

## **REVISIÓN DE LA ÚLTIMA ACTUALIZACIÓN DE LA DECLARACION DE HELSINKI. ¿QUÉ PRINCIPIOS HAN SIDO MODIFICADOS?**

La investigación en biomedicina y en ciencias de la salud ha sido un instrumento clave para aumentar el bienestar de los ciudadanos, así como para prolongar su expectativa de vida. Aunque la importancia de la investigación biomédica es incuestionable, este hecho no debe obviar la preocupación necesaria por la protección de los sujetos que participan en una investigación, preocupación que ha dado lugar a diferentes códigos éticos que han servido de referencia tanto para la comunidad científica, como para los comités éticos responsables de ejercer un control ético de la investigación, así como para el resto de agentes implicados en la investigación, tales como promotores o autoridades sanitarias:

El Código de Nuremberg (1947), redactado para juzgar a los médicos que participaron en los atroces experimentos nazis, estableció por primera vez los postulados éticos que debían regir la experimentación en humanos, recogiendo como principios básicos la necesidad del consentimiento informado y libre de la persona plenamente capaz, la exigencia de un adecuado balance de riesgos y beneficios, y la protección de los individuos ante los posibles perjuicios y lesiones que pudiera causar la investigación. Sin embargo, el Código de Nuremberg dejaba el control ético de la investigación en manos del propio científico.

Con el objetivo de establecer un control ético de la investigación, la Asociación Médica Mundial (AMM), en su reunión celebrada en Helsinki en 1964, promulgó la Declaración de Helsinki como una propuesta de principios éticos para la investigación médica en seres humanos, incluida la investigación con material humano (muestras biológicas) y con información identificable (datos de carácter personal). Los principios de la Declaración de Helsinki se han erigido como referente internacional en ética de la investigación, además de haberse incorporado a varias legislaciones nacionales. La Declaración ha sido sometida posteriormente a siete revisiones, como consecuencia, por un lado, de la publicación de investigaciones consideradas como “no-éticas”, y como adecuación, por otra parte, a los avances de la ciencia y de los sistemas de información.

Coincidiendo con el próximo 50º aniversario de su publicación, que tendrá lugar en este año 2014, la AMM aprobó el pasado 19 de octubre de 2013, en Fortaleza (Brasil), la séptima revisión de la Declaración de Helsinki. El objetivo de este trabajo es analizar los aspectos más destacados, resaltando los puntos fuertes y las debilidades de esta última revisión.

Como aspectos generales, es destacable la estructuración del documento en doce secciones, que facilitan su lectura y análisis. En esta revisión se han añadido principios que inciden en una mayor protección de los participantes en la investigación; así, por primera vez, la declaración exige la compensación y tratamiento de los daños relacionados con la investigación. Otra incorporación es la exigencia de enviar el informe final de los estudios, lo que facilita el seguimiento de las condiciones de realización de la investigación a los Comités de Ética de la Investigación.

Sin embargo, este documento presenta aspectos controvertidos que se han mantenido en las sucesivas revisiones y que no han sido modificados en esta última actualización. Por otra parte, además de recoger enunciados que pueden interpretarse de forma ambigua, contiene también algunas deficiencias, que es esperable se subsanen en futuras revisiones.

## Principios que inciden en una mayor protección de los sujetos:

1. Recalca el documento que, aunque el objetivo principal de la investigación médica es generar nuevos conocimientos, este objetivo nunca debe tener primacía sobre los derechos y los intereses de la persona que participa en la investigación.
2. La nueva versión añade a los deberes del médico de promover y velar por la salud de los pacientes, incluidos los que participan en investigación médica, la de **velar por su bienestar y sus derechos**.
3. Se introduce como novedad la **compensación y el tratamiento apropiados por los daños generados durante la participación en la investigación**. Se reconoce así que los sujetos que participan en la investigación tienen derecho a ser indemnizados por el daño generado, así como a disponer del tratamiento médico necesario para su reparación.
4. Si bien en versiones previas se exigía que **en el protocolo se describieran** los arreglos para el acceso después del ensayo a intervenciones identificadas como beneficiosas en el estudio o el acceso a otra atención o beneficios apropiadas, es destacable, en la nueva versión, la exigencia de que antes del ensayo clínico, los **promotores, investigadores y los gobiernos** de los países anfitriones **deben prever el acceso post ensayo** a todos los participantes que todavía necesitan una intervención que ha sido identificada como beneficiosa en el ensayo.

## Consentimiento Informado

En el apartado que hace referencia a la investigación con muestras biológicas o datos de carácter personal, el documento actualizado incluye por primera vez la referencia a la **investigación sobre material o datos contenidos en biobancos o depósitos similares**, en línea con las exigencias actuales de la investigación con muestras biológicas.

En esta nueva versión, la exigencia de consentimiento para este tipo de investigación se enuncia de forma más concluyente, dado que en la versión anterior el principio de la Declaración establecía que el consentimiento se debía pedir **normalmente**, mientras que en la nueva versión no aparece este matiz, dando a entender que se limitan aún más las excepciones al consentimiento.

De hecho, la **exención del consentimiento** se limita a las situaciones en las que será imposible o impracticable obtener el consentimiento para dicha investigación, excluyendo la posibilidad, contemplada en la versión previa, de situaciones de potencial amenaza para la validez de la investigación.

## Comités de ética de investigación

La nueva versión de la Declaración de Helsinki potencia el papel de los comités de ética de la investigación, exigiendo que sean **transparentes** en su funcionamiento.

Por otra parte, ha incluido la exigencia de que tras terminar el estudio, los investigadores presenten un informe final al comité con un resumen de los resultados y conclusiones del estudio. Esta exigencia va a

facilitar que los comités puedan ejercer la función de comprobar las condiciones de realización de los estudios que han aprobado.

### Uso de placebo ante la existencia de una alternativa terapéutica válida ¿es ético?

Uno de los temas que más controversia ha suscitado tanto en la presente actualización, como en versiones previas, es el referente al uso de placebo en los ensayos clínicos. La séptima revisión incluye un apartado específico sobre el uso del placebo.

*33. Los posibles beneficios, riesgos, costos y eficacia de toda intervención nueva deben ser evaluados mediante su comparación con las mejores intervenciones probadas, excepto en las siguientes circunstancias:*

- 1. Cuando no existe una intervención probada, el uso de un placebo, o ninguna intervención, es aceptable; o*
- 2. Cuando por razones metodológicas científicamente sólidas y convincentes, el uso de cualquier intervención menos eficaz que la mejor probada, el uso de un placebo o ninguna intervención, sea necesario para determinar la eficacia y la seguridad de una intervención.*
  - a. Los pacientes que reciben cualquier intervención menos eficaz que la mejor probada, el placebo o ninguna intervención, no correrán riesgos adicionales de daño grave o irreversible como consecuencia de no recibir la mejor intervención probada.*

*Se debe tener muchísimo cuidado para evitar abusar de esta opción*

Aunque como novedad se demanda una **justificación más sólida** para realizar esta investigación, exigiendo **razones metodológicas** que sean *científicamente sólidas y convincentes*, que justifiquen los **potenciales riesgos** atribuidos a la no administración de la mejor alternativa posible, la nueva versión es menos exigente respecto a la valoración riesgo/beneficio de la intervención experimental:

- La versión previa exigía que *la nueva intervención no implicara un riesgo, efectos adversos graves o daño irreversible para los pacientes que reciben el placebo o ningún tratamiento*. En cambio, la nueva versión exige que *no correrán **riesgos adicionales** de daño grave o irreversible como consecuencia de no recibir la mejor intervención probada*.

Además, se incluye la referencia a la utilización de una **intervención menos eficaz que la mejor probada**.

En el análisis de este principio, es necesario recordar que en los 50 años de vigencia de la Declaración, la metodología de la investigación clínica ha presentado grandes cambios, de manera que el ensayo clínico controlado se ha erigido en la herramienta fundamental para la validación de las prácticas clínicas. La administración de placebo en los ensayos clínicos ha sido objeto de controversia durante muchos años, a pesar de lo cual ha sido, y sigue siendo, utilizado en multitud de ensayos.

Haciendo un repaso de los diferentes documentos, la revisión aprobada en la 52ª Asamblea General, Edimburgo, Escocia, octubre 2000, generó muchas críticas por la exigencia establecida por el principio 29:

*29. Los posibles beneficios, riesgos, costos y eficacia de todo procedimiento nuevo deben ser evaluados mediante su comparación con los mejores métodos preventivos, diagnósticos y*

*terapéuticos existentes. Ello no excluye que pueda usarse un placebo, o ningún tratamiento, en estudios para los que no hay procedimientos preventivos, diagnósticos o terapéuticos probados*

A raíz de esta publicación, desde Estados Unidos se expresaron fuertes críticas contra la redacción de este punto de la Declaración, que surgieron tanto de científicos, como de bioeticistas, e incluso de las propias Agencias Reguladoras. Por ello, en octubre del 2001 se emitió una aclaración posterior de la posición de la Asociación Médica Mundial sobre el uso de placebo en estudios controlados, mediante la cual establecía que *un estudio controlado que use placebos puede ser éticamente aceptable, aun si está disponible una terapia aprobada, bajo las siguientes circunstancias:*

- i. Cuando existan razones metodológicas correctas que hagan que su uso sea necesario para determinar la eficacia o seguridad de un método profiláctico, diagnóstico o terapéutico; o*
- ii. Cuando un método profiláctico diagnóstico o terapéutico se investigue por una situación menor, y los pacientes que reciben placebo no estén sujetos a algún riesgo adicional o a un daño serio o irreversible*

El hecho de permitir comparaciones frente a placebo cuando existen intervenciones previas probadas y eficaces genera polémica en la comunidad científica. Debemos recordar que son varios los motivos que determinan el uso del placebo, como resolver dudas acerca de la eficacia del tratamiento alternativo. Además, en ocasiones, las agencias reguladoras, por razones metodológicas, exigen la comparación de nuevos fármacos con placebo en determinadas patologías en las que pueden existir alternativas de eficacia probada. El uso de placebo no plantea problemas éticos si ello no supone un riesgo adicional para el paciente, si no se esperan consecuencias adversas graves, si se añade a la terapia estándar o si se usa durante un período de tiempo limitado. Sin embargo, debe evitarse el abuso en su utilización, especialmente cuando su justificación radica en razones económicas, ya que en ocasiones la industria farmacéutica promueve ensayos de superioridad comparados con placebo, abaratando la realización del estudio porque requiere menos pacientes para demostrar el efecto.

El punto éticamente cuestionable radica en la posibilidad de privar al grupo control de la mejor opción posible, y en este sentido, la Declaración de Helsinki debería ofrecer las garantías suficientes para preservar los derechos de cualquier participante en la investigación. Por ello, si bien es admisible que en situaciones concretas se use placebo a pesar de tener alternativas disponibles, hay que valorar cuidadosamente cada situación teniendo en cuenta, entre otros factores, la patología o proceso, la gravedad o la duración del tratamiento.

El uso de placebo debe valorarse con especial precaución en los países del Tercer Mundo, escenario en el que los potenciales participantes en la investigación pueden encontrarse en condiciones de máxima vulnerabilidad. En estos casos, podría incluso plantearse si ofrecer un tratamiento de eficacia probada, aunque menos eficaz que la mejor alternativa, permitiría suministrar un claro beneficio terapéutico a aquellas poblaciones que de otro modo no recibirían tratamiento alguno, tal como se recoge en las Pautas éticas internacionales para la investigación biomédica en seres humanos del CIOMS<sup>1</sup>,

---

<sup>1</sup> Pautas éticas internacionales para la investigación biomédica en seres humanos, preparadas por el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) en colaboración con la Organización Mundial de la Salud. Ginebra 2002

## Investigación en población vulnerable

La versión aprobada por la 59ª Asamblea General en Seúl, Corea en octubre 2008 establecía que *algunas poblaciones sometidas a la investigación son particularmente vulnerables y necesitan protección especial, incluyendo los que no pueden otorgar o rechazar el consentimiento por sí mismos y los que pueden ser vulnerables a coerción o influencia indebida*. Además, establecía que *la investigación médica en una población o comunidad con **desventajas o vulnerable** sólo se justificaba 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, puede beneficiarse de sus resultados*.

Si bien es cierto que la actualización de Fortaleza reclama una **protección específica** en esta población, de manera que la investigación únicamente se justifica si no puede realizarse en un grupo no vulnerable, **se modifica la definición de vulnerable**. La nueva declaración no incluye como vulnerable a los que no pueden otorgar o rechazar el consentimiento por sí mismos y a los que pueden ser vulnerables a coerción o influencia indebida, sino que define población vulnerable como aquellos que pueden tener **más posibilidades de sufrir abusos o daño adicional**.

Además, la nueva versión es menos garantista hacia esta población, al eliminarse la exigencia de que existan posibilidades razonables de que la población o comunidad sobre la que se realiza la investigación pueda beneficiarse de sus resultados. Sin embargo, la nueva versión de la declaración sí contempla que este grupo pueda beneficiarse de los resultados derivados de la investigación.

La declaración debería definir claramente qué población es vulnerable a una potencial explotación y exigir que reciban un nivel adecuado de beneficios por su participación en la investigación. Sería deseable que en futuras modificaciones se garantice la protección de la población vulnerable por razones de limitación de acceso a prestaciones sanitarias. En este sentido, debería plantearse si es admisible la experimentación en seres humanos en países pobres en condiciones que no serían de igualdad respecto a países desarrollados y en tal caso, si serían necesarias unas garantías adicionales para permitir este tipo de investigación.

## CONCLUSIÓN

Aunque es cierto que la última actualización de la Declaración de Helsinki incluye varios principios que inciden en una mayor protección de los sujetos que participan en la investigación, representando una mejoría significativa sobre versiones previas, todavía contiene principios que requieren clarificación y una mayor exigencia de protección de los derechos, seguridad y bienestar de los participantes en la investigación. Una guía de principios éticos universales, debe garantizar una investigación biomédica con las máximas garantías de respeto a los derechos, seguridad y bienestar de los sujetos participantes, sobre todo en grupos especialmente vulnerables.

## ANEXO. TABLAS COMPARADAS DE LA ÚLTIMA VERSIÓN CON LA APROBADA EN SEÚL EN 2008

(Se marcan algunos cambios relevantes subrayando lo añadido y tachando lo eliminado)

### Principios generales

Versión de Seúl 2008

3. El deber del médico es promover y velar por la salud de los pacientes, incluidos los que participan en investigación médica.

6. En investigación médica en seres humanos, el bienestar de la persona que participa en la investigación debe tener siempre primacía sobre todos los otros intereses.

Versión de Fortaleza 2013

4. El deber del médico es promover y velar por la salud, bienestar y derechos de los pacientes, incluidos los que participan en investigación médica

8. Aunque el objetivo principal de la investigación médica es generar nuevos conocimientos, este objetivo nunca debe tener primacía sobre los derechos y los intereses de la persona que participa en la investigación.

### Riesgos, Costos y Beneficios

Versión de Fortaleza 2013

Se deben implementar medidas para reducir al mínimo los riesgos. Los riesgos deben ser monitoreados, evaluados y documentados continuamente por el investigador

### Privacidad y confidencialidad

Versión de Seúl 2008

23. Deben tomarse toda clase de precauciones para resguardar la intimidad de la persona que participa en la investigación y la confidencialidad de su información personal y para reducir al mínimo las consecuencias de la investigación sobre su integridad física, mental y social.

Versión de Fortaleza 2013

24. Deben tomarse toda clase de precauciones para resguardar la intimidad de la persona que participa en la investigación y la confidencialidad de su información personal ~~y para reducir al mínimo las consecuencias de la investigación sobre su integridad física, mental y social.~~

### Comités de ética de investigación

Versión de Fortaleza 2013

Este comité debe ser transparente en su funcionamiento, y debe estar debidamente calificado

Después que termine el estudio, los investigadores deben presentar un informe final al comité con un resumen de los resultados y conclusiones del estudio.

### Requisitos científicos y protocolos de investigación

Versión de Fortaleza 2013

El proyecto y el método de todo estudio en seres humanos deben describirse claramente y ser justificados

en un protocolo de investigación.

### **Grupos y personas vulnerables**

Versión de Seúl 2008	Versión de Fortaleza 2013
<p>9. Algunas poblaciones sometidas a la investigación son particularmente vulnerables y necesitan protección especial. Estas incluyen a los que no pueden otorgar o rechazar el consentimiento por sí mismos y a los que pueden ser vulnerables a coerción o influencia indebida.</p>	<p>19. Algunos grupos y personas sometidas a la investigación son particularmente vulnerables y pueden tener más posibilidades de sufrir abusos o daño adicional.</p>
<p>17. 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.</p>	<p>20. La investigación médica en un grupo vulnerable sólo se justifica si la investigación responde a las necesidades o prioridades de salud de este grupo y <u>la investigación no puede realizarse en un grupo no vulnerable</u>. Además, este grupo podrá beneficiarse de los conocimientos, prácticas o intervenciones derivadas de la investigación.</p>

### **Consentimiento informado**

Versión de Seúl 2008	Versión de Fortaleza 2013
<p>33. Al final de la investigación, todos los pacientes que participan en el estudio tienen derecho a ser informados sobre sus resultados y compartir cualquier beneficio, por ejemplo, acceso a intervenciones identificadas como beneficiosas en el estudio o a otra atención apropiada o beneficios.</p>	<p>26. Todas las personas que participan en la investigación médica deben tener la opción de ser informadas sobre los resultados generales del estudio <del>y compartir cualquier beneficio, por ejemplo, acceso a intervenciones identificadas como beneficiosas en el estudio o a otra atención apropiada o beneficios.</del></p>
<p>25. Para la investigación médica en que se utilice material o datos humanos identificables, el médico debe pedir normalmente el consentimiento para la recolección, análisis, almacenamiento y reutilización. Podrá haber situaciones en las que será imposible o impracticable obtener el consentimiento para dicha investigación o podría ser una amenaza para su validez.</p>	<p>32. Para la investigación médica en que se utilice material o datos humanos identificables, <u>como la investigación sobre material o datos contenidos en biobancos o depósitos similares</u>, el médico debe pedir <del>normalmente</del> el consentimiento informado para la recolección, <del>análisis</del> almacenamiento y reutilización. Podrá haber situaciones <u>excepcionales</u> en las que será imposible o impracticable obtener el consentimiento para dicha investigación e <del>podría ser una amenaza para su validez.</del></p>

## Uso del placebo

### Versión de Seúl 2008

32. Los posibles beneficios, riesgos, costos y eficacia de toda intervención nueva deben ser evaluados mediante su comparación con la mejor intervención probada existente, excepto en las siguientes circunstancias:

- El uso de un placebo, o ningún tratamiento, es aceptable en estudios para los que no hay una intervención probada existente.
- Cuando por razones metodológicas, científicas y apremiantes, el uso de un placebo es necesario para determinar la eficacia y la seguridad de una intervención que no implique un riesgo, efectos adversos graves o daño irreversible para los pacientes que reciben el placebo o ningún tratamiento.

### Versión de Fortaleza 2013

33. Los posibles beneficios, riesgos, costos y eficacia de toda intervención nueva deben ser evaluados mediante su comparación con las mejores intervenciones probadas, excepto en las siguientes circunstancias:

- Cuando no existe una intervención probada, el uso de un placebo, o ninguna intervención, es aceptable; o
- cuando por razones metodológicas científicamente sólidas y convincentes, sea necesario para determinar la eficacia y la seguridad de una intervención el uso de cualquier intervención menos eficaz que la mejor probada, el uso del placebo o ninguna intervención ~~que no implique un riesgo, efectos adversos graves o daño irreversible para los pacientes que reciben el placebo o ningún tratamiento.~~

Los pacientes que reciben cualquier intervención menos eficaz que la mejor probada, el placebo o ninguna intervención, no correrán riesgos adicionales de daño grave o irreversible como consecuencia de no recibir la mejor intervención probada.

## Estipulaciones post ensayo

Versión de Seúl 2008	Versión de Fortaleza 2013
14. El protocolo debe describir los arreglos para el acceso después del ensayo a intervenciones identificadas como beneficiosas en el estudio o el acceso a otra atención o beneficios apropiadas	22. En los ensayos clínicos, el protocolo también debe describir los arreglos apropiados para las estipulaciones después del ensayo.
33. Al final de la investigación, todos los pacientes que participan en el estudio tienen derecho a ser informados sobre sus resultados y compartir cualquier beneficio, por ejemplo, acceso a intervenciones identificadas como beneficiosas en el estudio o a otra atención apropiada o beneficios	<u>34. Antes del ensayo clínico, los auspiciadores, investigadores y los gobiernos de los países anfitriones deben prever el acceso post ensayo a todos los participantes que todavía necesitan una intervención que ha sido identificada como beneficiosa en el ensayo. Esta información también se debe proporcionar a los participantes durante el proceso del consentimiento informado.</u>



### **Inscripción y publicación de la investigación y difusión de resultados**

Versión de Seúl 2008	Versión de Fortaleza 2013
19. Todo ensayo clínico debe ser inscrito en una base de datos disponible al público antes de aceptar a la primera persona.	35. Todo <del>ensayo clínico</del> <u>estudio de investigación con seres humanos</u> debe ser inscrito en una base de datos disponible al público antes de aceptar a la primera persona.

### **Intervenciones no probadas en la práctica clínica**

Versión de Seúl 2008	Versión de Fortaleza 2013
35. Cuando en la atención de un enfermo las intervenciones probadas han resultado ineficaces o no existen, el médico, después de pedir consejo de experto, con el consentimiento informado del paciente o de un representante legal autorizado, puede permitirse usar intervenciones no comprobadas, si, a su juicio, ello da alguna esperanza de salvar la vida, restituir la salud o aliviar el sufrimiento. Siempre que sea posible, tales intervenciones deben ser investigadas a fin de evaluar su seguridad y eficacia.	37. Cuando en la atención de un enfermo las intervenciones probadas no existen u otras intervenciones conocidas han resultado ineficaces, el médico, después de pedir consejo de experto, con el consentimiento informado del paciente o de un representante legal autorizado, puede permitirse usar intervenciones no comprobadas, si, a su juicio, ello da alguna esperanza de salvar la vida, restituir la salud o aliviar el sufrimiento. <del>Siempre que sea posible</del> , tales intervenciones deben ser investigadas a fin de evaluar su seguridad y eficacia.