventajas que podían reportarle al país eran insignificantes frente al riesgo real –y la extrema gravedad de las consecuencias posibles– de exponer las mejores tierras agro-ganaderas y a sus habitantes a un virus genéticamente alterado.

El episodio, olvidado en Argentina, es emblemático de la vulnerabilidad de los países "en vías de desarrollo". Carentes de claras orientaciones de control respecto de la investigación nacional e internacional, suelen ser víctimas del relativismo moral de quienes patrocinan en ellos investigaciones inaceptables en sus propios países. En el Tercer Mundo a menudo priman los intereses corporativos transnacionales sobre los de la población, y el Estado no es capaz de ejercer controles eficaces y responsables.

Tampoco suele existir una masa crítica de investigadores y académicos con un decidido sentido de identidad, conscientes de sus responsabilidades para con sus conciudadanos, capaces de oponerse al traslado automático de las prioridades de los países desarrollados. Al respecto es necesario rescatar la carta, publicada durante la crisis por la prestigiosa revista *Nature*, firmada por más de 100 científicos argentinos que protestaban firmemente por el experimento de Azul.¹⁷

¿Cómo promover la construcción de consensos de respeto por la integridad y los derechos de los seres humanos basados en la responsabilidad y en la solidaridad? Entraña graves dificultades luego de mucho tiempo de separación y fragmentación de los campos disciplinares debido a la creciente especialización del conocimiento.

En los países poco desarrollados no suelen abundar los medios de divulgación masivos que, sin conflicto de intereses, ayuden a los ciudadanos a controlar lo que se hace con su salud y el medio ambiente. Éste es un factor importante ya que se ha dicho que es imprescindible la información y la reflexión para que el agravio se vuelva visible al individuo común, cause indignación y la población ejerza sus derechos; la reflexión de los investigadores para que reconozcan sus límites y el robustecimiento de los mecanismos de control independientes para alcanzar el "Estado responsable". Siguiendo a Potter, la indignación moral pide medidas preventivas, la presión moral unida a la información genera directivas bioéticas y éstas se convierten en sanciones legales.¹⁸ Pero la apropiación de nuevos valores por parte de las personas sólo es posible en un marco general de libertad lejos de imposiciones y restricciones ideológicas. En consecuencia, la participación ciudadana y la deliberación democrática, imprescindibles para que las personas ejerzan su derecho a un efectivo control local de las investigaciones organizadas por empresas, particularmente multinacionales, será el resultado de un proceso largo y difícil.

Uno de los desafíos de la Bioética actual es ayudar a acordar los límites que deberán respetar aquellos intereses que puján por llevar adelante experimentos biomédicos en los países más débiles sin miramientos de ninguna índole.^{19, 20} Los responsables de una investigación biomédica están obligados a considerar las consecuencias a corto y a largo plazo de las acciones que —por acción u omisión— recomiendan o dejan de considerar. Esta obligación se extiende a aquellas personas que deben velar por la seguridad de todos. Steven Brint ha señalado los cambios profundos que han tenido lugar en las últimas décadas en las actitudes profesionales. Puntualiza que a principios del siglo XX, el *status* profesional era definido tanto por un conocimiento especializado como por un sentido de responsabilidad ética y pública. Brint concluyó: "Hoy en día, los profesionales se definen cada vez más a sí mismos estrictamente en términos de su dominio de las materias técnicas, por sus habilidades y conocimientos comerciales, mientras se muestran relativamente escépticos sobre las seguridades morales. Parecen exhibir sin pudor un gravísimo escepticismo acerca de la responsabilidad pública de sus acciones profesionales."²¹

Parece imprescindible construir un sentido ético global que pueda, al mismo tiempo, ser interpretado a la luz de las diversidades culturales en las que se inserta cada persona. Ya no se trata sólo de reflexionar sobre los valores morales que sustentan el respeto por los derechos humanos individuales sino de conceptos más difusos y globales como el respeto por el ecosistema o el derecho de las generaciones venideras a un ambiente rico y diverso.

(Recibido: julio de 2003. Aceptado: agosto de 2003).

Referencias:

1. Amasino CF, Garbi CJ, Amasino MF: *La rabia urbana en la provincia de Buenos Aires* (revisión). *Analecta Vet* 22:17-31, 2002.
2. Rosemberg L: *Cuando el ingenio de la bioingeniería da rabia y la biotecnología necesita una legislación más clara*. *La Razón* (Buenos Aires), 23 y 24 de septiembre de 1986.
3. *Prohíben la experimentación de una vacuna*. Noticias agropecuarias. *La Nación* (Buenos Aires), septiembre de 1986.
4. *Toying with genes, and Argentine*. *New York Times*, 12 de noviembre de 1986.
5. Koprowski H: *Argentine vaccine test not a secret* (carta). *The Scientist* 1: 10, 1986.
6. Koprowski H: *Glimpses into the future of rabies research*. *Rev Infect Dis* 10 (Suppl 4):S810-3, 1988.
7. Pastoret PP, Brochier B, Languet B, y col: *First field trial of fox vaccination against rabies using a vaccinia-rabies recombinant virus*. *Vet Rec* 123:481-3, 1988.
8. Brochier B, Thomas I, Bauduin B, y col: *Use of a vaccinia-rabies recombinant virus for the oral vaccination of foxes against rabies*. *Vaccine* 8:101-4, 1990.
9. Hanlon CA, Niezgodá M, Hamir AN, y col: *First North American field release of a vaccinia-rabies glycoprotein recombinant virus*. *J Wildl Dis* 34:228-39, 1998.
10. Rupprecht CL, Leonard Blass L, Smith K, y col: *Human infection due to recombinant vaccinia-rabies glycoprotein virus*. [N Engl J Med 345:582-6](#), 2001.
11. *Illegale Genversuche in der Pampa*. *Die Tageszeitung* (Berlín), 1 de febrero de 1988.
12. Crawford M: *NIH finds Argentine experiment did not break U.S. biotechnology rules*. *Science* 235:276, 1987.
13. US Department of Health and Human Services, National Institutes of Health: *Guidelines for research involving recombinant DNA molecules*. Bethesda, mayo de 1986.
14. Powledge TM: *Biotech's public image: How to provoke regulation*. *The Scientist* 1:11, 1986.
15. Dixon B: *Genetic engineers call for regulation*. *The Scientist* 2:2, 1988.
16. Bonasso M: *Incursión humanitaria de los marines en Misiones*. Página 12 (Buenos Aires), 31 de diciembre de 2002.
17. Grigera P, y col: *Wistar's export to Argentina* (carta). *Nature* 324:610, 1986.
18. Potter VR: *Bioética Puente, Bioética global y Bioética profunda* (conferencia). Cuadernos del Programa Regional de Bioética nº 7. Organización Panamericana de la Salud. Washington, diciembre de 1998.
<http://165.158.1.110/spanish/hdp/PRB/pot.htm>
19. National Bioethics Advisory Commission (NBAC): *Ethical and Policy Issues in International Research: Clinical Trials in Developing Countries*. Volume I: Report and Recommendations of the National Bioethics Advisory Commission,

NBAC, Bethesda, 2001.

<http://www.georgetown.edu/research/nrcbl/nbac/clinical/Vol1.pdf>

20. Choudhry NK, Stelfox HT, Detsky AS: *Relationships between authors of clinical practice guidelines and the pharmaceutical industry*. JAMA 285:612-7, 2002.
21. Brint S: *Introduction: Professionals and the character of American democracy* (Chapter 1). En: *In an age of experts: The changing role of professionals in politics and public life*. Princeton University Press; Princeton, 1994.

[Volver al índice](#)