

Investigación que involucra seres humanos: análisis de las modificaciones de la Declaración de Helsinki

Tabaré González*

Resumen

En este trabajo se tratan de contestar algunas preguntas sobre la Declaración de Helsinki (DoH) comparando dos de sus versiones más controversiales, la del 2000 y la del 2008; además se analiza porque la Food and Drug Administration (FDA) no adhiere a esta declaración a partir de la versión 2000.

Palabras claves: Declaration of Helsinki, FDA, World Medical Association.

Abstract

This article attempts to answer some questions regarding the Declaration of Helsinki (DoH), with a comparison of two of its most controversial revisions - 2000 and 2008. It also addresses the issue of why the Food and Drug Administration (FDA) declined to recognize the declaration after the 2000 revision.

Key words: Declaration of Helsinki, FDA, World Medical Association.

Fecha de recibido: 05/06/2012

Fecha de aceptado: 12/08/2012

Correspondencia: Tabaré González | •Biomedicas@um.edu.uy

1. Introducción.

El creciente desarrollo de la investigación clínica por parte de la comunidad científica mundial y de la industria farmacéutica, traen apa-

rejados en ciertos casos consecuencias éticas y la necesidad de regular la investigación en seres humanos. Así surge en el año 1964 la “Declaración de

Helsinki de la Asociación Médica Mundial: Principios éticos

*Químico Farmacéutico. Alumno de la Maestría en Farmacología Clínica UM.

para las investigaciones médicas en seres humanos” (DoH)¹⁻³.

Un cambio sustancial se dio con la versión del 2000, que aunque mantuvo la estructura de 1996, tiene en cuenta al ser humano por encima de la experimentación con mayor claridad que en 1989. Esto demuestra una identidad con los principios de respeto a la vida humana y a su dignidad. Sin embargo, en uno de sus párrafos admite el estudio comparado contra placebo.

La última versión de la DoH fue aprobada durante la Asamblea General de la Asociación Médica Mundial (AMM), en Corea en octubre de 2008 y consta de tres secciones:

1. “Introducción” con 10 párrafos.
2. “Principios para toda la investigación médica” párrafos del 11 al 30.
3. “Principios aplicables cuando la investigación médica se combina con la atención médica” párrafos del 31 al 35¹⁻³.

Los objetivos de la presente revisión son:

- a) Evaluar si los artículos agregados desde la 52ª AMM (año 2000) a la actual (2008) son aplicables a la investigación en Latinoamérica.
- b) Analizar cuáles son las razones por las que la FDA no adhiere a la DoH a partir de las modificaciones del año 2000 para ensayos realizados en otros países.

2. Metodología.

Para lograr cumplir con el propósito de los objetivos, en primer lugar, se comparan párrafo a párrafo las versiones de la DoH del 2000¹ con la versión del 2008², realizando el análisis desde el punto de vista bioético y conceptual³, posteriormente se realiza una búsqueda en Pub Med y en Science Direct.

En el caso de la búsqueda en PubMed, se emplea la palabra clave -Helsinki Declaration y límites- idiomas inglés y español, últimos 5 años, especie humana- y para la búsqueda en Science Direct, las palabras claves fueron-Helsinki Declaration Revision- y los límites - Journal, The Lancet- Topics (Helsinki, Declaration), Finalmente, se accede al sitio web de FDA para analizar en la normativa referente a ensayos clínicos, los motivos por los que no adhiere a la DoH a partir del 2000.

3. Resultados.

De la búsqueda realizada en Pubmed se encontraron 79 artículos de acuerdo con los criterios establecidos. Se seleccionaron por abstract 10 de ellos en primera instancia, de los cuales finalmente se incluyen 2 por dificultad de acceso a los otros^{4,8}. De la búsqueda en Science Direct se encuentran 9 artículos de acuerdo a los criterios establecidos, de los cuales se incluyen 2^{4,8}.

Objetivo A

La versión de 2008 agrega en el párrafo 1 una aclaración: “La

declaración debe ser considerada como un todo y un párrafo no debe ser aplicado sin considerar todos los otros párrafos pertinentes” y a su vez amplía el alcance de la declaración a otras profesiones anexas a la medicina, que *“insta a otros participantes en la investigación médica en seres humanos a adoptar estos principios”*.

En el 2000 se habla de “*personas*”, en cambio en 2008 se habla de “*pacientes*”; esto refuerza el principio bioético de autonomía en la nueva versión¹⁻³ y se modifica el concepto de “*bienestar de los seres humanos*” por el de “*bienestar de la persona que participa en la investigación*”, reforzando los principios bioéticos de justicia y beneficencia¹⁻³, agregándose el concepto de “*seguridad*” a la mejora continua de las intervenciones.^{1,2} En la versión 2008, se aclara “*el protocolo debe incluir información sobre financiamiento, patrocinadores, afiliaciones institucionales, otros posibles conflictos de interés e incentivos para las personas del estudio y estipulaciones para tratar o compensar a las personas que han sufrido daños como consecuencia de su participación en la investigación*”² y se señala: “*la investigación médica de una población o comunidad con desventajas o vulnerable solo 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*².

Finalmente se cambia el término “*seres humanos que participan en la investigación*”¹ por “*personas que participan en la investigación*”² reforzando así el valor bioético de justicia y beneficencia.

En la sección que trata de los Principios para toda la investigación médica, la versión 2008 agrega 2 párrafos a los 18 de la versión 2000^{1,2}. Se considera que el médico debe además de “*proteger la vida, la salud, la intimidad y la dignidad del ser humano*” como se indicaba en el 2000 debe proteger “*la integridad*”, “*el derecho a la autodeterminación*”, “*la confidencialidad de la información personal de las personas que participan en la investigación*”^{1,2}.

La nueva versión refiere que en el protocolo se deben incluir los métodos para “*tratar o compensar a las personas que han sufrido daños como consecuencia de su participación en la investigación*”² y se enfatiza la relación del investigador y el comité de ética, destacándose que “*no debe hacerse ningún cambio en el protocolo sin la consideración y aprobación del comité de ética*”^{1,2}.

Se cambia el concepto de “*seres humanos*”, por “*pacientes y voluntarios sanos*” y se deja abierta a la supervisión de la investigación en pacientes o voluntarios sanos no solamente a médicos,

sino a otros profesionales de la salud competentes y calificados apropiadamente. En esa nueva versión, cambia el concepto de la “*responsabilidad de los seres humanos que participan en la investigación*” por el de “*protección de las personas que toman parte de la investigación*”^{1,2}.

En la versión actual en referencia a la participación de los médicos en proyectos de investigación en seres humanos, se cambia el concepto de “*deben abstenerse a menos que estén seguros de que los riesgos inherentes han sido adecuadamente evaluados...*” por el concepto “*no deben participar a menos que estén seguros...*”. A su vez se agrega que “*la participación de las personas competentes en la investigación médica debe ser voluntaria...*” y “*ninguna persona competente debe ser incluida en un estudio, a menos que ella acepte libremente*”. Y se incorpora el concepto de “*integridad social de los individuos que debe cuidarse durante la investigación*”^{1,3}.

En cuanto a la persona que deberá tomar el consentimiento informado, en el 2000 lo refiere a “*un médico*” y la versión actual lo deja abierto a una “*persona calificada adecuadamente*”¹⁻³.

Para los individuos o personas incapaces que la versión anterior refiere “*como es el caso de un menor de edad*”, la actual omite esta aclaración y refiere “*el desacuerdo del individuo potencial debe ser respetado*”.

Finalmente y en referencia a la sección que estamos analizando, la versión 2008 agrega un nuevo párrafo que reza “*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. En esta situación, la investigación sólo puede ser realizada después de ser considerada y aprobada por un comité de ética de investigación*”.

En la sección dedicada a los Principios aplicables cuando la investigación médica se combina con atención médica, se mantienen en la nueva versión 5 párrafos. La diferencia fundamental y esencial entre ambas es para la seguridad de las personas en países emergentes. En la versión de 2000 dice: “*Ello no excluye que pueda usarse un placebo, o ningún tratamiento, en estudios para los que no hay procedimientos preventivos, diagnósticos o terapéuticos probados*”. Mientras que en 2008 refiere “*El uso de placebo o ningún tratamiento, es aceptable en estudios para los que no hay una intervención probada existente*”. Dejándose a interpretación en esta versión, sobre la existencia de una intervención probada existente, en sustitución de la afirmación del 2000, mencionada anteriormente.

Por otro lado, se autoriza el uso del placebo: *“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 o daño irreversible para los pacientes que reciben el placebo o ningún tratamiento. Se debe tener muchísimo cuidado para evitar abusos de esta opción”*.

En la versión 2000 en el párrafo 30 se afirma: *“Al final de la investigación todos los pacientes en el estudio deben tener la certeza de que contarán con los mejores métodos preventivos, diagnósticos y terapéuticos probados y existentes, identificados en el estudio”*. Para la versión 2008 hay una modificación que pasa de la “certeza” a “compartir beneficios” que se traduce de la siguiente manera *“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.”*

Objetivo B

Por muchos años la FDA tuvo como requerimiento para todos los ensayos clínicos realizados en el extranjero, que son soporte para el registro de medicamentos, el cumplimiento de los mismos con la DoH. Sin embargo, el 27 de octubre de 2008, la FDA suspendió formalmente su

confianza en la DoH, y la sustituyó por la Buenas Prácticas Clínicas (BPC) de la International Conference of Harmonization (ICH) ^{4,5}.

La última acción de FDA completa un proceso iniciado en 2001 cuando la agencia declinó el reconocimiento a la versión de 2000, en parte debido a la postura restrictiva de la DoH para la realización de ensayos controlados contra placebo en países en desarrollo.⁶

Las consecuencias prácticas de la acción actual de FDA no son claras porque la regla se aplica solo a un subconjunto de ensayos clínicos. Por otra parte varios países que presentan ensayos clínicos en FDA tienen regulaciones que avalan o emulan la DoH.⁶

En primer lugar la declaración ha sido reconocida como una de las principales normas éticas internacionales para la investigación. Considerando que la Asociación Médica Mundial incluye 85 sociedades médicas de todas las partes del mundo, la ICH comprende exclusivamente Estados Unidos, la Unión Europea y Japón.

De hecho los autores de las BPC reconocen la autoridad de la DoH cuando afirman que el objetivo de las BPC es coherente con los principios que tienen su origen en la DoH. La FDA regula el mayor mercado de medicamentos en el mundo. Por ello es preocupante que el reemplazo de

la DoH por un documento con menor autoridad moral, pueda inducir a los demás a seguir su ejemplo, lo que va en detrimento de las normas éticas internacionales para la investigación clínica.⁶

En segundo lugar, la DoH tiene una amplitud y profundidad que no se encuentra en las BPC, aunque abarcan temas similares, el foco de las Buenas Prácticas Clínica (BPC) es la armonización de normativas, no la articulación de compromisos éticos. De este modo, la dependencia en las BPC, más que en la DoH puede resultar en una menor protección para los participantes en la investigación.⁶

En tercer lugar, la salida de FDA de las DoH podría ir en contra de los objetivos declarados por FDA de la claridad y la armonización de la normativa.⁶

4. Análisis.

Un punto importante a destacar que se agrega en la versión 2008 es sobre los fluidos biológicos identificables en la investigación, los cuales deben tener el consentimiento del paciente para su recolección, uso y su eventual reutilización.

Pero es muy importante considerar que la versión de 2000 tuvo un especial cuidado para que el protocolo de la investigación incluyera el acceso de los pacientes a los tratamientos que resultarían beneficiosos y que aparece como una posibilidad en el

2008¹⁻³, vulnerando los principios y valores bioéticos pues no hay garantías para que la persona pueda beneficiarse de la investigación accediendo a los tratamientos necesarios. Esta situación afecta a países en desarrollo, como África, Asia y América, que ingresan a programas de investigación y

luego no tienen las posibilidades de continuar con el tratamiento, o contar con los mejores métodos. En referencia al uso de placebo queda abierta la posibilidad de utilizarlo en aquellos países en los cuales por razones de accesibilidad al tratamiento no es posible contar con un tratamiento es-

tándar, lo que es preocupante al no haber una restricción suficientemente clara para el uso de los mismos y “*se debe tener muchísimo cuidado para evitar abusos de esta opción*”, parecería no existir una medida certera que garantice protección a la persona que participa en la investigación.

Conclusiones.

Nuestro primer objetivo era “evaluar si los artículos agregados desde la 52ª Asamblea Médica Mundial (año 2000) a la actual (2008) son aplicables a la investigación de Latinoamérica.”

Los resultados son claros, se han agregado innumerables conceptos claves que aportan a la solidez de la DoH. Entre ellos destacamos:

- La DoH debe tomarse como un todo y no como artículos aislados.
- Se refuerzan valores bioéticos de autonomía, justicia y beneficencia.
- Se amplía el alcance de la DoH a otras profesiones.
- El derecho de las personas sujetos de investigación sobre su integridad, derecho a la autodeterminación y la confidencialidad de la información personal.
- Deben estar incluidos en el protocolo los métodos para tratar o compensar a las personas que han sufrido daños como consecuencia de su participación en la investigación.
- La participación de los investigadores debe ser voluntaria y no deben ser incluidos a menos que acepten libremente.
- El desacuerdo de un individuo potencial debe ser respetado.
- Los fluidos biológicos deben tener el consentimiento del paciente para su recolección, uso, manipulación y posterior reutilización.

Sin embargo, surgen controversias de la nueva versión, en su mayoría en la sección C:

- Se evidencia distanciamiento entre la combinación de la investigación y la atención médica. En el caso de Latinoamérica sería beneficioso poder contar con el mejor tratamiento luego de finalizada la investigación.
- La posibilidad de uso de placebo, queda para aquellos países en los cuales no se cuente con tratamiento estándar, como puede ser el caso de Latinoamérica. Además se agrega que se debe tener muchísimo cuidado para evitar abusos de esta opción, esto parece un consejo, en un tema tan delicado en el que se debería tomar una postura más clara y firme.

Nuestro segundo objetivo fue “Evaluar las razones por las que la FDA no adhiere a la Declaración de Helsinki (DoH) a partir de las modificaciones del año 2000 para ensayos realizados en otros países.”

Creemos que la discordancia mayor surge en referencia a dos puntos. En primera instancia a la continuidad del tratamiento a los pacientes que participaron en la investigación y en la obligación del Patrocinante que debe proporcionar el medicamento hasta finalizado el mismo y en segundo lugar a la realización de estudios contra placebo, este punto se omite en las BPC, lo que es conveniente para la FDA. Los ensayos en países en desarrollo pueden resultar antieconómicos para los países desarrollados.⁸

Finalmente, es nuestra opinión que en la reunión próxima con expertos mundiales en ética e investigación, se tengan en cuenta algunos de los siguientes puntos:

La situación jurídica y ética de la Declaración de Helsinki

- La base ética de la Declaración
- La DoH en relación con las demás reglamentaciones que rigen la investigación biomédica
- Fortalezas y debilidades de la DoH
- Los desafíos creados por los nuevos desarrollos metodológicos y científicos en la investigación biomédica.
- Los desafíos creados por la evolución social y política y la globalización de la investigación biomédica.

Debido al dinámico avance de la investigación clínica y las nuevas tecnologías, sin duda alguna, se hace necesario revisar periódicamente la normativa. La DoH es una norma con una trayectoria ética y un respaldo ampliamente reconocido.

Los puntos a mejorar fundamentalmente son los vinculados a asegurar la continuidad del tratamiento a cargo del patrocinante para los pacientes que participaron de la investigación. Punto vital en Latinoamérica.

Con respecto a los ensayos contra placebo, creemos que no debe quedar lugar a dudas, ya que esto puede significar un ahorro de recursos muy importantes para los patrocinantes, en detrimento de la seguridad e integridad de las personas en estudio. ■

Bibliografía

1. DECLARACIÓN DE HELSINKI (2000). WORLD MEDICAL ASSOCIATION. [en línea][revisado 7 de Mayo de 2012]. Disponible en: <http://www.uchile.cl/portal/investigacion/centro-interdisciplinario-de-estudios-en-bioetica/documentos/76031/declaracion-de-helsinki-de-la-asociacion-medica-mundial>
2. DECLARACIÓN DE HELSINKI (2008). WORLD MEDICAL ASSOCIATION. [en línea][revisado 7 de Mayo de 2012]. Disponible en: http://www.wma.net/es/30publications/10policies/b3/17c_es.pdf
3. DI RUGGIERO, M.: Declaración de Helsinki, principios y valores bioéticos en juego en la investigación médica con seres humanos. Revista Colombiana de Bioética. 2011; 6 (1): 125-144.

4. KIMMELMAN J., WEIJER CH., MESLIN E. HELSINKI DISCORDS: FDA, ethics, and international drug trials. The Lancet. 2009, Jan; 373: 13 - 14.

5. FDA. Federal Register. Rules and Regulations. Human Subject Protection; Foreign Clinical Studies Not Conducted Under an Investigational New Drug Application. (Final Rule). 2008, Oct 27;[en línea] [revisado 7 de Mayo de 2012]. Disponible en: <http://www.gpo.gov/fdsys/pkg/FR-2008-04-28/pdf/E8-9200.pdf>

6. FDA. Guidance for the Industry. Acceptance of Foreign Clinical Studies. [en línea][revisado 7 de Mayo de 2012]. Disponible en: <http://www.fda.gov/downloads/RegulatoryInformation/Guidances/ucm124939.pdf>

7. WORLD MEDICAL ASSOCIATION. [en línea][revisado 7 de Mayo de 2012]. Disponible en: <http://www.wma.net/en/50events/20otherevents/10doh/index.html>

8. PETER LURIE, DIRCEU B GRECO. US exceptionalism comes to research ethics The Lancet. 2005 Abr: 365 (9465) 1117-1119



tangram[®]

¿necesita resolver sus necesidades de **comunicación visual**?

Transformamos su presente en algo mejor.
Así de simple.

Quieres vender **+**?
Sabemos **diseñar**.
nos unimos?

Te ayudamos a cambiar. Ofrecemos creatividad, experiencia y profesionalismo **cuando comenzamos ?**

Tangram brinda servicios de:

Diseño editorial

revistas
libros
catálogos
manuales

Sitio web autoadministrable

carga de contenidos
varios idiomas
galería de imágenes
formulario de contacto
mapa de google
estadísticas de visitas
manual para administrador

Imagen institucional

logotipo
tarjeta personal
papelería
folletería

Ing. Carlos Maggiolo 590
2710 7982 int. 118
info@tangram.com.uy
www.tangram.com.uy