

COLABORACIÓN ESPECIAL**LA DECLARACIÓN DE HELSINKI VI: UNA REVISIÓN NECESARIA, PERO ¿SUFICIENTE?****Francisco J. de Abajo**

Agencia Española del Medicamento. Ministerio de Sanidad y Consumo.

RESUMEN

La quinta modificación de la Declaración de Helsinki (Edimburgo, 2000) ha supuesto un cambio fundamental en la historia de este documento, tras años de debate dentro y fuera de la Asociación Médica Mundial. La Declaración se adoptó en el año 1964 en un intento de demostrar la capacidad autorreguladora de los médicos en el control ético de la investigación con seres humanos. Diversos hechos desgraciados, como el estudio de la sífilis de Tuskegee, confirmaron que dicha autorregulación no era suficiente y que se hacía necesaria una regulación externa, un control público. Paradójicamente, esto no supuso un menoscabo de la importancia de la Declaración, en la medida en que muchas legislaciones la incorporaron como una referencia en su articulado, dotándola, por tanto, de carácter legal. Pero una nueva paradoja se vino a sumar a la anterior: a pesar de su importancia formal, la Declaración había tenido más bien un escaso impacto en el mundo real, si se juzga por el número nada despreciable de ensayos clínicos que la incumplían. Esto se debía fundamentalmente a que la Declaración de Helsinki se basaba en una lógica de la investigación clínica arcaica, a espaldas de todo el desarrollo metodológico moderno. La revisión parecía, pues, inaplazable. En el presente trabajo se analizan estas contradicciones de la Declaración y se evalúa si la revisión de Edimburgo ha permitido superarlas y en qué medida.

Palabras clave: Bioética. Consentimiento Informado. Declaración de Helsinki.

ABSTRACT

With the fifth amendment of the Declaration of Helsinki (Edinburg, 2000), the World Medical Association took a fundamental step forward in the history of the document, after years of internal and external debate. The Declaration was firstly adopted in 1964 as a clear intent to show that the medical profession could manage the ethical control of medical research with human beings. However, several disgraced episodes, like the Tuskegee Syphilis study, showed the insufficiency of such a system. An external control in the form of legal regulation was then proposed. Paradoxically, the importance of the Declaration did not decrease because many national regulations included it as a reference, actually providing it a legal status. But, though formally important, the Declaration hardly had an impact on real-world terms, because it assumed an old-fashion logic of clinical research failing to incorporate the modern methodological developments. The amendment could not be put off longer. In the present paper, I analyse the main shortcomings of the Declaration before the 2000 amendment and to what extent the fifth revision has corrected them.

Key words: Bioethics. Helsinki Declaration. Informed Consent.

INTRODUCCIÓN

El día 3 de octubre de 2000, en Edimburgo, Escocia, la Asociación Médica Mundial aprobó en su 52.^a Asamblea General la quinta revisión de la *Declaración de Helsinki*¹.

Correspondencia:
Francisco J. De Abajo
División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia
Agencia Española del Medicamento
Ctra. Majadahonda a Pozuelo, km. 2
28220 Majadahonda, Madrid
Correo electrónico: fabajo@agedmed.es

Con ella se afrontaba el cambio más relevante de este documento a lo largo de su historia, en un intento de aproximar los postulados éticos a la nueva realidad de la medicina y de la investigación médica. Había sido una revisión largamente reclamada y preñada de controversia. Los partidarios de un cambio sustantivo alegaban la pérdida de credibilidad de la Declaración entre los investigadores, forzados a vulnerarla de un modo rutinario^{2,3}. Los defensores de no modificarla más que en lo accidental, expresaban su temor a que los cambios condujeran a

una relajación del compromiso moral del investigador para con los sujetos de investigación y se produjera una rendición del mismo a la ley del mercado: la eficiencia^{4,5}. En el fondo de la polémica, la globalización de la investigación clínica, y como caso de estudio los ensayos clínicos de regímenes cortos de zidovudina comparados con placebo para la prevención de la transmisión vertical madre-hijo del VIH en el tercer mundo^{6,7}. El objetivo del presente trabajo es realizar una valoración crítica de la Declaración tratando de responder a las siguientes dos preguntas: 1) ¿era necesaria la revisión?, y 2) ¿ha sido suficiente?

La Declaración de Helsinki hasta el año 2000

La Declaración de Helsinki se adoptó por primera vez en el año 1964. Con ella, la profesión médica trataba de demostrar que era posible la autorregulación en el control ético de la investigación con seres humanos. El *Código de Nuremberg* (1947), redactado para juzgar a los médicos que participaron en los atroces experimentos nazis, quedaba ya muy lejos. Aunque nunca los médicos lo sintieron cercano⁸. Era un código en buena medida ajeno a la profesión, elaborado «sólo» para juzgar criminales. Es frecuente leer que la *Declaración de Helsinki* tomó como base dicho Código. Pero el enfoque fue radicalmente distinto. El Código centraba su atención en los derechos del sujeto de investigación y afirmaba su consentimiento como «absolutamente esencial», en tanto que la Declaración de Helsinki de 1964 fundaba los postulados éticos en la integridad moral y responsabilidad del médico. El auténtico precedente de la Declaración es el documento titulado «*Principles for those in Research and Experimentation*» aprobado por la 8.^a Asamblea General en Roma en el año 1954. Después hubo un borrador en 1962 y, urgidos por diversas denuncias de experimentos no éticos, se adoptó el documento definitivo en 1964 en la 18.^a Asamblea General celebrada en Helsinki.

Pero la Declaración *per se* iba a ser poco influyente. En 1966, Henry Beecher, profesor de Anestesia en Harvard, publicaba en el *New England Journal of Medicine*, un artículo en el que describía 22 experimentos en seres humanos en los que no se respetaron normas éticas básicas, como la del consentimiento informado de los sujetos de investigación⁹. Previamente, aunque con mucho menos éxito, Pappworth⁹ había hecho una denuncia similar en el Reino Unido, y popularizó un término que se utilizaría mucho en medios periodísticos: los «cobayas humanos». Es en estos años cuando comienza a proponerse la necesidad de la revisión por comités independientes, algo que la primera Declaración ni siquiera atisbó. El *Public Health Service* estadounidense promulga en 1966 unas directrices exigiendo el consentimiento y la revisión externa, directrices que se revisarían en 1969 y 1971. En 1974, tras los escándalos sucesivos de los estudios de hepatitis de Willowbrook y, en especial, el estudio de la sífilis de Tuskegee, se elevarían ambos elementos a rango a ley¹¹. La autorregulación de los médicos a que aspiraba la Declaración se da por fracasada y la investigación biomédica con seres humanos entra en una nueva dimensión: el control público. En el mismo año se crea la *National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research*¹¹, que redactaría el decisivo *Informe Belmont* (1978), dando origen a la moderna teoría ética de la investigación clínica¹². En España la regulación comienza en el año 1978 cuando se promulga el Real Decreto de Ensayos Clínicos, desarrollado después por Orden Ministerial en 1982. Ambas quedarían derogados por la Ley del Medicamento de 1990, desarrollada después por el Real Decreto 561/1993.

La Declaración de Helsinki se elaboró para evitar que el control ético de la investigación saliera del ámbito de la profesión médica. No lo consiguió. Pero a partir de su segunda revisión en Tokio (1975), en la que se incluyeron cambios notables, como la valoración por comités independientes, se

convirtió en una referencia ética en la práctica, a medida que fue incorporada a las legislaciones nacionales. Después sería enmendada de nuevo en Venecia (1983), Hong Kong (1989) y Somerset West (1996), pero los cambios fueron poco relevantes (básicamente: el consentimiento de los menores de edad (principio I.11, 1983); la independencia de los comités y su conformidad con las leyes nacionales (I.2, 1989), y la alusión al uso de placebo cuando no hay método terapéutico o diagnóstico probado (II.3, 1996)¹³.

A lo largo del período de vigencia de la Declaración, la metodología de la investigación clínica sufre un cambio espectacular y el ensayo clínico controlado se erige como la herramienta fundamental para la validación de las prácticas clínicas. La Declaración no anticipó este cambio en su concepción, y tampoco supo verlo en las revisiones posteriores. De ahí que permaneciera ajena al concepto moderno de que la investigación clínica es una actividad primariamente *cognoscitiva*, y no una actividad *beneficente* (calidad propia de la práctica clínica). Esta consideración hacía necesaria una justificación diferente de la investigación clínica a la que tradicionalmente se había dado, basada en el principio de beneficencia¹⁴. El *Informe Belmont* fue muy claro en esta distinción. La legitimación ética y social de la investigación biomédica en seres humanos debería venir dada por el hecho de que la moderna práctica clínica, para que pudiera considerarse correcta, debía basarse en datos objetivos, en pruebas científicas y no, o mejor, no tanto ni primariamente, en opiniones y experiencias personales. En la existencia de pruebas científicas se distinguirían las prácticas *validadas* de aquellas *no validadas* o simplemente empíricas. Y el procedimiento de validación de prácticas sería, precisamente, la investigación clínica. Luego la investigación clínica se justificaba en la medida en que era una condición de posibilidad de una práctica clínica correcta y, por tanto, ética. Después, la investigación deberá tener su propia validación ética, esto es, cumplir aquellos principios y normas que respeten

más al ser humano. Pero antes que justificación ética, la investigación clínica debía tener una justificación lógica. Sin esta última no era posible aquella. No incorporar este cambio lógico ha sido el principal defecto de la Declaración desde su concepción. Entendible tal vez en 1964, pero inadmisiblemente en los albores del siglo XXI. Por ello era imprescindible su revisión. Y no solamente por razones formales que evitaran su anacronismo (la investigación que se destila de los principios de la Declaración es la propia del siglo XIX en la que los médicos ensayaban empíricamente la estrategia del ensayo y error). También, y sobre todo, porque en la medida que el cumplimiento de la Declaración se había incorporado a las legislaciones nacionales de investigación clínica (véase nuestra Ley del Medicamento, artículo 60, punto 2), el incumplimiento de la Declaración podría ser considerado como ilegal. Y muchos ensayos clínicos incumplían la Declaración, porque la Declaración se había hecho a sus espaldas.

¿Qué aspectos eran los más cuestionables de la Declaración y precisaban una revisión?:

1) *La distinción entre Investigación Terapéutica o Clínica e Investigación No-Terapéutica o No-Clínica*. Esta distinción se hace ya en la introducción de la primera Declaración y condiciona la estructura de todo el documento en sus posteriores versiones. El concepto subyacente es considerar que hay una investigación que puede beneficiar directamente al sujeto de investigación y otra que sólo aporta conocimiento científico. La falta de lógica de esta distinción es abrumadora como se ha señalado anteriormente. Póngase el ejemplo del ensayo clínico CAST¹⁵. En él se demostró que los pacientes que han sufrido un infarto recientemente tratados con los antiarrítmicos encainida o flecainida presentaban una mortalidad más elevada que los asignados al grupo placebo, razón por la cual se interrumpió prematuramente el estudio. La hipótesis de trabajo era justamente la contra-

ria, por eso fue un ensayo que costó mucho empezar. Se aludían razones éticas para considerar que a los pacientes tratados con placebo se les privaba de un tratamiento eficaz, adoptado empíricamente en la práctica aunque nunca se hubiera validado. Al final del ensayo los presuntamente perjudicados fueron los más beneficiados. ¿Fue terapéutico este ensayo? Al principio se diría que *no* lo era para el grupo placebo. Al final se diría que tampoco lo fue para el grupo experimental. Llegaríamos, pues, al absurdo de considerar que este ensayo fue una «investigación no-clínica». El análisis lógico lo que sugiere es que *no hay ninguna investigación que sea (primariamente) terapéutica*. La investigación se hace para obtener un conocimiento generalizable y no primariamente para beneficiar al sujeto de investigación. Esto no quita para que todos o parte de los sujetos que han participado en un ensayo clínico resulten secundariamente beneficiados (aunque como dijo Louis Lasagna, a veces sólo los del grupo placebo son los afortunados²). Podríamos resumir diciendo que si es investigación no es terapéutica (insistimos: primariamente), si es terapéutica no es investigación. A lo que alude la Declaración en el punto II.1 (*En el tratamiento de una persona enferma el médico debe sentirse libre para usar una nueva medida diagnóstica y terapéutica, si a su juicio ofrece una esperanza de salvar la vida, re-establecer la salud o aliviar el sufrimiento*), no se puede considerar propiamente como investigación sino como «tratamiento compasivo», un tipo excepcional de práctica clínica realizada con tratamientos experimentales, o sea, no validados y no autorizados para su uso generalizado. Este es el origen de la confusión, que hunde sus raíces en los tiempos en los que investigación era un sinónimo del método empírico del ensayo y error.

Lo anteriormente dicho no entra en contradicción con la necesaria evaluación de la relación beneficio-riesgo para todos los grupos de tratamiento que intervienen en un ensayo. Cuando el beneficio potencial supera los riesgos en todos los grupos es cuando

mejor se justifica la investigación desde un punto de vista ético. Pero no excluye que otras situaciones también puedan tener justificación.

2) *La proposición II.3 sobre el mejor método confirmado o probado*. Se afirma que en todo estudio clínico cada paciente—incluido los de un eventual grupo control— debe estar seguro de que recibe el mejor método diagnóstico o terapéutico confirmado, lo que no excluiría —se añadió en 1996— el uso de placebo cuando no existe ningún procedimiento probado. Enunciada así, sin matices, esta proposición impediría no ya la investigación con placebo sino cualquier investigación posterior a la confirmación del primer procedimiento terapéutico, lo que hubiera impedido, como sugiere Levine, desarrollar los antihistamínicos H2 para el tratamiento de la úlcera péptica después de la belladona o la mayor parte de los antihipertensivos después de los bloqueantes ganglionares. Como resulta obvio, gracias al incumplimiento de la Declaración, o si se prefiere, a una interpretación libre de la misma, hoy día tenemos una amplia gama de medicamentos mejores en ambas áreas.

La evaluación ética del placebo requiere capítulo aparte y no puede abordarse someramente. Solo digamos que el tema es suficientemente complejo como para zanjarlo con esa escueta alusión tan categórica. Remitimos al lector interesado a algunas publicaciones (De Abajo y Gracia¹⁶; Levine¹⁷; García Alonso et al¹⁸).

Finalmente, cuando se afirma que los pacientes deben estar seguros que reciben el mejor procedimiento terapéutico confirmado, la Declaración no deja lugar a que se puedan introducir matices, de tal manera que hay quien interpreta que esta proposición sería aplicable a todos los ámbitos geográficos, culturales y económicos. Es decir, que la terapéutica que se considera estándar en Estados Unidos o en Europa, también lo debería ser para el África subsahariana. ¿Tiene esto sentido? Pues debe tenerlo porque es el ori-

gen de una de las polémicas más encendidas de la ética de la investigación de la última década. La Declaración de Helsinki, se dice, enuncia proposiciones éticas que deben tener carácter universal, por tanto aplicables en todo el mundo: si un ensayo no es ético en Massachusetts por esta razón, tampoco lo es en Etiopía. Los investigadores que dedican sus esfuerzos en los países en vías de desarrollo, sin embargo, se han rebelado contra estas interpretaciones. Consideran que el criterio de «mejor procedimiento terapéutico confirmado» debería sustituirse por el de «mejor procedimiento terapéutico alcanzable y sostenible»³. De otra manera, estaríamos condenando a estos países al subdesarrollo porque haría imposible la investigación que necesitan. A este tenor, conviene señalar que los principios éticos deben tener una pretensión de universalizabilidad; pero una cosa son los principios éticos y otra las proposiciones concretas que de ellos puedan derivarse. Estas proposiciones, como son los enunciados de la *Declaración de Helsinki*, sólo tienen sentido en un contexto socio-cultural e histórico. Tal vez se respeta más al ser humano que vive en Costa de Marfil si se realiza una investigación con procedimientos terapéuticos cuya disponibilidad se puede garantizar después, que si se lleva a cabo una investigación cuyos resultados sean inaplicables a la salud de su comunidad (por más que fuera el ensayo clínico preferible en la ciudad de Boston).

3) *La proposición III.2 sobre el voluntario sano o no relacionado con la enfermedad como requisito para investigación no-clínica.* De acuerdo con ella la investigación de la fisiopatología de una enfermedad sólo podría realizarse en voluntarios sanos o en enfermos que no tuvieran dicha enfermedad. Nadie entiende como pudo introducirse semejante disparate en la revisión de 1975 y, sobre todo, cómo sobrevivió a las tres revisiones posteriores.

4) *La proposición III.4 en la que se afirma que el interés de la ciencia y la sociedad nunca debería prevalecer sobre las conside-*

raciones relacionadas con el bienestar del sujeto. Interpretada de un modo estricto esta proposición es contradictoria con muchas prácticas hoy día asentadas en nuestra sociedad y haría muy difícil la justificación ética de los ensayos de fase I del desarrollo clínico de medicamentos. Además, si quien interpreta el bienestar del sujeto es el médico-investigador, estaría anulando la capacidad del propio sujeto de definir lo que sería su propio interés, que podría estar en línea con el de la sociedad en su afán de progreso y unas mejores condiciones de vida para las generaciones futuras, aunque ello le suponga renunciar a una parte de su bienestar. Para evitar malentendidos añadamos que este mismo argumento excluiría como ética la investigación objetivamente maleficiente o injusta, y aquella en la que de algún modo el sujeto no pudiera expresar y ejercer de forma libre, informada y voluntaria sus preferencias.

Estos eran, a nuestro modo de ver, los cuatro problemas más graves de la *Declaración de Helsinki*. Por ellos, muchos ensayos clínicos se situaron al margen de la legalidad vigente, y en pura coherencia, los *Comités Éticos de Investigación Clínica* (CEIC) y la *Agencia Española del Medicamento* deberían haberlos rechazado. Afortunadamente no fue así, en parte porque muy pocos profesionales —incluyendo a los miembros de los CEIC— han leído y comprendido la Declaración, y en parte porque los que lo han hecho la han desestimado como referencia ética. Lo que queda por analizar es si esta situación ha cambiado con la nueva revisión.

La revisión de Edimburgo de 2000

En el anexo que se acompaña, se presenta la Declaración de Helsinki VI. Para un mejor seguimiento y estudio, se han puesto en cursiva los cambios. El título se ha modificado. Ahora se prefiere el término «principios» al de «recomendaciones», aunque en nuestra opinión hablar de principios sea un exceso verbal, como hemos apuntado, y tal

vez habría sido más apropiado utilizar el término «normas».

La primera proposición es nueva y sirve para ampliar el ámbito de aplicación de la Declaración a la investigación que utiliza, no ya seres humanos, sino material de origen humano y aquella que utiliza registros de sujetos identificables, dando cierta cobertura a la investigación epidemiológica.

La distinción entre investigación terapéutica y no terapéutica desaparece de la Declaración, lo que hace modificar, por tanto, la estructura del documento. Así, nos encontramos con 32 proposiciones divididas en tres partes: la Introducción (9 proposiciones), los Principios básicos aplicables para toda investigación médica (18 proposiciones) y los Principios adicionales aplicables cuando la investigación médica se combina con la atención médica (5 proposiciones). Esta última parte es el vestigio que queda de las versiones anteriores sobre la pretendida existencia de una «investigación benéfica», aunque en sus proposiciones se observa una clara evolución. Se sigue haciendo referencia al uso compasivo de tratamientos experimentales (prop. 32), pero se añade que «siempre que sea posible, tales medidas deben ser investigadas a fin de evaluar su seguridad y eficacia», negando implícitamente que se esté haciendo investigación cuando se utilizan tratamientos compasivos a título individual.

En la proposición octava se hace una referencia formal a la especial protección de los grupos vulnerables y en la novena se hace una afirmación contundente cuando deslegitima cualquier norma jurídica nacional que reduzca o elimine las garantías que se dan en la Declaración, lo cual bien valdría un análisis jurídico.

Novedades dignas de mención son también las que hacen referencia a las tareas de los comités (prop. 13): los acontecimientos adversos graves, la información sobre la financiación, patrocinadores, conflictos de in-

terés e incentivos para los sujetos y el seguimiento del ensayo. Atribuciones que no son nuevas para nuestros CEIC pero que han puesto en la picota el propio proceso de control de los comités: para qué sirven tantas atribuciones si los comités carecen de recursos para afrontarlas con solvencia¹⁹, afirmación que a buen seguro harían suya muchos miembros de CEIC en España.

La Declaración da cobertura a la investigación en voluntarios sanos (prop. 16 y 18), establece como criterio de interrupción del estudio la obtención de pruebas concluyentes de beneficio (prop. 17), y amplía y detalla las protecciones que deben tener los incapaces (prop. 23 a 26), instituyendo la figura del asentimiento, así como las condiciones en las que se puede comenzar una investigación sin consentimiento informado del sujeto o del representante, como en las situaciones de urgencia: la incompetencia es una característica necesaria de la población investigada, se dan las razones en el protocolo y se obtiene el consentimiento del sujeto o del representante en cuanto sea posible. Finalmente, se afirma el deber de publicar o poner a disposición pública los resultados negativos de los estudios (prop. 27). Previamente, en la proposición 16, se establece que el diseño de los estudios debe estar disponible para el público. Esta norma es una novedad interesante pero difícil de interpretar y aplicar: ¿indica tal vez que el protocolo debe ser de disposición pública? Si no todo él, tal vez los promotores deberían diferenciar qué parte del protocolo se podría hacer pública. Veremos cómo se traslada a la práctica esta propuesta, o si, simplemente, pasa desapercibida y nadie reclama la disponibilidad pública del protocolo.

Mención aparte merecen las proposiciones 19 y 20 que, sin decirlo expresamente, afectan de modo especial a la investigación realizada en países en desarrollo. En la 19 se afirma que sólo se justifica la investigación si la población que interviene se beneficia de los resultados de la investigación. Aquí parece que la Declaración se decantaría del lado de

los partidarios de tener en cuenta el contexto del país en la polémica de la prevención vertical del Sida que antes comentábamos, aunque la lectura de la proposición 29 nos llevara aparentemente a la conclusión contraria. La propuesta 20 es también llamativa. En ella se afirma que todos los participantes deben ser «voluntarios e informados», algo obvio en nuestro entorno cultural pero no tanto en otros. Se entiende que incluso en aquellas comunidades donde el consentimiento individual sea una costumbre ajena a sus comportamientos, la participación ha de ser voluntariamente elegida por el individuo en cuestión (no por el líder del clan, o por su marido en caso de ser mujer), y tras una información apropiada, lo cual puede ser perfectamente asumible por todos. Otra cosa es que se impusiera el «procedimiento» del consentimiento informado tal como se realiza en occidente. En la proposición 22 se introduce como excepción la posibilidad de no recoger el consentimiento por escrito, si esto se documenta y se atestigua adecuadamente.

La nueva revisión suprime la primera parte de la antigua norma II.3, origen de tanta polémica, aunque sigue negando en la proposición 29 justificación ética a los ensayos clínicos con placebo cuando hay una terapia probada, aparentemente sin excepción alguna. Las consideraciones sobre el daño potencial derivado por la privación de un tratamiento supuestamente eficaz (hay ensayos donde este daño es mínimo o nulo, o se puede reducir al mínimo mediante la introducción de medidas como el tratamiento de rescate), la variabilidad biológica en la respuesta (tómese como ejemplos la depresión o los trastornos de la motilidad intestinal), o la eficiencia del ensayo (lo que conllevaría un mayor tamaño muestral) no condicionan la valoración ética. En esto no se ha avanzado un milímetro. También es cuestionable si a esta norma le cabría la matización «geo-política» de la propuesta 19 en caso de los ensayos clínicos controlados con placebo de regímenes cortos de zidovudina para la prevención de la transmisión vertical de VIH.

La norma 30 afirma que a los sujetos de estudio se les debe asegurar que al final de la investigación contarán con los mejores procedimientos identificados por el estudio (en la versión inglesa se dice: «every patient...should be assured of access to the best...»). Con ella se trata de proteger a las poblaciones desfavorecidas y por ello vulnerables, en especial de los países en vías de desarrollo, para evitar que se les utilice para investigaciones de cuyos resultados no puedan beneficiarse. No obstante, la norma queda un tanto vacía si no se atribuye a nadie en concreto la responsabilidad de hacer estos medicamentos accesibles. Tampoco se define el concepto de accesibilidad: ¿habrá que exigirle al promotor que provea de medicamentos una vez terminada la investigación a los sujetos del estudio? ¿de por vida, o sólo hasta que se comercialice?, ¿y una vez comercializado? Interrogantes que se habrán de resolver en cada caso.

Finalmente, subsiste en la nueva versión la primacía del bienestar de los sujetos (en las versiones previas se hablaba en el punto I.5 de los «intereses del sujeto») sobre los intereses de la ciencia y la sociedad, según se declara en el punto 5.

CONCLUSIONES

La quinta revisión de la **Declaración de Helsinki** ha mejorado y actualizado de forma sustantiva el documento. En particular, contemos en su haber: 1) la incorporación de la nueva lógica de la investigación clínica poniendo fin a una pretendida investigación beneficente o terapéutica; 2) la resolución del problema de la investigación de nuevos productos una vez validado el primero; 3) la eliminación de la grotesca norma que impedía la investigación fisiopatológica; 4) el énfasis dado a la protección especial de las poblaciones o grupos vulnerables; 5) la definición de las condiciones para justificar una excepción al consentimiento informado; 6) las nuevas tareas asignadas a los comités; y 7) la apuesta por la transpa-

rencia. En su debe, se ha de señalar todavía: 1) la rigidez en torno a los ensayos clínicos controlados con placebo; y 2) la persistencia del discurso de tono paternalista en torno a la primacía del bienestar del individuo (interpretado por el médico, naturalmente) sobre los intereses de la sociedad, sin dar oportunidad al individuo de manifestar su parecer. Necesaria, pues, la revisión, pero todavía insuficiente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. http://www.wma.net/s/policy/17-c_s.html
2. Lasagna L. The Helsinki Declaration: timeless guide or irrelevant anachronism? *J Clin Psychopharmacol* 1995; 15: 96-98.
3. Levine RJ. The need to revise the Declaration of Helsinki. *N Engl J Med* 1999; 341: 531-534.
4. Brennan T. Proposed revisions to the Declaration of Helsinki- will they weaken the ethical principles underlying human research. *N Engl J Med* 1999; 341: 527-531
5. Rothman KJ, Michels KB, Baum M. For and against: Declaration of Helsinki should be strengthened. *BMJ* 2000; 321: 442-445.
6. Lurie P, Wolfe SM. Unethical trials of interventions to reduce perinatal transmission of the human immunodeficiency virus in developing countries. *N Engl J Med* 1997; 337:853-856.
7. Varmus H, Satcher D. Ethical complexities of conducting research in developing countries. *N Engl J Med* 1997; 337:1003-1005.
8. Rothman DJ. Ethics and human experimentation. Henry Beecher revisited. *N Engl J Med* 1987; 317: 1195-1199
9. Beecher H. Ethics and clinical research. *N Engl J Med*. 1966; 274: 1355-1360.
10. Pappworth MH. «Human guinea pigs»- a history. *BMJ* 1990; 301: 1456-1460.
11. Levine RJ. *Ethics and Regulation of Clinical Research*, 2nd ed, Urban & Schwarzenberg, Baltimore-Munich, 1986.
12. The National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research. *The Belmont Report. Ethical principles and Guidelines for the Protection of Human Subjects of Research*. PRR Reports, April 18, 1979.
13. World Medical Association Declaration of Helsinki - Recommendations guiding physicians in biomedical research involving human subjects. *JAMA* 1997; 277: 925-926.
14. Gracia D. *Investigación clínica (Cap. 4)*. En: *Profesión médica, investigación y justicia sanitaria*. Bogotá: El Búho, 1998.
15. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) Investigators. Preliminary report: effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1989; 321: 406-412.
16. De Abajo FJ, Gracia D. *Ética del placebo en investigación clínica*. *Investigación y Ciencia*. 1997 (254): 90-99.
17. Levine RJ. The use of placebos in randomized clinical trials. *IRB: Rev Human Subjects Res* 1985; 7 (2): 1-4.
18. García Alonso FG, Guallar E, Bakke OM, Carné X. El placebo en los ensayos clínicos con medicamentos. *Med Clin (Barc)* 1997; 109: 797-801.
19. Editorial. A fifth amendment for the Declaration of Helsinki. *Lancet* 2000, 356: 1123.

ANEXO

El texto que se ofrece es la versión en español que publica la propia Asociación Médica Mundial y que puede obtenerse de su página de internet www.wma.net. En cursiva se ofrecen los cambios que el autor ha detectado respecto a la revisión de 1996, siendo de su exclusiva responsabilidad si hubiera errores u omisiones. El mero cambio de lugar no se ha reflejado especialmente, debido a que la estructura es completamente nueva y carecería de sentido tal Nota del autor.

DECLARACIÓN DE HELSINKI DE LA ASOCIACIÓN MÉDICA MUNDIAL

Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos

[*Nota del autor:* El título anterior era: «Recomendaciones para guiar a los médicos en la investigación biomédica en personas»]

Adoptada por la 18.^a Asamblea Médica Mundial Helsinki, Finlandia, junio 1964 y enmendada por la 29.^a Asamblea Médica Mundial, Tokio, Japón, octubre 1975, 35.^a Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia, octubre 1983, 41.^a Asamblea Médica Mundial, Hong Kong, septiembre 1989, 48.^a Asamblea General, Somerset West, Sudáfrica, octubre 1996 y la 52.^a Asamblea General, Edimburgo, Escocia, octubre 2000

A. INTRODUCCIÓN

[*Nota del autor:* Desaparece de la Declaración el siguiente texto: «En el campo de la investigación biomédica debe reconocerse una distinción fundamental entre investigación médica en la que el objetivo es esencialmente diagnóstico o terapéutico para el paciente y la investigación médica cuyo objetivo esencial es puramente científico y carece de valor di-

recto diagnóstico o terapéutico para la persona sujeto de investigación»].

1. *La Asociación Médica Mundial ha promulgado la Declaración de Helsinki como una propuesta de principios éticos que sirvan para orientar a los médicos y a otras personas que realizan investigación médica en seres humanos. La investigación médica en seres humanos incluye la investigación del material humano o de información identificables.*

2. El *deber* del médico es *promover* y velar por la salud de las personas. Los conocimientos y la conciencia del médico han de subordinarse al cumplimiento de ese *deber*.

3. La Declaración de Ginebra de la Asociación Médica Mundial vincula al médico con la fórmula «velar solícitamente y ante todo por la salud de mi paciente», y el Código Internacional de Ética Médica afirma que: «El médico debe actuar solamente en el interés del paciente al proporcionar atención médica que pueda tener el efecto de debilitar la condición mental y física del paciente».

4. El progreso de la medicina se basa en la investigación, la cual, en último término, tiene que recurrir muchas veces a la experimentación en seres humanos.

5. *En investigación médica en seres humanos*, la preocupación por el *bienestar de los seres humanos* debe tener siempre primacía sobre los intereses de la ciencia y de la sociedad.

[*Nota del autor:* Este texto tiene en cuenta la frase final del punto I.5 y el punto III.4 con el que concluía la última versión de la Declaración. Ambos expresaban la misma idea y eran claramente redundantes. Se ha sustituido «interés de los sujetos» por «bienestar de los seres humanos». El término «biomédica» se ha sustituido por el de «médica» en todo el texto].

6. El propósito *principal* de la investigación médica en seres humanos es mejorar los procedimientos preventivos, diagnósticos y terapéuticos, y también comprender la etiología y patogenia de las enfermedades. *Incluso, los mejores métodos preventivos, diagnósticos y terapéuticos disponibles deben ponerse a prueba continuamente a través de la investigación para que sean eficaces, efectivos, accesibles y de calidad.*

7. En la práctica de la medicina y de la investigación médica del presente, la mayoría de los procedimientos preventivos, diagnósticos y terapéuticos implican algunos riesgos y costos.

8. *La investigación médica está sujeta a normas éticas que sirven para promover el respeto a todos los seres humanos y para proteger su salud y sus derechos individuales. Algunas poblaciones sometidas a la investigación son vulnerables y necesitan protección especial. Se deben reconocer las necesidades particulares de los que tienen desventajas económicas y médicas. También se debe prestar atención especial a los que no pueden otorgar o rechazar el consentimiento por sí mismos, a los que pueden otorgar el consentimiento bajo presión, a los que no se beneficiarán personalmente con la investigación y a los que tienen la investigación combinada con la atención médica.*

9. *Los investigadores deben conocer los requisitos éticos, legales y jurídicos para la investigación en seres humanos en sus propios países, al igual que los requisitos internacionales vigentes. No se debe permitir que un requisito ético, legal o jurídico disminuya o elimine cualquiera medida de protección para los seres humanos establecida en esta Declaración.*

[Nota del autor: Se elimina el texto: «Debe destacarse que las normas tal como se describen constituyen únicamente una guía para los médicos de todo el mundo. Los médicos no quedan exonerados de las respon-

sabilidades penales, civiles y éticas que recogen las leyes de sus propios países»].

B. PRINCIPIOS BÁSICOS PARA TODA INVESTIGACIÓN MÉDICA

[Nota del autor: El título de la versión anterior era simplemente: «Principios básicos»].

10. *En la investigación médica, es deber del médico proteger la vida, la salud, la intimidad y la dignidad del ser humano.*

11. La investigación *médica* en seres humanos debe conformarse con los principios científicos generalmente aceptados, y debe apoyarse en un profundo conocimiento de la bibliografía científica, *en otras fuentes de información pertinentes*, así como en experimentos de laboratorio correctamente realizados y en animales, *cuando sea oportuno.*

12. Al investigar, hay que prestar atención *adecuada* a los factores que puedan perjudicar el medio ambiente. Se debe cuidar también del bienestar de los animales utilizados en los experimentos.

13. El proyecto y el método de todo procedimiento experimental en seres humanos debe formularse claramente en un protocolo experimental. Este debe *enviarse*, para consideración, comentario, consejo, y *cuando sea oportuno, aprobación*, a un comité de evaluación ética especialmente designado, que *debe ser independiente* del investigador, del patrocinador o *de cualquier otro tipo de influencia indebida.* Se sobreentiende que ese comité independiente debe actuar en conformidad con las leyes y reglamentos vigentes en el país donde se realiza la investigación experimental. *El comité tiene el derecho de controlar los ensayos en curso. El investigador tiene la obligación de proporcionar información del control al comité, en especial sobre todo incidente adverso grave. El investigador también debe presentar al comité, para que la revise, la información*

sobre financiamiento, patrocinadores, afiliaciones institucionales, otros posibles conflictos de interés e incentivos para las personas del estudio.

14. El protocolo de la investigación debe hacer referencia siempre a las consideraciones éticas que fueran del caso, y debe indicar que se han observado los principios enunciados en esta Declaración.

15. La investigación *médica* en seres humanos debe ser llevada a cabo sólo por personas científicamente calificadas y bajo la supervisión de un médico clínicamente competente. La responsabilidad de los seres humanos debe recaer siempre en una persona con capacitación médica, y nunca en los participantes en la investigación, aunque hayan otorgado su consentimiento.

16. Todo proyecto de investigación *médica* en seres humanos debe ser precedido de una cuidadosa comparación de los riesgos calculados con los beneficios previsibles para el individuo o para otros. *Esto no impide la participación de voluntarios sanos en la investigación médica. El diseño de todos los estudios debe estar disponible para el público.*

17. Los médicos deben abstenerse de participar en proyectos de investigación en seres humanos a menos que estén *seguros de que los riesgos inherentes han sido adecuadamente evaluados y de que es posible hacerles frente de manera satisfactoria.* Deben suspender el experimento en marcha si observan que los riesgos que implican son más importantes que los beneficios esperados *o si existen pruebas concluyentes de resultados positivos o beneficiosos.*

18. La investigación *médica* en seres humanos *sólo debe realizarse cuando la importancia de su objetivo es mayor que el riesgo inherente y los costos para el individuo. Esto es especialmente importante cuando los seres humanos son voluntarios sanos.*

19. *La investigación médica sólo se justifica si existen posibilidades razonables de que la población, sobre la que la investigación se realiza, podrá beneficiarse de sus resultados.*

20. *Para tomar parte en un proyecto de investigación, los individuos deben ser participantes voluntarios e informados.*

21. Siempre debe respetarse el derecho de los participantes en la investigación a proteger su integridad. Deben tomarse toda clase de precauciones para resguardar la intimidad de los individuos, *la confidencialidad de la información del paciente* y para reducir al mínimo las consecuencias de la investigación sobre su integridad física y mental y su personalidad.

22. En toda investigación en seres humanos, cada individuo potencial debe recibir información adecuada acerca de los objetivos, métodos, *fuentes de financiamiento, posibles conflictos de intereses, afiliaciones institucionales del investigador*, beneficios calculados, riesgos previsibles e incomodidades derivadas del experimento. *La persona debe ser informada del derecho de participar o no en la investigación y de retirar su consentimiento en cualquier momento, sin exponerse a represalias. Después de asegurarse de que el individuo ha comprendido la información, el médico debe obtener entonces, preferiblemente por escrito, el consentimiento informado y voluntario de la persona. Si el consentimiento no se puede obtener por escrito, el proceso para lograrlo debe ser documentado y atestado formalmente.*

23. Al obtener el consentimiento informado para el proyecto de investigación, el médico debe poner especial cuidado cuando el individuo está vinculado con él por una relación de dependencia o si consiente bajo presión. En un caso así, el consentimiento informado debe ser obtenido por un médico *bien informado* que no participe en la investigación y que nada tenga que ver con aquella relación.

24. Cuando la persona sea legalmente incapaz, o inhábil física o mentalmente de otorgar consentimiento, o menor de edad, el investigador debe obtener el consentimiento informado del representante legal y de acuerdo con la ley vigente. Estos grupos no deben ser incluidos en la investigación a menos que ésta sea necesaria para promover la salud de la población representada y esta investigación no pueda realizarse en personas legalmente capaces.

25. Si una persona considerada incompetente por la ley, como es el caso de un menor de edad, es capaz de dar su asentimiento a participar o no en la investigación, el investigador debe obtenerlo, además del consentimiento del representante legal.

[Nota del autor: Se elimina la frase final del punto I.11, introducido en la revisión de 1983: «Cuando el menor de edad pueda en efecto dar su consentimiento, éste debe obtenerse además del consentimiento de su tutor legal»].

26. La investigación en individuos de los que no se puede obtener consentimiento, incluso por representante o con anterioridad, se debe realizar sólo si la condición física/mental que impide obtener el consentimiento informado es una característica necesaria de la población investigada. Las razones específicas por las que se utilizan participantes en la investigación que no pueden otorgar su consentimiento informado deben ser estipuladas en el protocolo experimental que se presenta para consideración y aprobación del comité de evaluación. El protocolo debe establecer que el consentimiento para mantenerse en la investigación debe obtenerse a la [mayor] brevedad posible del individuo o de un representante legal.

27. Tanto los autores como los editores tienen obligaciones éticas. Al publicar los resultados de su investigación, el investigador está obligado a mantener la exactitud de los datos y resultados. Se deben publicar tanto los resultados negativos como los po-

sitivos o de lo contrario deben estar a la disposición del público. En la publicación se debe citar la fuente de financiamiento, afiliaciones institucionales y cualquier posible conflicto de intereses. Los informes sobre investigaciones que no se ciñan a los principios descritos en esta Declaración no deben ser aceptados para su publicación.

C. PRINCIPIOS APLICABLES CUANDO LA INVESTIGACIÓN MÉDICA SE COMBINA CON LA ATENCIÓN MÉDICA

[Nota del autor: El título anterior era: «Investigación médica combinada con asistencia profesional (investigación clínica)»].

28. El médico puede combinar la investigación médica con la atención médica, sólo en la medida en que tal investigación acredite un justificado valor potencial preventivo, diagnóstico o terapéutico. Cuando la investigación médica se combina con la atención médica, las normas adicionales se aplican para proteger a los pacientes que participan en la investigación.

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.

[Nota del autor: En este punto se funden los puntos II.2 y II.3 con un ligero cambio en la redacción y se elimina el texto: «En cualquier estudio clínico, todo paciente, inclusive los de un eventual grupo de control, debe tener la seguridad de que se le aplica el mejor procedimiento diagnóstico y terapéutico confirmado»].

30. Al final de la investigación, todos los pacientes que participan en el estudio deben tener la certeza de que contarán con

los mejores métodos preventivos, diagnósticos y terapéuticos probados y existentes, identificados por el estudio.

31. *El médico debe informar cabalmente al paciente los aspectos de la atención que tienen relación con la investigación. La negativa del paciente a participar en una investigación nunca debe perturbar la relación médico-paciente.*

32. *Cuando en la atención de un enfermo los métodos preventivos, diagnósticos o terapéuticos probados han resultado ineficaces o no existen, el médico, con el consentimiento informado del paciente, puede permitirse usar procedimientos preventivos, diagnósticos y terapéuticos nuevos o no comprobados, si, a su juicio, ello da alguna esperanza de salvar la vida, restituir la salud o aliviar el sufrimiento. Siempre que sea posible, tales medidas deben ser investigadas*

a fin de evaluar su seguridad y eficacia. En todos los casos, esa información nueva debe ser registrada y, cuando sea oportuno, publicada. Se deben seguir todas las otras normas pertinentes de esta Declaración.

[*Nota del autor:* La parte III «Investigación biomédica no terapéutica que implique a personas (investigación biomédica no clínica)» desaparece como tal, aunque los puntos III.3 y III.4 quedan recogidos en la actual revisión en los puntos 17 y 5, respectivamente. Desaparecen los puntos III.1 («En la aplicación puramente científica de la investigación médica realizada en personas, es deber del médico seguir siendo el protector de la vida la salud de la persona participante en la investigación biomédica») y III.2 («Las personas participantes deben ser voluntarios, bien personas sanas o pacientes cuya enfermedad no esté relacionada con el protocolo experimental»)].