

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

Para edición original en inglés
ISBN 92-9036-075-5
Copyright © by the Council for International
Organizations of Medical Sciences (CIOMS)

Para esta edición en español realizada por el
Programa Regional de Bioética OPS/OMS
<http://www.bioetica.ops-oms.org/>
[bioetica@chi.ops-oms.org/](mailto:bioetica@chi.ops-oms.org)
N° de Inscripción (Chile) 132.203
ISBN 956-7938-03-2

Se terminó de imprimir
esta edición de 1.000 ejemplares
en Gráfica Imprecom Ltda.
en el mes de mayo de 2003

IMPRESO EN CHILE

CONTENIDOS

	Página
NOTA SOBRE LA EDICIÓN ESPAÑOLA	7
AGRADECIMIENTOS	9
ANTECEDENTES	11
INTRODUCCIÓN	15
INSTRUMENTOS Y PAUTAS INTERNACIONALES	19
PRINCIPIOS ÉTICOS GENERALES	21
PREÁMBULO	23
 LAS PAUTAS	
1. Justificación ética y validación científica de la investigación biomédica en seres humanos.	27
2. Comités de evaluación ética.	28
3. Evaluación ética de la investigación patrocinada externamente.	35
4. Consentimiento informado individual.	37
5. Obtención del consentimiento informado: Información esencial para potenciales sujetos de investigación.	28
6. Obtención de consentimiento informado: Obligaciones de patrocinadores e investigadores.	35
7. Incentivos para participar en una investigación.	37
8. Beneficios y riesgos de participar en un estudio.	42
9. Limitaciones especiales del riesgo cuando se investiga en individuos incapaces de dar consentimiento informado.	45

10. Investigación en poblaciones y comunidades con recursos limitados.	56
11. Elección del control en ensayos clínicos.	59
12. Distribución equitativa de cargas y beneficios en la selección de grupos de sujetos en la investigación.	67
13. Investigación en que participan personas vulnerables.	69
14. Investigación en que participan niños.	72
15. Investigación en que participan individuos cuyos trastornos mentales o conductuales los incapacitan para dar adecuadamente consentimiento informado.	75
16. Las mujeres como sujetos de investigación.	77
17. Mujeres embarazadas como sujetos de investigación.	79
18. Protección de la confidencialidad.	80
19. Derecho a tratamiento y compensación de sujetos perjudicados.	83
20. Fortalecimiento de la capacidad de evaluación ética y científica y de la investigación biomédica.	85
21. Obligación ética de los patrocinadores externos de proporcionar servicios para la atención de salud.	86
Apéndice 1	
Elementos que deben ser incluidos en un protocolo de investigación biomédica en sujetos humanos (o en los documentos asociados).	89
Apéndice 2	
Declaración de Helsinki. Asociación Médica Mundial.	95
Apéndice 3	
Fases de Ensayos Clínicos de Vacunas y Medicamentos.	103

	<i>Contenidos</i>
Apéndice 4	105
Miembros del Comité Directivo.	
Apéndice 5	109
Consulta de revisión y Actualización de las <i>Pautas Éticas Internacionales para la Investigación Biomédica en Seres Humanos</i> . (marzo 2000): Participantes.	
Apéndice 6	115
Comentaristas de los borradores de las Pautas. (Organizaciones e Individuos).	

NOTA SOBRE LA EDICIÓN EN LENGUA ESPAÑOLA

La traducción a la lengua española estuvo a cargo de un grupo de profesionales convocados por el Programa Regional de Bioética de la Organización Panamericana de la Salud (Oficina Regional de la Organización Mundial de la Salud). Entre ellos cabe mencionar en forma especial a Eduardo Rodríguez, Marcela Ferrer, Alexandre Bota, Marta Glukman, Haydée Vivanco y Adelio Misseroni.

Se agradece también la contribución editorial del Dr. James Gallagher y del Sr. Sev Fluss, de CIOMS.

Como en todo proceso de traducción, en éste se ha tratado de balancear la fidelidad al texto original y la adecuación a la lengua. En la mayor parte de los casos se sacrificó la eufonía o la adecuación al castellano con el fin de respetar el espíritu del original, en cuya redacción en lengua inglesa me correspondió participar como miembro del grupo que preparó el borrador preliminar.

El Programa Regional de Bioética OPS/OMS fue establecido en Santiago de Chile en 1994 por un acuerdo tripartito entre la Organización Panamericana de la Salud, la Universidad de Chile y el Gobierno de Chile. Entre sus tareas se cuenta la difusión del trabajo en bioética entre los 38 países miembros de la Región de las Américas y el Caribe, la formación de recursos humanos, el asesoramiento a entidades públicas y privadas y trabajos de investigación aplicada.

La presente traducción y su difusión son un medio para colaborar en el desarrollo y establecimiento de buenas prácticas en la investigación biomédica y psicosocial y contribuir al trabajo de CIOMS y OMS.

Fernando Lolas Stepke, MD

Director

Programa Regional de Bioética OPS/OMS

Providencia 1017 – Piso 7

Santiago de Chile

Tono: (56-2) 236 0330

Fax: (56-2) 346 7219

bioetica@chi.ops-oms.org

<http://www.bioetica.ops-oms.org>

AGRADECIMIENTOS

El Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS¹) agradece la considerable contribución financiera del Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre VIH/SIDA para la preparación de las *Pautas Éticas Internacionales para la Investigación Biomédica en Seres Humanos* de 2002. La Organización Mundial de la Salud también contribuyó generosamente a través de los departamentos Reproductive Health and Research (Salud Reproductiva e Investigaciones Conexas), Essential Drugs and Medicines Policy (Política sobre Medicamentos Esenciales), Vaccines and Biologicals (Vacunas y Productos Biológicos), y HIV/AIDS/Sexually Transmitted Infections (VIH/SIDA/Enfermedades de Transmisión Sexual), así como del Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases (Programa Especial de Investigación y Formación en Enfermedades Tropicales). CIOMS tuvo a su disposición todo el tiempo los servicios y recursos de la Organización Mundial de la Salud.

CIOMS agradece también el apoyo financiero proporcionado al proyecto por los gobiernos de Finlandia y Suiza, la Academia Suiza de Ciencias Médicas, el Centro Internacional Fogarty de los Institutos Nacionales de Salud de Estados Unidos y el Consejo de Investigación Médica del Reino Unido.

Asimismo, se valora la contribución de otras instituciones y organizaciones que pusieron sus expertos a disposición, sin costo para CIOMS, en las tres reuniones realizadas en relación con este proyecto.

La tarea de finalizar las diversas versiones estuvo en manos del Profesor Robert J. Levine, consultor del proyecto y presidente del comité directivo, quien posee un profundo conocimiento y comprensión del tema. Fue competentemente apoyado por el Dr. James Gallagher, de la Secretaría de CIOMS, quien estuvo a cargo de la discusión electrónica y logró integrar o reflejar en el texto los numerosos comentarios recibidos, editando, asimismo, el texto final. Mención especial merece el grupo informal encargado de

¹ Nota a la edición en español: para simplificar el texto se mantendrá la sigla en inglés.

reflejar en el proceso de discusión del borrador la influencia de las diferentes culturas. El grupo, junto con dos miembros de la secretaría de CIOMS, se reunió durante cinco días en la ciudad de Nueva York, en enero de 2001, y continuó durante varios meses interactuando en forma electrónica para preparar la tercera versión, enviada al sitio web de CIOMS en junio de 2001: Fernando Lolas Stepke (presidente), John Bryant, Leonardo de Castro, Robert Levine, Ruth Macklin y Godfrey Tangwa. A partir de octubre de 2001, el grupo continuó operando junto con Florencia Luna y Rodolfo Saracci y cooperó en la preparación de la cuarta versión, realizando una valiosa contribución.

Se agradece el interés y los comentarios de las muchas organizaciones e individuos que se pronunciaron acerca de las varias versiones de las pautas, que fueron puestas a disposición a través del sitio web de CIOMS, o de otras formas (Apéndice 6).

En CIOMS, Sev Fluss estuvo en todo momento a disposición para responder consultas con consejos y comentarios constructivos, y Kathryn Chalaby-Amsler reaccionó con gran competencia a las múltiples demandas administrativas y de secretaría.

ANTECEDENTES

El Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) es una organización internacional no gubernamental que tiene relaciones oficiales con la Organización Mundial de la Salud (OMS). Fue fundado bajo el auspicio de OMS y de la Organización de las Naciones Unidas para la Educación, la Ciencia y la Cultura (UNESCO) en 1949, con el mandato, entre otros, de colaborar con las Naciones Unidas y sus agencias especializadas, particularmente con UNESCO y OMS.

A fines de la década de los 70, CIOMS, en asociación con OMS, empezó a trabajar en ética de la investigación biomédica. En ese momento, algunos Estados Miembros de OMS, recientemente independizados, estaban estableciendo sistemas de atención de salud. OMS aún no estaba preparada para promover la ética como un aspecto de la atención o la investigación en salud. Por este motivo, CIOMS, en cooperación con OMS, empezó a preparar pautas “para indicar el modo en que los principios éticos que debieran guiar la conducta de la investigación biomédica en seres humanos, establecidos por la Declaración de Helsinki, podían ser aplicados en forma efectiva, especialmente en los países en desarrollo, considerando sus circunstancias socioeconómicas, sus leyes y regulaciones, así como sus disposiciones ejecutivas y administrativas”. La Asociación Médica Mundial había formulado la Declaración de Helsinki original en 1964, revisándola en 1975. El resultado de la tarea CIOMS/OMS culminó en 1982, con la *Propuesta de Pautas Éticas Internacionales para la Investigación Biomédica en Seres Humanos*.

En el período siguiente comenzó la pandemia de VIH/SIDA, con las consiguientes propuestas para realizar ensayos de vacunas y medicamentos a gran escala para su tratamiento. Esta situación hizo surgir nuevos temas éticos no considerados durante la preparación de la *Propuesta de Pautas*. También hubo otros factores, tales como rápidos avances en medicina y biotecnología, nuevas prácticas de investigación -ensayos multinacionales, experimentación en la que participan grupos de poblaciones vulnerables-y un cambio de visión, tanto en países ricos como pobres, en cuanto a que la investigación en seres humanos constituía, en general, más bien un beneficio que una amenaza. La Declaración de Helsinki fue revisada dos veces durante

los años ochenta, en 1983 y 1989. Era oportuno revisar y actualizar las Pautas de 1982 y CIOMS, con la cooperación de OMS y su Programa Global sobre SIDA, asumió esta tarea. El resultado fue la aparición de dos conjuntos de pautas: las *Pautas Internacionales para Revisión Ética de Estudios Epidemiológicos*, en 1991, y las *Pautas Éticas Internacionales para la Investigación Biomédica en Seres Humanos*, en 1993.

Después de 1993 surgieron temas éticos para los cuales las Pautas de CIOMS no tenían disposiciones específicas. Se referían, principalmente, a ensayos clínicos controlados con patrocinadores e investigadores externos efectuados en países de bajos recursos, y al uso de comparadores diferentes de una intervención de efectividad comprobada. El tema en debate era la necesidad de obtener soluciones de salud pública tecnológicamente apropiadas y de bajo costo, especialmente para el tratamiento del VIH/SIDA, por medio de medicamentos y vacunas cuyo costo pudiesen afrontar los países más pobres. Los expertos adoptaron posiciones opuestas acerca de este tema. Algunos abogaban, en países de bajos recursos, por ensayar intervenciones que podrían ser menos efectivas que el tratamiento empleado en países de mejor situación, pero de menor costo. Por considerarlo falto de ética, insistieron en que no debía rechazarse ningún esfuerzo de investigación para ofrecer soluciones públicas apropiadas para los países en desarrollo. El contexto de la investigación debiera ser considerado. Por regla general, las decisiones debieran tomarse localmente. El paternalismo de los países más ricos hacia los más pobres debiera evitarse. El desafío consistiría en estimular la investigación para encontrar soluciones locales para enfermedades de gran parte de la población mundial, a la vez que entregar normas claras para la protección contra la explotación de individuos y comunidades vulnerables.

Para otros, esos ensayos eran inherentemente no éticos ya que constituían o podían llegar a constituir una explotación de los países pobres por parte de los más ricos. Los factores económicos no debieran influir en las consideraciones éticas. Los países ricos o la industria farmacéutica poseen la capacidad de proporcionar tratamientos efectivos para propósitos de comparación. Algunos países de bajos recursos ya habían hecho accesibles mediante sus propios recursos algunos tratamientos de efectividad comprobada para pacientes con VIH/SIDA.

Este conflicto complicó la revisión y actualización de las Pautas de 1993. Finalmente, quedó claro que los puntos de vista en conflicto no podían

reconciliarse, a pesar de que los que proponían el último punto de vista opinaban que el borrador de las nuevas pautas había incluido garantías contra la explotación. El Comentario sobre la Pauta 11 reconoce el conflicto no resuelto o imposible de resolver.

La revisión y actualización de las Pautas de 1993 comenzó en diciembre de 1998. Los consultores de CIOMS prepararon un primer borrador, el cual fue revisado por el comité directivo de redacción en mayo de 1999. Éste propuso algunos cambios y entregó una lista de temas para los cuales sugirió pautas nuevas o modificadas; recomendó tópicos, así como autores y comentaristas, para presentar y discutir en una reunión de consulta de CIOMS. Se consideró que una reunión de los miembros del comité directivo de redacción, junto con autores de artículos y comentaristas, seguida por una nueva versión, distribución electrónica y retroalimentación, sería un procedimiento más adecuado para los propósitos del proyecto que el proceso originalmente ideado. Por lo tanto, se organizó la consulta en marzo de 2000, en Ginebra.

En la reunión se avanzó en la revisión y se analizó las materias conflictivas. Ocho artículos encomendados y distribuidos previamente, fueron presentados, comentados y discutidos. El trabajo de la reunión continuó durante varias semanas con grupos *ad hoc* de trabajo electrónico, cuyo resultado fue puesto a disposición para la preparación de la tercera versión. El material solicitado para la reunión fue publicado por CIOMS bajo el título: *Biomedical Research Ethics: Updating International Guidelines. A Consultation* (Ética de la investigación biomédica: Una consulta para la actualización de las pautas internacionales) (diciembre de 2000).

Un grupo informal de redacción, constituido por ocho personas provenientes de África, Asia, Latinoamérica, Estados Unidos y de la Secretaría de CIOMS, se reunió en Nueva York en enero de 2001, continuando luego su interacción en forma electrónica. La versión revisada fue puesta a disposición en el sitio web de CIOMS en junio de 2001 y ampliamente distribuida por otros medios. Muchas organizaciones e individuos la comentaron, algunos en forma extensa, otros en forma crítica. Algunos puntos de vista eran antagónicos, especialmente sobre los ensayos controlados por placebo. Para la siguiente revisión se agregaron al grupo dos miembros, provenientes de Europa y Latinoamérica. La siguiente versión fue puesta a disposición en el sitio web de CIOMS en enero de 2002 para preparar la conferencia de CIOMS de febrero - marzo del mismo año.

Se acordó que la conferencia de CIOMS discutiría y, en lo posible, presentaría una versión final para la última aprobación del Comité Ejecutivo de CIOMS. Además de la representación de organizaciones miembros de CIOMS, entre los participantes se incluyó expertos en ética e investigación de todos los continentes. Revisaron las pautas provisionales una a una y sugirieron modificaciones. La Pauta 11, *Elección del control en ensayos clínicos*, fue reformulada en la conferencia en un esfuerzo por reducir los desacuerdos. El texto reformulado de esa pauta fue discutido intensamente y en general bien recibido. Sin embargo, algunos participantes continuaron objetando la aceptabilidad ética de la excepción a la regla general que limita el uso del placebo a las condiciones indicadas en la pauta, argumentando que los sujetos de investigación no debieran ser expuestos a riesgo de daño serio o irreversible cuando una intervención de efectividad comprobada podía prevenirlo, y que tal exposición podría constituir explotación. Finalmente, el Comentario sobre la Pauta 11 refleja las posiciones opuestas sobre el uso de un comparador distinto de una intervención de efectividad comprobada para propósitos de control.

El nuevo texto del año 2002, que sustituyó al de 1993, establece principios éticos generales, un preámbulo y 21 pautas, con una introducción y una breve descripción de anteriores instrumentos y pautas. Al igual que las Pautas de 1982 y 1993, está destinado a orientar, especialmente a los países de escasos recursos, en la definición de pautas nacionales sobre ética de la investigación biomédica, aplicando estándares éticos en condiciones locales, y estableciendo o redefiniendo mecanismos adecuados para la evaluación ética de la investigación en seres humanos.

**Los comentarios sobre las Pautas son bienvenidos
y debieran dirigirse a: Secretary-General,
Council for International Organizations of Medical Sciences,
c/o World Health Organization, CH-1211 Geneva 27,
Switzerland; o por correo electrónico a cioms@who.int**

INTRODUCCIÓN

Este documento es el tercero de una serie de pautas éticas internacionales para la investigación biomédica en seres humanos propuesta por el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) desde 1982. Su alcance y preparación refleja la transformación ocurrida en el campo de la ética de la investigación en casi un cuarto de siglo desde que CIOMS ofreció por primera vez esta contribución a las ciencias médicas y a la ética de la investigación. Las Pautas CIOMS, con su manifiesta preocupación por aplicar la Declaración de Helsinki en los países en desarrollo, reflejan necesariamente las condiciones y las necesidades de la investigación biomédica en estos países y las implicaciones de la investigación multinacional o transnacional en que ellos podrían ser partícipes.

Un tema relevante, especialmente para esos países -y quizás menos pertinente hoy que en el pasado- ha sido la discusión sobre hasta qué punto los principios éticos son considerados universales o culturalmente relativos: la visión universalista versus la pluralista. El desafío para la ética de la investigación internacional es aplicar principios éticos universales a la investigación biomédica en un mundo multicultural, con una multiplicidad de sistemas de salud y una variación considerable en los estándares de atención de salud. Las Pautas consideran que la investigación en seres humanos no debe violar ningún estándar ético universalmente aplicable, pero reconocen que, en aspectos no sustantivos, la aplicación de los principios éticos -v.gr. en relación con la autonomía individual y con el consentimiento informado- debe tomar en cuenta los valores culturales y, al mismo tiempo, respetar absolutamente los estándares éticos.

Relacionado con este tema está el de los derechos humanos de los sujetos de investigación, así como los derechos humanos de los profesionales de la salud en tanto investigadores en una variedad de contextos socioculturales, y el de la contribución que los instrumentos internacionales de derechos humanos puedan hacer para la aplicación de los principios éticos generales a la investigación en seres humanos. El tema tiene que ver especialmente, aunque no de manera exclusiva, con dos principios: el de respeto por la autonomía y el de protección de las personas y poblaciones

dependientes o vulnerables. En la preparación de las Pautas se discutió la potencial contribución de los instrumentos y normas sobre derechos humanos², y las versiones de las Pautas representan los puntos de vista de los comentaristas sobre la protección de estos derechos.

Algunas áreas de la investigación biomédica no son abordadas por pautas específicas. Esto ocurre con la genética humana, la cual, sin embargo, está considerada en el Comentario sobre la Pauta 18: *Aspectos de la confidencialidad en investigación genética*. La ética de la investigación genética fue objeto de un artículo y comentario solicitados³.

Otra área no abordada específicamente es la de la investigación en productos de la concepción (embriones y fetos, y tejidos fetales). El intento de formular una pauta acerca del tema fue imposible, pues estaba en discusión el estatuto moral de embriones y fetos y el grado éticamente permisible de riesgos a su vida y bienestar⁴.

En relación al empleo de elementos de comparación en los controles, algunos comentaristas se han preguntado sobre el nivel de atención que debe ofrecerse al grupo control. Destacan que el nivel de atención se refiere a algo más que al medicamento de comparación o a otra intervención, y que los sujetos de investigación en los países más pobres generalmente no gozan del mismo nivel global de atención del que disponen los sujetos en los países más ricos. Las Pautas no aluden a este tema en forma específica.

En un sentido, las Pautas se alejan de la terminología de la Declaración de Helsinki. El término usado comúnmente para describir al comparador activo éticamente preferible en ensayos clínicos controlados es el de “la mejor intervención existente”. Sin embargo, en muchos casos hay más de una intervención “existente” y los expertos clínicos no concuerdan en cuál es superior. En otras circunstancias, para las cuales existen varias

² Andreopolus GJ. Declarations and covenants of human rights and international codes of research ethics, pp.181-203, and An-Na'im AA, Commentary, pp. 204-206. In Levine, RJ, Gorovitz S, Gallaher J, (eds.) *Biomedical Research Ethics: Updating International Guidelines. A Consultation*. Geneva: Council for International Organizations of Medical Sciences.

³ Clayton EW. 2000. Genetics research: towards international guidelines, pp. 152-169; and Qiu, Ren-Zong, Commentary, pp.170-177. *ibid*.

⁴ Macklin R. 2000. Reproductive biology and technology, pp. 208-224; and Luna F. Commentary, pp. 225-229. *ibid*.

intervenciones comprobadas “existentes”, algunos expertos clínicos reconocen una como superior a las demás; otros, corrientemente prescriben otra porque la intervención superior puede, por ejemplo, no estar disponible, ser de un costo prohibitivo o inapropiada para la capacidad de ciertos pacientes de adherir a un régimen completo y riguroso. El término usado por la Pauta 11 para referirse a dichas intervenciones, incluyendo la mejor alternativa y las posibles alternativas a la mejor, es “intervención de efectividad comprobada”. En algunos casos, un comité de evaluación ética puede determinar que es éticamente aceptable utilizar una intervención de efectividad comprobada como elemento de comparación, incluso en casos en que tal intervención no es considerada como la mejor intervención vigente.

La formulación de pautas éticas para la investigación biomédica en seres humanos difícilmente resolverá por sí sola todas las dudas morales asociadas con dicha investigación, pero, por lo menos, las Pautas pueden llamar la atención de patrocinadores, investigadores y comités de evaluación ética sobre la necesidad de considerar cuidadosamente las implicaciones éticas de los protocolos de investigación y de la conducción de la investigación, y así orientar la investigación biomédica hacia elevados niveles científicos y éticos.

INSTRUMENTOS Y PAUTAS INTERNACIONALES

El primer instrumento internacional sobre ética de la investigación médica, el Código de Nuremberg, fue promulgado en 1947 como consecuencia del juicio a los médicos que habían dirigido experimentos atroces en prisioneros y detenidos sin su consentimiento, durante la segunda guerra mundial. El Código, diseñado para proteger la integridad del sujeto de investigación, estableció condiciones para la conducta ética de la investigación en seres humanos, destacando su consentimiento voluntario para la investigación.

La Declaración Universal de Derechos Humanos fue aprobada por la Asamblea General de las Naciones Unidas en 1948. Para darle fuerza legal y moral a la Declaración, la Asamblea General aprobó en 1966 el Pacto Internacional de Derechos Civiles y Políticos. El artículo 7 del Pacto establece que *“Nadie será sometido a torturas ni a penas o tratos crueles, inhumanos o degradantes. En particular, nadie será sometido sin su libre consentimiento a experimentos médicos o científicos”*. Justamente, a través de esta declaración, la sociedad expresa el valor humano fundamental considerado para guiar toda investigación en seres humanos: la protección de los derechos y bienestar de todos los sujetos humanos en la experimentación científica.

La Declaración de Helsinki, formulada por la Asociación Médica Mundial en 1964, es el documento internacional fundamental en el campo de la ética de la investigación biomédica y ha influido en la legislación y códigos de conducta internacionales, regionales y nacionales. La Declaración, revisada varias veces, más recientemente en el año 2000 (Apéndice 2), es una formulación integral sobre ética de la investigación en seres humanos. Establece pautas éticas para los médicos involucrados en investigación biomédica, tanto clínica como no clínica.

Desde la publicación de las Pautas CIOMS de 1993, varias organizaciones internacionales han formulado pautas éticas para ensayos clínicos. Entre ellas se incluye *Guidelines for Good Clinical Practice for Trials on Pharmaceutical Products* (Pautas para Buenas Prácticas Clínicas en Ensayos de Productos Farmacéuticos), 1995, de la Organización

Mundial de la Salud, y *Guidelines on Good Clinical Practice* (Pautas para una Buena Práctica Clínica), 1996, de la International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) (Conferencia Internacional sobre Armonización de los Requerimientos Técnicos para el Registro de Fármacos para Uso Humano), diseñadas para asegurar que los datos generados por los ensayos clínicos sean mutuamente aceptables por las autoridades reguladoras de la Unión Europea, Japón y Estados Unidos. El Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre VIH-SIDA publicó en 2000 el Documento Guía de Orientación del ONUSIDA *Ethical Considerations in HIV Preventive Vaccine Research* (Consideraciones Éticas sobre la Investigación de Vacunas Preventivas Contra el VIH).

El Consejo de Ministros de la Unión Europea, en el año 2001, adoptó una Directiva sobre ensayos clínicos que será efectiva para los Estados Miembros a partir del año 2004. El Consejo de Europa, con 44 Estados Miembros, está elaborando un Protocolo sobre Investigación Biomédica, adicional a la Convención sobre Derechos Humanos y Biomedicina del Consejo de Europa, de 1997.

Aunque los instrumentos internacionales sobre derechos humanos no se refieren específicamente a la investigación biomédica en seres humanos, son claramente pertinentes. Se trata, principalmente, de la Declaración Universal de Derechos Humanos -que particularmente en sus disposiciones científicas fue muy influenciada por el Código de Nuremberg- del Pacto Internacional de Derechos Civiles y Políticos y del Pacto Internacional de Derechos Económicos, Sociales y Culturales. Desde la experiencia de Nuremberg, las normas jurídicas sobre derechos humanos se han ampliado para incluir la protección de mujeres (Convención Sobre la Eliminación de Todas las Formas de Discriminación Contra la Mujer) y niños (Convención Sobre los Derechos del Niño). Todos ellos respaldan, en términos de derechos humanos, los principios éticos generales que subyacen a las pautas éticas internacionales de CIOMS.

PRINCIPIOS ÉTICOS GENERALES

Toda investigación en seres humanos debiera realizarse de acuerdo con tres principios éticos básicos: respeto por las personas, beneficencia y justicia. En forma general, se concuerda en que estos principios –que en teoría tienen igual fuerza moral– guían la preparación responsable de protocolos de investigación. Según las circunstancias, los principios pueden expresarse de manera diferente, adjudicárseles diferente peso moral y su aplicación puede conducir a distintas decisiones o cursos de acción. Las presentes pautas están dirigidas a la aplicación de estos principios en la investigación en seres humanos.

El **respeto por las personas** incluye, a lo menos, dos consideraciones éticas fundamentales:

- a) Respeto por la autonomía, que implica que las personas capaces de deliberar sobre sus decisiones sean tratadas con respeto por su capacidad de autodeterminación; y
- b) Protección de las personas con autonomía disminuida o deteriorada, que implica que se debe proporcionar seguridad contra daño o abuso a todas las personas dependientes o vulnerables.

La **beneficencia** se refiere a la obligación ética de maximizar el beneficio y minimizar el daño. Este principio da lugar a pautas que establecen que los riesgos de la investigación sean razonables a la luz de los beneficios esperados, que el diseño de la investigación sea válido y que los investigadores sean competentes para conducir la investigación y para proteger el bienestar de los sujetos de investigación. Además, la beneficencia prohíbe causar daño deliberado a las personas; este aspecto de la beneficencia a veces se expresa como un principio separado, **no maleficencia** (no causar daño).

La **justicia** se refiere a la obligación ética de tratar a cada persona de acuerdo con lo que se considera moralmente correcto y apropiado, dar a cada uno lo debido. En la ética de la investigación en seres humanos el principio se refiere, especialmente, a la **justicia distributiva**, que establece la distribución equitativa de cargas y beneficios al participar en investigación. Diferencias en la distribución de cargas y beneficios se justifican sólo si se

basan en distinciones moralmente relevantes entre las personas; una de estas distinciones es la vulnerabilidad. El término “vulnerabilidad” alude a una incapacidad sustancial para proteger intereses propios, debido a impedimentos como falta de capacidad para dar consentimiento informado, falta de medios alternativos para conseguir atención médica u otras necesidades de alto costo, o ser un miembro subordinado de un grupo jerárquico. Por tanto, se debiera hacer especial referencia a la protección de los derechos y bienestar de las personas vulnerables.

En general, los patrocinadores de una investigación o los investigadores mismos, no pueden ser considerados responsables de las condiciones injustas del lugar en que se realiza la investigación, pero deben abstenerse de prácticas que podrían aumentar la injusticia o contribuir a nuevas desigualdades. Tampoco debieran sacar provecho de la relativa incapacidad de los países de bajos recursos o de las poblaciones vulnerables para proteger sus propios intereses, realizando una investigación de bajo costo y evitando los complejos sistemas de regulación de los países industrializados con el propósito de desarrollar productos para los mercados de aquellos países.

En general, el proyecto de investigación debiera dejar a los países o comunidades de bajos recursos mejor de lo que estaban o, por lo menos, no peor. Debiera responder a sus necesidades y prioridades de salud, de modo que cualquier producto que se desarrolle quede razonablemente a su alcance y, tanto como sea posible, dejar a la población en mejor posición para obtener atención de salud efectiva y proteger su salud.

La justicia requiere también que la investigación responda a las condiciones de salud o a las necesidades de las personas vulnerables. Las personas seleccionadas debieran ser lo menos vulnerables posible para cumplir con los propósitos de la investigación. El riesgo para los sujetos vulnerables está más justificado cuando surge de intervenciones o procedimientos que les ofrecen una esperanza de un beneficio directamente relacionado con su salud. Cuando no se cuenta con dicha esperanza, el riesgo debe justificarse por el beneficio anticipado para la población de la cual el sujeto específico de la investigación es representativo.

PREÁMBULO

El término “investigación” se refiere a un tipo de actividad diseñada para desarrollar o contribuir al conocimiento generalizable. El conocimiento generalizable consiste en teorías, principios o relaciones, o acumulación de la información sobre la que se basan, que puede ser corroborado por métodos científicos aceptados de observación e inferencia. En el presente contexto, “investigación” incluye los estudios médicos y de comportamiento relativos a la salud humana. Por lo general, el término “investigación” es acompañado por el adjetivo “biomédica” para indicar su relación con la salud.

El progreso en la atención médica y en la prevención de enfermedades depende de la comprensión de procesos fisiológicos y patológicos o de descubrimientos epidemiológicos y, en algún momento, requiere investigación en seres humanos. La obtención, análisis e interpretación de la información surgida de la investigación en seres humanos contribuye de manera significativa a mejorar la salud humana.

La investigación en seres humanos incluye:

- estudios de procesos fisiológicos, bioquímicos o patológicos, o de la respuesta a una intervención específica -física, química o psicológica- en pacientes o sujetos sanos;
- ensayos controlados de intervenciones diagnósticas, preventivas o terapéuticas en grandes grupos de personas, diseñados para demostrar una respuesta específica generalizable a esas intervenciones contra un fondo de variación biológica individual;
- estudios diseñados para determinar las consecuencias de intervenciones preventivas o terapéuticas específicas para individuos y comunidades; y
- estudios sobre el comportamiento humano relacionado con la salud en variadas circunstancias y entornos.

La investigación en seres humanos puede emplear observación o intervención física, química o psicológica; puede también generar registros o utilizar datos existentes que contengan información biomédica u otra

información acerca de los individuos, quienes pueden o no ser identificados a partir de los registros o de la información. El uso de tales registros y la protección de la confidencialidad de los datos obtenidos de estos archivos son tratados en el documento *International Guidelines for Ethical Review of Epidemiological Studies* (Pautas Internacionales para la Revisión Ética de Estudios Epidemiológicos) (CIOMS, 1991).

La investigación puede estudiar el entorno social, manipulando factores que podrían afectar de cierta manera a individuos expuestos casualmente. Se define esta investigación en términos amplios, de manera que pueda abarcar estudios de campo de organismos patógenos y de químicos tóxicos investigados para propósitos relacionados con la salud.

Debe distinguirse la investigación biomédica en sujetos humanos de la práctica de la medicina, la salud pública u otras formas de atención de salud, que están diseñadas para contribuir directamente a la salud de los individuos o comunidades. Los potenciales sujetos pueden confundirse cuando la investigación y la práctica médica son realizadas simultáneamente; por ejemplo, cuando la investigación se diseña para obtener información nueva sobre la eficacia de un medicamento u otra modalidad terapéutica, preventiva o diagnóstica.

Tal como lo establece la Declaración de Helsinki en el párrafo 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”.

Aquellos profesionales cuyos roles combinan investigación y tratamiento tienen la obligación especial de proteger los derechos y el bienestar de los pacientes-sujetos. Un investigador que acepta actuar como médico-investigador asume algunas o todas las responsabilidades legales y éticas del médico respecto del cuidado primario del sujeto. En tal caso, si el sujeto desiste de la investigación debido a complicaciones relacionadas con

ella o en el ejercicio de su derecho a desistir sin pérdida de beneficio, el médico tiene la obligación de continuar proporcionándole atención médica, preocuparse de que reciba el cuidado necesario en el sistema de atención de salud, u ofrecer ayuda para encontrar otro médico.

La investigación en seres humanos debiera ser realizada o supervisada sólo por investigadores debidamente calificados y experimentados, de acuerdo con un protocolo que establezca claramente el objetivo de la investigación, las razones para incluir seres humanos, la naturaleza y grado de cualquier riesgo conocido para los sujetos, las fuentes desde las cuales se propone reclutar sujetos y los medios propuestos para asegurar que su consentimiento será adecuadamente informado y voluntario. El protocolo debiera ser evaluado científicamente y éticamente por uno o más comités de evaluación adecuadamente constituidos, independientes de los investigadores.

Antes de ser aprobadas para su uso general, las nuevas vacunas y medicamentos deben ser probados en seres humanos mediante ensayos clínicos; dichos ensayos constituyen una parte sustancial de la investigación en seres humanos.

Las Pautas

Pauta 1

Justificación ética y validez científica de la investigación biomédica en seres humanos

La justificación ética de la investigación biomédica en seres humanos radica en la expectativa de descubrir nuevas formas de beneficiar la salud de las personas. La investigación puede justificarse éticamente sólo si se realiza de manera tal que respete y proteja a los sujetos de esa investigación, sea justa para ellos y moralmente aceptable en las comunidades en que se realiza. Además, como la investigación sin validez científica no es ética, pues expone a los sujetos de investigación a riesgos sin posibles beneficios, los investigadores y patrocinadores deben asegurar que los estudios propuestos en seres humanos estén de acuerdo con principios científicos generalmente aceptados y se basen en un conocimiento adecuado de la literatura científica pertinente.

Comentario sobre la Pauta 1

Entre las características esenciales de la investigación en sujetos humanos éticamente justificada, incluyendo la investigación con tejido humano o datos identificables, se encuentran: que la investigación proporcione una información que de otra forma no podría obtenerse; que el diseño de la investigación sea científicamente válido y que los investigadores y el personal de la investigación sean competentes. Los métodos propuestos debieran ser adecuados a los objetivos de la investigación y al campo de estudio. Los investigadores y los patrocinadores también deben asegurar que toda persona que participe en la conducción de la investigación se encuentre calificada por su educación y experiencia con el fin de realizar competentemente su papel. Estas consideraciones debieran reflejarse de manera adecuada en el protocolo de investigación enviado a los comités de evaluación científica y ética para su revisión y evaluación (Apéndice 1).

La evaluación científica se discute con mayor detalle en los Comentarios a las Pautas 2 y 3: *Comités de evaluación ética y Evaluación ética de la investigación patrocinada externamente*. Otros aspectos éticos de la investigación se discuten en las pautas restantes y sus comentarios. El protocolo diseñado para ser sometido a evaluación y

autorización por los comités de evaluación ética y científica debiera ser cuidadosamente seguido al realizar la investigación e incluir, cuando corresponda, los elementos indicados en el Apéndice 1.

Pauta 2

Comités de evaluación ética

Todas las propuestas para realizar investigación en seres humanos deben ser sometidas a uno o más comités de evaluación científica y de evaluación ética para examinar su mérito científico y aceptabilidad ética. Los comités de evaluación deben ser independientes del equipo de investigación, y cualquier beneficio directo, financiero o material que ellos pudiesen obtener de la investigación, no debiera depender del resultado de la evaluación. El investigador debe obtener la aprobación o autorización antes de realizar la investigación. El comité de evaluación ética debiera realizar las revisiones adicionales que sean necesarias durante la investigación, incluyendo el seguimiento de su progreso.

Comentario sobre la Pauta 2

Los comités de evaluación ética pueden funcionar en el ámbito institucional, local, regional o nacional y, en algunos casos, en el ámbito internacional. Las autoridades reguladoras u otras autoridades gubernamentales pertinentes debieran promover estándares uniformes para los comités del país y, bajo cualquier sistema, los patrocinadores de una investigación y las instituciones que contratan a los investigadores debieran destinar recursos suficientes para el proceso de evaluación. Los comités de evaluación ética pueden recibir dinero por evaluar protocolos, pero bajo ninguna circunstancia puede ofrecerse o aceptarse pagos para la aprobación o autorización de un protocolo por un comité.

Evaluación científica. De acuerdo con la Declaración de Helsinki (*Párrafo II*), “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”. La

evaluación científica debe considerar, entre otros, el diseño del estudio, incluyendo las medidas para evitar o minimizar riesgos y supervisar la seguridad. Los comités competentes para evaluar y aprobar los aspectos científicos de las propuestas de investigación deben ser multidisciplinarios.

Evaluación ética. El comité de evaluación ética es responsable de proteger los derechos, la seguridad y el bienestar de los sujetos de investigación. Las evaluaciones científica y ética no pueden estar separadas: la investigación en seres humanos científicamente inadecuada es de hecho no ética, ya que puede exponer a los sujetos a riesgos o inconvenientes sin ningún propósito; aun cuando no haya riesgo de daño, la pérdida de tiempo de los sujetos y de los investigadores en actividades improductivas representa pérdida de un recurso valioso. Por consiguiente, un comité de evaluación ética normalmente considera los aspectos científicos y éticos de una investigación propuesta. Dicho comité debe realizar una evaluación científica apropiada o verificar que un cuerpo de expertos competentes haya determinado que la investigación es científicamente válida. Además, debe considerar medidas para la supervisión de datos y seguridad.

Si el comité de evaluación ética encuentra que una propuesta de investigación es científicamente válida, o verifica que un cuerpo de expertos competentes así lo ha establecido, debiera entonces considerar si se justifica cualquier riesgo conocido o posible para los sujetos con el objeto de alcanzar los beneficios esperados, directos o indirectos, y si los métodos de investigación propuestos minimizarán el daño y maximizarán el beneficio. (Véase Pauta 8: *Beneficios y riesgos de participar en un estudio*). Si la propuesta es correcta y el balance entre riesgos y beneficios previstos es razonable, el comité debiera entonces determinar si los procedimientos propuestos para la obtención del consentimiento informado son satisfactorios y si los propuestos para la selección de los sujetos son equitativos.

Evaluación ética del uso compasivo de emergencia de una terapia en investigación. En algunos países, las autoridades reguladoras de medicamentos requieren que el llamado uso compasivo o humanitario de un tratamiento en investigación sea evaluado por un comité de evaluación ética, como si se tratara de una investigación. Excepcionalmente, un médico puede aplicar el uso compasivo de una terapia en investigación antes de obtener la autorización o aprobación de un comité de evaluación ética si se cumplen tres criterios: un paciente necesita tratamiento de emergencia, existe evidencia de posible efectividad del tratamiento en investigación y no está

disponible otro tratamiento que se conozca como efectivo o superior. El consentimiento informado debiera obtenerse de acuerdo con los requerimientos legales y estándares culturales de la comunidad en la que se realizará la intervención. En el plazo de una semana, el médico debe informar al comité de evaluación ética los detalles del caso y la acción tomada, y un profesional de la salud independiente debe confirmar por escrito al comité de evaluación ética que el juicio del médico tratante sobre el uso de la intervención en estudio estuvo justificado de acuerdo con los tres criterios especificados. (Véase también la Pauta 13, Sección de Comentarios: *Otros grupos vulnerables*.)

Evaluación nacional (centralizada) o local. Los comités de evaluación ética pueden ser creados bajo la tutela de administraciones de salud nacionales o locales, consejos nacionales (o centralizados) de investigación médica u otros cuerpos nacionalmente representativos. En una administración altamente centralizada puede constituirse un comité de evaluación nacional o centralizado para la evaluación científica y ética de los protocolos de investigación. En países en los cuales la investigación científica no se encuentra administrada centralmente, la evaluación ética es más efectiva y conveniente si se realiza en el ámbito local o regional. La autoridad de un comité de evaluación ética local puede estar limitada a una sola institución o puede extenderse a todas las instituciones en las que se realiza la investigación biomédica dentro de un área geográfica definida. Las responsabilidades básicas de los comités de evaluación ética son:

- determinar que todas las intervenciones propuestas, particularmente la administración de fármacos y vacunas o el uso de dispositivos médicos o procedimientos que se desarrollarán, son aceptablemente seguras para realizarse en seres humanos, o verificar que otro cuerpo de expertos competentes lo haya así determinado;
- determinar que la investigación propuesta es científicamente válida o verificar que otro cuerpo de expertos competentes lo haya así determinado;
- asegurar que todas las preocupaciones éticas que surjan de un protocolo se encuentren satisfactoriamente resueltas, tanto a nivel de principios como a nivel de práctica;
- considerar las calificaciones de los investigadores, incluyendo su formación en investigación, y las condiciones del lugar en que se realizará la investigación con el fin de garantizar el desarrollo seguro del ensayo; y

- conservar registros de las decisiones y tomar medidas para el seguimiento del progreso de los proyectos de investigación.

Miembros del comité. Los comités de evaluación ética nacionales o locales debieran estar compuestos de manera tal que sean capaces de proporcionar una evaluación completa y adecuada de las propuestas de investigación presentadas. Por lo general, se considera que debieran incluir médicos, científicos y otros profesionales como enfermeras, abogados, éticistas y religiosos, así como también legos calificados para representar los valores culturales y morales de la comunidad y asegurar que los derechos de los sujetos serán respetados. Debieran incluir hombres y mujeres. Cuando personas sin educación o analfabetas sean foco de un estudio, debieran, asimismo, ser consideradas para formar parte del comité o invitadas para expresar sus puntos de vista.

Parte de los miembros debiera ser reemplazada periódicamente con el propósito de conjugar las ventajas de la experiencia con las de nuevas perspectivas.

Un comité de evaluación ética nacional o local, responsable de la evaluación y aprobación de propuestas para investigaciones patrocinadas externamente, debiera tener entre sus miembros o consultores a personas que se encuentren familiarizadas con las costumbres y tradiciones de la población o comunidad en cuestión, y que sean sensibles a asuntos relativos a la dignidad humana.

Los comités que a menudo revisan propuestas de investigación dirigidas a enfermedades específicas o discapacidades, como VIH/SIDA o paraplejia, debieran invitar a participar o escuchar los puntos de vista de los individuos o entidades que representen a pacientes afectados por estas enfermedades o discapacidades. De igual forma, cuando la investigación involucre a niños, estudiantes, adultos mayores o empleados, los comités debieran invitar a participar o escuchar los puntos de vista de sus representantes o defensores.

Para mantener la independencia del comité de evaluación respecto de los investigadores y patrocinadores, y para evitar conflictos de intereses, cualquier miembro con un interés especial o particular en una propuesta, directo o indirecto, no debiera tomar parte en su evaluación si este interés pudiera distorsionar su juicio objetivo. Los miembros de los comités de evaluación ética debieran estar sometidos al mismo estándar que los miembros del equipo de trabajo de investigación científica o médica, en cuanto a la declaración de intereses financieros o de otro tipo que pudieran dar lugar a conflictos de intereses. Una forma práctica de evitar estos

conflictos consiste en que el comité solicite una declaración de posible conflicto de intereses a cada uno de sus miembros. Un miembro que los declare debiera retirarse, ya sea por propia decisión o a solicitud de otros, si ésta es, claramente, la acción apropiada. Antes de retirarse se le debiera permitir ofrecer comentarios sobre el protocolo o responder a preguntas formuladas por otros miembros.

Investigación multicéntrica. Algunos proyectos de investigación son diseñados para realizarse en varios centros en diferentes comunidades o países. Por lo general, para asegurar que los resultados sean válidos, el estudio debe ser realizado de manera idéntica en cada centro. Estos estudios incluyen ensayos clínicos, investigación diseñada para la evaluación de programas de servicios de salud y diversos tipos de investigación epidemiológica. Para este tipo de estudios, los comités de evaluación ética o científica no se encuentran normalmente autorizados para cambiar las dosis de medicamentos, ni los criterios de inclusión o exclusión, o hacer otras modificaciones similares. Debieran tener plena facultad para impedir un estudio que consideren no ético. Además, los cambios que los comités de evaluación locales consideren necesarios para proteger a los sujetos de investigación debieran ser documentados e informados a la institución investigadora o al patrocinador responsable de la totalidad del programa de investigación, para que los consideren y actúen apropiadamente, con el objeto de asegurar que todos los demás sujetos serán protegidos y que la investigación será válida en todos los lugares.

Con el fin de asegurar la validez de la investigación multicéntrica, cualquier cambio en el protocolo debiera realizarse en cada centro o institución participante o, en su defecto, se debe introducir procedimientos explícitos de comparación intercéntricos; los cambios realizados en algunos centros, pero no en todos, frustrarán el propósito de la investigación multicéntrica. Para algunos estudios multicéntricos, la evaluación científica y ética puede facilitarse mediante el acuerdo entre los centros para aceptar las conclusiones de un solo comité de evaluación; sus miembros podrían incluir un representante del comité de evaluación ética de cada uno de los centros participantes, así como también individuos competentes para realizar una evaluación científica. En otras circunstancias, una evaluación centralizada puede ser complementada por una evaluación local relacionada con los investigadores e instituciones que participan localmente. El comité central podría evaluar el estudio desde un punto de vista científico y ético y los comités locales podrían verificar la practicabilidad del estudio en sus

comunidades, incluyendo la infraestructura, el nivel de capacitación y las consideraciones éticas locales significativas.

En un ensayo multicéntrico a gran escala, los investigadores individuales no tendrán facultad para actuar independientemente, por ejemplo, con respecto al análisis de datos o preparación y publicación de manuscritos. Este ensayo, por lo general, tiene una serie de comités que operan bajo la dirección de un comité directivo y son responsables de estas funciones y decisiones. La función del comité de evaluación ética, en estos casos, consiste en revisar los planes pertinentes con el propósito de evitar abusos.

Sanciones. Por lo general, los comités de evaluación ética no tienen ninguna autoridad para imponer sanciones a los investigadores que violen los estándares éticos en la realización de una investigación en seres humanos. Sin embargo, si se considera necesario, pueden rechazar la aprobación ética de un proyecto de investigación. Se les debiera solicitar el seguimiento de la implementación de un protocolo aprobado y su progreso, e informar a las autoridades institucionales o gubernamentales sobre cualquier tipo de incumplimiento serio o continuado de los estándares éticos, reflejados en los protocolos que han sido aprobados o en la realización de los estudios. No enviar un protocolo al comité debiera considerarse como una clara y seria violación de los estándares éticos.

Las sanciones impuestas por autoridades gubernamentales, institucionales o profesionales, entre otras, que posean poder sancionador, debieran ser utilizadas como último recurso. Se prefiere métodos de control que incluyan la creación de una atmósfera de confianza mutua, así como también educación y apoyo para promover en investigadores y patrocinadores la capacidad de desarrollo ético de la investigación.

Si fueran necesarias sanciones, debieran aplicarse a los investigadores o patrocinadores que no han acatado las normas. Estas sanciones pueden incluir multas o la suspensión de la elegibilidad para recibir financiamiento de la investigación o práctica médica. A menos que existan razones de peso para actuar de otra forma, los editores debieran negarse a publicar los resultados de una investigación realizada sin respetar las normas éticas y desautorizar a posteriori cualquier artículo que contenga datos falsificados o fabricados o se base en una investigación no ética. Las autoridades reguladoras de fármacos debieran rechazar datos obtenidos sin respetar las normas éticas, presentados en apoyo de una solicitud de autorización para colocar un producto en el mercado. Sin embargo, estas sanciones pueden privar de beneficio no sólo al investigador o patrocinador que ha

cometido falta, sino también al segmento de la sociedad que se pretende beneficiar con la investigación; estas posibles consecuencias merecen una consideración cuidadosa.

Potenciales conflictos de intereses relacionados con el patrocinio del proyecto. Los estudios biomédicos, cada vez con mayor frecuencia, reciben financiamiento de empresas comerciales. Estos patrocinadores tienen buenas razones para apoyar métodos de investigación que son ética y científicamente aceptables, pero ha habido casos en los que las condiciones de financiamiento pudieron haber introducido sesgos. Puede suceder que los investigadores tengan poca o ninguna incidencia en el diseño de los ensayos, acceso limitado a los datos brutos, o limitada participación en la interpretación de datos, o que los resultados de un ensayo clínico no puedan ser publicados si no son favorables para el producto del patrocinador. El riesgo de sesgo puede, además, asociarse con otras fuentes de apoyo, como el gobierno o fundaciones. Como personas directamente responsables de su trabajo, los investigadores no debieran realizar acuerdos que interfieran indebidamente en su acceso a los datos o en su capacidad para analizar los datos de manera independiente, preparar manuscritos o publicarlos. Los investigadores deben, además, revelar potenciales o aparentes conflictos de intereses al comité de evaluación ética o a otros comités institucionales diseñados para evaluar y manejar estos conflictos. Los comités de evaluación ética debieran, por tanto, garantizar que se cumplan estas condiciones. Véase también, más arriba, *Investigación multicéntrica*.

Pauta 3

Evaluación ética de la investigación patrocinada externamente

La organización patrocinadora externa y los investigadores individuales debieran someter el protocolo de investigación para la evaluación ética y científica en el país de la organización patrocinadora. Los estándares éticos aplicados no debieran ser menos exigentes que los establecidos para la investigación realizada en ese país. Las autoridades de salud del país anfitrión y el comité de evaluación ética nacional o local debieran garantizar que la investigación propuesta corresponda a las necesidades y prioridades de salud del país anfitrión y que cumpla con los estándares éticos necesarios.

Comentario sobre la Pauta 3

Definición. El término *investigación patrocinada externamente* se refiere a la investigación realizada en un país anfitrión, pero patrocinada, financiada y, a veces, efectuada total o parcialmente por una organización o compañía farmacéutica internacional o nacional externa con la colaboración o acuerdo de autoridades, instituciones y personal apropiado del país anfitrión.

Evaluación ética y científica. Los comités, tanto en el país del patrocinador como en el país anfitrión, tienen la responsabilidad de realizar una evaluación científica y una ética, estando también facultados para rechazar propuestas de investigación que no cumplan con sus estándares científicos o éticos. Debe haber seguridad de que la evaluación sea independiente y que no existan conflictos de intereses que pudieran afectar el juicio de los miembros de los comités de evaluación en relación con cualquier aspecto de la investigación. Cuando el patrocinador externo es una organización internacional, su evaluación del protocolo de investigación debe estar de acuerdo con sus propios e independientes procedimientos y estándares de evaluación ética.

Los comités del país patrocinador externo u organización internacional tienen la responsabilidad especial de determinar si los métodos científicos son válidos y adecuados a los propósitos de la investigación; si los fármacos, vacunas, dispositivos o procedimientos que se estudiarán cumplen con los estándares apropiados de seguridad; si existe una justificación clara para realizar la investigación en el país anfitrión en vez de efectuarla en el país

del patrocinador externo o en otro país, y si la investigación propuesta se encuentra de acuerdo con los estándares éticos del país patrocinador externo u organización internacional.

Los comités del país anfitrión tienen la responsabilidad especial de determinar si los objetivos de la investigación responden a las necesidades y prioridades de salud de ese país. La capacidad para juzgar la aceptabilidad ética de los diversos aspectos de una propuesta de investigación requiere una completa comprensión de las costumbres y tradiciones de una comunidad. El comité de evaluación ética del país anfitrión, por consiguiente, debe tener miembros o consultores con este tipo de comprensión; entonces estará en una posición favorable para determinar la aceptabilidad de los medios propuestos para la obtención del consentimiento informado, respetando los derechos de los potenciales sujetos, así como también la aceptabilidad de los medios propuestos para proteger el bienestar de los sujetos de investigación. Estas personas debieran ser capaces, por ejemplo, de proponer miembros adecuados de la comunidad para que sirvan de intermediarios entre los investigadores y los sujetos, y aconsejar si los beneficios materiales o incentivos pueden considerarse apropiados, en atención al intercambio de bienes de la comunidad y otras costumbres y tradiciones.

Cuando un patrocinador o investigador de un país propone realizar una investigación en otro país, los comités de evaluación ética en los dos países pueden acordar evaluar diferentes aspectos del protocolo. En pocas palabras, tanto en países anfitriones con capacidad para evaluación ética independiente como en aquéllos en que los patrocinadores e investigadores externos están contribuyendo sustancialmente a esta capacidad, la evaluación ética del país patrocinador puede limitarse a asegurar su conformidad con los estándares éticos ampliamente establecidos. Se puede esperar que el comité de evaluación ética del país anfitrión tenga una competencia mayor para evaluar el protocolo, en vista de su mejor comprensión de los valores culturales y morales de la población en que se propone realizar la investigación; es probable también que se encuentre en una mejor posición para supervisar el desarrollo del estudio. Sin embargo, en investigaciones en países anfitriones sin una adecuada capacidad de evaluación ética independiente, es necesaria la evaluación completa por parte del comité de evaluación ética en el país patrocinador externo o agencia internacional.

Pauta 4

Consentimiento informado individual

En toda investigación biomédica realizada en seres humanos, el investigador debe obtener el consentimiento informado voluntario del potencial sujeto o, en el caso de un individuo incapaz de dar su consentimiento informado, la autorización de un representante legalmente calificado de acuerdo con el ordenamiento jurídico aplicable. La omisión del consentimiento informado debe considerarse inusual y excepcional y, en todos los casos, debe aprobarse por un comité de evaluación ética.

Comentario sobre la Pauta 4

Consideraciones generales. El consentimiento informado consiste en una decisión de participar en una investigación, tomada por un individuo competente que ha recibido la información necesaria, la ha comprendido adecuadamente y, después de considerar la información, ha llegado a una decisión sin haber sido sometido a coerción, intimidación ni a influencias o incentivos indebidos.

El consentimiento informado se basa en el principio que señala que los individuos competentes tienen derecho a escoger libremente si participarán en una investigación. Protege la libertad de elección del individuo y respeta su autonomía. Como una garantía adicional, el consentimiento informado siempre debe estar complementado por la evaluación ética independiente de las propuestas de investigación. Esta garantía de evaluación independiente es particularmente importante ya que muchos individuos tienen limitada su capacidad de dar consentimiento informado adecuado, incluyendo niños pequeños, adultos con trastornos mentales o conductuales severos y personas que no se encuentran familiarizadas con los conceptos y tecnología médicos (Véase Pautas 13, 14, 15).

Proceso. La obtención del consentimiento informado es un proceso que comienza con el contacto inicial con el potencial sujeto y continúa durante el estudio. Los investigadores solicitan el consentimiento mediante la información, repetición y explicación a los potenciales sujetos, respondiendo a sus preguntas a medida que surjan y asegurando que cada individuo entiende todos los procedimientos. Con esto, los investigadores manifiestan respeto por la dignidad y autonomía de las personas. Se debe

dar a cada individuo el tiempo necesario para tomar una decisión, incluyendo tiempo para consultar a miembros de su familia u otros. Debiera reservarse tiempo y recursos adecuados para los procedimientos de consentimiento informado.

Lenguaje. Informar al sujeto individual no debe ser un simple recitado ritual de los contenidos de un documento escrito. Más bien, el investigador debe transmitir la información, oralmente o por escrito, en un lenguaje que corresponda al nivel de comprensión del individuo. El investigador debe tener en mente que la capacidad del potencial sujeto para comprender la información necesaria para dar su consentimiento depende de la madurez, inteligencia, educación y sistema de creencias del individuo. Depende, además, de la capacidad del investigador y de su buena voluntad para comunicar con paciencia y sensibilidad.

Comprensión. El investigador debe asegurarse de que el potencial sujeto de investigación ha comprendido adecuadamente la información. El investigador debiera dar a cada uno la oportunidad de hacer preguntas, respondiéndolas en forma honesta, oportuna y completa. En algunos casos, el investigador puede administrar una prueba oral o escrita o determinar de otra forma si la información ha sido comprendida adecuadamente.

Documentación del consentimiento. El consentimiento puede ser manifestado de diversas formas. El sujeto puede dar su consentimiento mediante acciones voluntarias, expresarlo oralmente o firmar un formulario de consentimiento. Por regla general, el sujeto debiera firmar un formulario de consentimiento o, en caso de incapacidad, debiera hacerlo su tutor legal u otro representante debidamente autorizado. El comité de evaluación ética puede aprobar la omisión del requisito de un formulario de consentimiento firmado si la investigación sólo implica riesgos mínimos -esto es, riesgos que probablemente no son mayores que los inherentes a exámenes médicos o psicológicos de rutina- y si los procedimientos utilizados corresponden sólo a aquéllos que no requieren normalmente formularios de consentimiento informado fuera del contexto de la investigación. Estas omisiones también pueden ser aprobadas cuando la existencia de un formulario de consentimiento informado sea una amenaza injustificable para la confidencialidad. En algunos casos, particularmente cuando la información es complicada, es aconsejable dar a los sujetos hojas con información para que las guarden; éstas pueden parecerse a los formularios de consentimiento informado en todos los aspectos, salvo que los sujetos no tienen que firmarlas.

Cuando el consentimiento ha sido obtenido verbalmente, los investigadores son responsables de proporcionar la documentación o las pruebas del consentimiento.

Omisión del requisito de consentimiento. Los investigadores nunca debieran iniciar una investigación en seres humanos sin la obtención del consentimiento informado de cada sujeto, a menos que hayan recibido aprobación explícita de un comité de evaluación ética. Sin embargo, cuando el diseño de la investigación sólo implique riesgos mínimos y el requisito de consentimiento informado individual haga impracticable la realización de la investigación (por ejemplo, cuando la investigación implique sólo la extracción de datos de los registros de los sujetos, el comité de evaluación ética puede omitir alguno o todos los elementos del consentimiento informado.

Renovación del consentimiento. Cuando ocurren cambios en las condiciones o en los procedimientos de un estudio y también periódicamente en estudios de largo plazo, el investigador debe solicitar nuevamente el consentimiento informado de los sujetos. Por ejemplo, puede surgir nueva información, ya sea del estudio o de otras fuentes, sobre los riesgos o los beneficios de los productos que están siendo probados o sobre alternativas. Esta información se debiera proporcionar oportunamente a los sujetos. En muchos ensayos clínicos, los resultados no son revelados a los sujetos ni a los investigadores hasta que el estudio ha concluido. Esto es éticamente aceptable si un comité de evaluación ética ha aprobado no revelarlos.

Consideraciones culturales. En algunas culturas un investigador puede ingresar a una comunidad para realizar una investigación o dirigirse a potenciales sujetos para solicitar su consentimiento individual sólo después de obtener autorización del líder de la comunidad, un consejo de ancianos u otra autoridad designada. Esta costumbre debe ser respetada. Sin embargo, en ningún caso la autorización del líder de una comunidad u otra autoridad puede sustituir al consentimiento informado individual. En algunas poblaciones la comunicación de la información a los potenciales sujetos y la capacidad del investigador para asegurar que éstos verdaderamente entienden pueden verse complicadas por el uso de varias lenguas locales. En todas las culturas existe mucha gente que no está familiarizada o no comprende de inmediato los conceptos científicos, como placebo o aleatoriedad. Los patrocinadores e investigadores debieran desarrollar formas culturalmente apropiadas para comunicar la información necesaria

para adherir al estándar requerido en el proceso de consentimiento informado. Además, en el protocolo de investigación debieran describir y justificar el procedimiento que planean usar para comunicar la información a los sujetos. En la investigación colaborativa en países en vías de desarrollo, el proyecto de investigación debiera, si es necesario, proporcionar los recursos para asegurar que el consentimiento informado pueda ser legítimamente obtenido en diferentes contextos lingüísticos y culturales.

Consentimiento de sujetos en ensayos clínicos para usar materiales biológicos (incluyendo material genético) con propósitos de investigación. Los formularios de consentimiento debieran incluir una sección separada para los sujetos que participan en ensayos clínicos en los que se requiere su consentimiento para la utilización de sus muestras biológicas en la investigación. Dar consentimiento por separado puede ser apropiado en algunos casos (por ejemplo, si los investigadores están solicitando autorización para realizar una investigación básica que no necesariamente es parte del ensayo clínico), pero no en otros (por ejemplo, el ensayo clínico requiere el uso de materiales biológicos del sujeto).

Uso de registros médicos y muestras biológicas. Los registros médicos y las muestras biológicas tomadas en el curso de la atención clínica pueden utilizarse para la investigación sin el consentimiento de los pacientes/sujetos sólo si un comité de evaluación ética ha determinado que la investigación tiene un riesgo mínimo, que no se violarán los derechos o intereses de los pacientes, que se asegura la privacidad y confidencialidad o anonimato y que la investigación ha sido diseñada para responder a una importante pregunta y sería impracticable si el requisito del consentimiento informado fuera impuesto. Los pacientes tienen derecho a saber que sus muestras o datos pueden ser usados en una investigación. El rechazo o reticencia de los individuos a participar no sería evidencia de impracticabilidad suficiente para autorizar la omisión del consentimiento informado. Los registros y muestras de los individuos que específicamente han rechazado su uso en el pasado, pueden utilizarse sólo en caso de emergencias de salud pública. (Véase Comentario sobre la Pauta 18, *Confidencialidad entre médico y paciente*).

Uso secundario de registros de investigación o de muestras biológicas. Puede que los investigadores quieran usar registros o muestras biológicas que otro investigador haya usado o recolectado en otra institución del mismo u otro país. Esto plantea la pregunta de si los registros o las muestras

contienen identificadores personales o pueden vincularse a estos identificadores y por quién. (Véase también Pauta 18: *Protección de la confidencialidad*). Si se requirió consentimiento informado o autorización para la recolección o el uso original de estos registros o muestras para propósitos de investigación, los usos secundarios están sujetos, en general, a las condiciones especificadas en el consentimiento original. En consecuencia, es esencial que el proceso de consentimiento original anticipe, en cuanto sea posible, cualquier plan previsible de uso futuro de datos o muestras. Por consiguiente, en el proceso original de consentimiento informado un miembro del equipo de investigación debiera discutir y, cuando sea necesario, solicitar la autorización de los potenciales sujetos sobre:

- i) si habrá o podría haber algún uso secundario y, de ser así, si este uso secundario estará restringido en relación al tipo de estudio que puede realizarse con esos materiales;
- ii) las condiciones bajo las cuales los investigadores tendrán que contactar a los sujetos de investigación para solicitar autorización adicional para uso secundario;
- iii) los planes de los investigadores, si es que los hay, para destruir o quitar los identificadores personales a los registros o muestras; y
- iv) los derechos de los sujetos a solicitar la destrucción o el anonimato de las muestras biológicas, registros o partes de registros que pudieran considerarse particularmente delicados, como fotografías, cintas de vídeo o de audio.

(Véase también Pautas: 5: *Obtención del consentimiento informado: Información esencial para potenciales sujetos de investigación*, 6: *Obtención del consentimiento informado: Obligaciones de los patrocinadores y de los investigadores*; y 7: *Incentivos para participar en una investigación*).

Pauta 5

Obtención del consentimiento informado: Información esencial para potenciales sujetos de investigación

Antes de solicitar el consentimiento de un individuo para participar en una investigación, el investigador debe proporcionar, verbalmente o en otra forma de comunicación que el individuo pueda entender, la siguiente información:

- 1) que se invita al individuo a participar en la investigación, las razones para considerarlo apropiado para ella y que la participación es voluntaria;**
- 2) que el individuo es libre de negarse a participar y de retirarse de la investigación en cualquier momento sin sanción o pérdida de los beneficios a que tendría derecho;**
- 3) cuál es el propósito de la investigación, los procedimientos que realizarán el investigador y el sujeto, y una explicación sobre cómo la investigación difiere de la atención médica de rutina;**
- 4) en caso de ensayos controlados, la explicación de las características del diseño de la investigación (por ejemplo, aleatoriedad, doble ciego), y que no se informará al sujeto del tratamiento asignado hasta que el estudio se haya completado y el experimento a ciegas haya perdido tal carácter;**
- 5) cuál es la duración esperada de la participación del individuo (incluyendo número y duración de visitas al centro de investigación y el tiempo total involucrado) y la posibilidad de terminar antes el ensayo o la participación del individuo en éste;**
- 6) si se proporcionará dinero u otras formas de bienes materiales por la participación del individuo, con indicación de su clase y cuantía;**
- 7) que después de completar el estudio se informará a los sujetos de los hallazgos de la investigación en general, y a los sujetos individuales de cualquier descubrimiento relacionado con su estado particular de salud;**

- 8) **que los sujetos tienen derecho a acceder a sus datos si lo solicitan, incluso si estos datos carecen de utilidad clínica inmediata (a menos que el comité de evaluación ética haya aprobado no revelar datos temporal o permanentemente, en cuyo caso el sujeto debiera ser informado de las razones);**
- 9) **cualquier incomodidad, dolor, riesgo o inconveniente previsibles para el individuo (u otros), asociado con su participación en la investigación, incluyendo riesgos para la salud o bienestar de su pareja o cónyuge;**
- 10) **qué beneficios directos se espera para los sujetos que participan en la investigación, en caso de haberlos;**
- 11) **qué beneficios se espera de la investigación para la comunidad o sociedad en general, o su contribución al conocimiento científico;**
- 12) **si cualquier producto o intervención de efectividad y seguridad comprobadas por la investigación estará a disposición de los sujetos después de haber completado su participación en la investigación, cuándo y cómo estará disponible, y si se espera que paguen por él;**
- 13) **cualquier intervención o tratamiento alternativo actualmente disponible;**
- 14) **qué medidas se tomarán para asegurar el respeto a la privacidad de los sujetos y a la confidencialidad de los registros en los que se identifica a los sujetos;**
- 15) **cuáles son los límites, legales o de otro tipo, a la capacidad del investigador para proteger la confidencialidad y las posibles consecuencias del quebrantamiento de ésta;**
- 16) **cuáles son las normas relativas al uso de los resultados de pruebas genéticas e información genética familiar, y las precauciones tomadas para prevenir la revelación de los resultados de las pruebas genéticas de un sujeto a parientes inmediatos o a otros (por ejemplo, compañías de seguro o empleadores) sin el consentimiento del sujeto;**

- 17) **cuáles son los patrocinadores de la investigación, la afiliación institucional de los investigadores y la naturaleza y fuentes de financiamiento para la investigación;**
- 18) **cuáles son los posibles usos investigativos, directos o secundarios, de los registros médicos del sujeto y de las muestras biológicas tomadas en el curso de la atención médica (Véase también los Comentarios sobre las Pautas 4 y 18);**
- 19) **si se planea destruir las muestras biológicas recolectadas cuando termine la investigación y, de no ser así, los detalles sobre su almacenamiento (dónde, cómo, por cuánto tiempo y su disposición final) y posible uso futuro, y que los sujetos tienen el derecho a decidir sobre ese uso futuro, a hacer destruir el material y a negarse al almacenamiento (Véase Comentario sobre la Pauta 4);**
- 20) **si pueden desarrollarse productos comerciales a partir de muestras biológicas y si el participante recibirá beneficios monetarios o de otra índole por el desarrollo de aquéllos;**
- 21) **si el investigador está actuando sólo como investigador o como investigador y médico del sujeto;**
- 22) **qué grado de responsabilidad tiene el investigador de proporcionar servicios médicos al participante;**
- 23) **que se proporcionará tratamiento sin costo para tipos especificados de daños relacionados con la investigación o para complicaciones asociadas, la naturaleza y duración de esta atención, el nombre de la organización o individuo que proporcionará el tratamiento y si existe alguna incertidumbre sobre su financiamiento;**
- 24) **si se compensará al sujeto, a su familia o a sus dependientes en caso de discapacidad o muerte como resultado de estos daños y a través de qué mecanismo y organización se hará (o, cuando corresponda, que no habrá lugar a compensación);**
- 25) **si el derecho a compensación está garantizado, legalmente o no, en el país en el que se invita al potencial sujeto a participar en la investigación;**
- 26) **que un comité de evaluación ética ha aprobado o autorizado el protocolo de investigación.**

Pauta 6

Obtención de consentimiento informado: Obligaciones de patrocinadores e investigadores

Los patrocinadores e investigadores tienen el deber de:

- **abstenerse de engaño injustificado, influencia indebida o intimidación;**
- **solicitar el consentimiento sólo después de comprobar que el potencial sujeto tiene adecuada comprensión de los hechos relevantes y las consecuencias de su participación, y ha tenido suficiente oportunidad de considerarla;**
- **obtener de cada potencial sujeto, por regla general, un formulario firmado como evidencia de su consentimiento informado -los investigadores debieran justificar cualquier excepción a esta regla general y obtener la aprobación de un comité de evaluación ética (ver Comentario sobre la Pauta 4, *Documentación del consentimiento*);**
- **renovar el consentimiento informado de cada sujeto si se producen cambios significativos en las condiciones o procedimientos de la investigación o si aparece nueva información que podría afectar la voluntad de los sujetos de continuar participando; y**
- **renovar el consentimiento informado de cada sujeto en estudios longitudinales de larga duración a intervalos predeterminados, incluso si no se producen cambios en el diseño u objetivos de la investigación.**

Comentario sobre la Pauta 6

El investigador tiene la responsabilidad de asegurar que el consentimiento informado de cada sujeto sea adecuado. La persona que solicite el consentimiento informado debiera tener conocimiento sobre la investigación y ser capaz de responder a preguntas de los potenciales sujetos. Los investigadores a cargo del estudio deben estar dispuestos a responder preguntas a requerimiento de los sujetos. Cualquier restricción a la posibilidad del sujeto de preguntar y obtener respuestas, antes o durante la investigación, pone en peligro la validez del consentimiento informado.

En algunos tipos de investigación, los potenciales sujetos debieran recibir asesoramiento acerca de los riesgos de contraer una enfermedad, a menos que tomen precauciones. Esto es especialmente cierto en el caso de investigación de vacunas contra VIH/SIDA (ver el Documento de Orientación ONUSIDA *Consideraciones Éticas sobre la Investigación de Vacunas Preventivas Contra el VIH*, Orientación 14).

Retención de información y engaño. Algunas veces, para asegurar la validez de la investigación, los investigadores retienen cierta información en el proceso de consentimiento. En la investigación biomédica esto ocurre, típicamente, en la retención de información acerca del propósito de procedimientos específicos. Por ejemplo, a menudo en ensayos clínicos no se dice a los sujetos el propósito de los procedimientos realizados para controlar su conformidad al protocolo, ya que si supieran que su conformidad estaba siendo supervisada podrían modificar su comportamiento y, por tanto, invalidar los resultados. En la mayoría de estos casos se solicita a los potenciales sujetos consentir en permanecer desinformados del propósito de algunos procedimientos hasta que la investigación se complete; después del término del estudio se les entrega la información que fue omitida. En otros casos, dado que solicitar autorización para retener alguna información podría comprometer la validez de la investigación, no se señala a los sujetos que cierta información ha sido retenida hasta que la investigación se complete. Este tipo de procedimiento debe recibir la aprobación explícita de un comité de evaluación ética.

El engaño deliberado de sujetos es considerablemente más controvertido que la simple retención de cierta información. Mentir a los sujetos es una táctica no empleada comúnmente en la investigación biomédica. Sin embargo, los investigadores sociales y conductuales algunas veces deliberadamente informan de manera engañosa a los sujetos para estudiar sus actitudes y comportamiento. Por ejemplo, científicos han fingido ser pacientes para estudiar el comportamiento de profesionales de la salud y pacientes en sus contextos naturales.

Algunas personas sostienen que el engaño deliberado nunca debiera aceptarse. Otros lo admitirían en ciertas circunstancias. Sin embargo, el engaño no se justifica cuando podría ocultar la posibilidad de que el sujeto se exponga a un riesgo superior al mínimo. Cuando el engaño se considera indispensable para el método de estudio, los investigadores deben demostrar a un comité de evaluación ética que ningún otro método de investigación sería suficiente, que podrían resultar avances significativos de la investigación y que nada de lo que se omitió, de divulgarse, ocasionaría que una persona

razonable rehusara participar. El comité de evaluación ética debiera determinar las consecuencias para el sujeto de ser engañado, si se le debiera informar acerca del engaño al finalizar la investigación y cómo debiera hacerse. Tal información, comúnmente llamada “*debriefing*”, supone, por lo general, explicar las razones del engaño. Al sujeto que desapruebe haber sido engañado, debiera ofrecerse la oportunidad de no autorizar que el investigador use la información así obtenida. Los investigadores y comités de evaluación ética debieran estar conscientes de que engañar a los sujetos de investigación puede perjudicarlos o dañarlos; los sujetos pueden ofenderse por no haber sido informados al enterarse de que han participado en un estudio bajo falsas condiciones. En algunos estudios se puede justificar el engaño de otras personas que no sean los sujetos, reteniendo o alterando elementos de la información. Tales tácticas son a menudo propuestas, por ejemplo, para estudios de abuso de cónyuges o niños. Un comité de evaluación ética debe revisar y aprobar todas las propuestas que planteen engañar a otras personas que no sean los sujetos. Estos últimos tienen derecho a exigir respuestas honestas a sus preguntas; los comités de evaluación ética deben determinar para cada estudio si otras personas que serán engañadas tienen el mismo derecho.

Intimidación e influencia indebida. La intimidación, de cualquier forma que se realice, invalida el consentimiento informado. Los potenciales sujetos que, a la vez, son pacientes, a menudo dependen de la atención médica del médico/investigador que, en consecuencia, tiene cierta credibilidad ante sus ojos, y cuya influencia sobre ellos puede ser considerable, particularmente si el protocolo de estudio tiene un componente terapéutico. Ellos pueden temer, por ejemplo, que la negativa a participar dañe la relación terapéutica o signifique la omisión de servicios de salud. El médico/investigador debe asegurarles que su decisión de participar no afectará la relación terapéutica u otros beneficios a que tengan derecho. En esta situación, el comité de evaluación ética debiera considerar si el consentimiento informado debiera ser solicitado por un tercero neutral.

El potencial sujeto no debe ser expuesto a influencia indebida. Sin embargo, el límite entre la persuasión justificable y la influencia indebida es impreciso. Por ejemplo, el investigador no debiera ofrecer seguridades injustificadas acerca de los beneficios, riesgos o inconvenientes de la investigación, o inducir a un pariente cercano o a un líder comunitario a influir en la decisión de un potencial sujeto. (Ver también la Pauta 4: *Consentimiento informado individual*).

Riesgos. Los investigadores debieran ser completamente objetivos al discutir los detalles de la intervención experimental, el dolor y la molestia que pudiera significar, y el conocimiento de los riesgos conocidos y posibles peligros. En proyectos de investigación complejos puede no ser posible ni deseable informar por completo a potenciales participantes acerca de cada posible riesgo. Sin embargo, se les debe informar acerca de todos los riesgos que ‘una persona razonable’ consideraría significativos para tomar la decisión de participar, incluyendo los riesgos, para el/la cónyuge o compañero/a, que se asocian a ensayos de, por ejemplo, psicotrópicos o fármacos del tracto genital. (Ver también Comentario sobre la Pauta 8, *Riesgos para grupos de personas*).

Excepción al requisito de consentimiento informado en estudios de situaciones de emergencia en que el investigador anticipa que muchos sujetos serán incapaces de consentir. Algunas veces los protocolos de investigación son diseñados para investigar condiciones que ocurren de forma repentina, incapacitando a los pacientes/sujetos para dar consentimiento informado. Ello ocurre, por ejemplo, en casos de trauma cerebral, paro cardiopulmonar y accidente vascular encefálico. En estos casos, la investigación no puede realizarse con pacientes que pueden dar consentimiento informado oportunamente y puede que no se disponga de tiempo para localizar a una persona que tenga la facultad de autorizar. En tales circunstancias es necesario, a menudo, proceder con las intervenciones de la investigación tan pronto como estén dadas las condiciones para evaluar un tratamiento en investigación u obtener el conocimiento deseado. Como esta clase de excepción de emergencia puede ser anticipada, el investigador debiera garantizar la evaluación y la aprobación de un comité de evaluación ética antes de iniciar el estudio. Si es posible, se debiera intentar identificar a la población que, probablemente, desarrollará la condición que será estudiada. Esto puede hacerse fácilmente, por ejemplo, si se trata de una condición que se repite periódicamente en los individuos, como en caso de convulsiones epilépticas o embriaguez. En tales casos, se debiera contactar a los potenciales sujetos mientras sean plenamente capaces de otorgar consentimiento informado e invitarlos a participar en la investigación durante futuros períodos de incapacidad. Si son pacientes de un médico independiente que es también el investigador, el médico debiera, de la misma forma, pedir su consentimiento mientras son plenamente capaces de dar consentimiento informado. En todos los casos en que la investigación aprobada ha comenzado sin el consentimiento previo de los pacientes/sujetos incapaces de dar consentimiento informado a causa de la ocurrencia de

una condición repentina, debieran obtener toda la información relevante tan pronto como estén en condiciones de recibirla, y debiera obtenerse su consentimiento para continuar su participación tan pronto como sea razonablemente posible.

Antes de proceder sin consentimiento informado previo, el investigador debe hacer esfuerzos razonables para localizar a alguien que tenga la facultad de autorizar en nombre de un paciente incapacitado. Si tal persona puede ser localizada y se niega a dar su autorización, el paciente no puede ser reclutado como sujeto. Los riesgos de todas las intervenciones y procedimientos serán justificados según lo establecido en la Pauta 9 (*Limitaciones especiales del riesgo cuando se investiga en individuos incapaces de dar consentimiento informado*). El investigador y el comité de evaluación ética debieran acordar un tiempo máximo de participación de un individuo sin obtener consentimiento informado del individuo o autorización, según la legislación aplicable, si la persona no es capaz de dar su consentimiento. Si para ese momento el investigador no ha obtenido el consentimiento o autorización -por la imposibilidad de contactar a un representante o por la negativa del paciente o de la persona o institución facultada para autorizar- la participación del paciente como sujeto debe concluir. Debiera ofrecerse al paciente o a la persona o institución que autoriza la oportunidad de prohibir el uso de datos derivados de la participación del paciente como sujeto, sin su consentimiento o autorización.

Cuando sea apropiado, los planes para realizar investigación de emergencia sin consentimiento previo de los sujetos debieran difundirse en la comunidad en que se realiza. El comité de evaluación ética, los investigadores y los patrocinadores debieran responder a las preocupaciones de la comunidad en el diseño y realización de la investigación. Si existe preocupación en la comunidad sobre la aceptabilidad de la investigación, debiera hacerse una consulta formal a los representantes designados por ella. La investigación no debiera realizarse si no tiene un respaldo sustancial de la comunidad afectada. (Ver Comentario sobre la Pauta 8, *Riesgos para grupos de personas*).

Excepción al requisito de consentimiento informado para incluir en ensayos clínicos a personas incapacitadas para dar consentimiento informado a causa de una condición aguda. Ciertos pacientes con una condición aguda que los incapacita para dar consentimiento informado pueden ser aptos para ser incluidos en un ensayo clínico en el cual la mayoría de los potenciales sujetos son capaces de dar consentimiento informado. Tal ensayo estaría relacionado con un nuevo tratamiento para una condición

aguda, tal como sepsis, accidente vascular encefálico o infarto de miocardio. El tratamiento en investigación mantendría la expectativa de beneficio directo y se justificaría de esa manera, aunque la investigación pudiera involucrar procedimientos o intervenciones sin beneficio directo, pero de riesgo mínimo; un ejemplo sería el proceso de aleatorización o recolectar sangre adicional para propósitos de investigación. En tales casos, el protocolo inicial, sometido a aprobación por el comité de evaluación ética, debiera anticipar que algunos pacientes pueden ser incapaces de consentir y proponer para ellos una forma de consentimiento por apoderado, como la autorización de un pariente responsable. Cuando el comité de evaluación ética haya aprobado o aceptado tal protocolo, un investigador puede solicitar la autorización de un pariente responsable y considerar al paciente como sujeto.

Pauta 7

Incentivos para participar en una investigación

Se puede reembolsar a los sujetos ganancias no percibidas, costos de viaje y otros gastos en que hubieren incurrido al tomar parte en un estudio; pueden, asimismo, recibir servicios médicos gratuitos. Se puede también pagar o compensar a los sujetos por los inconvenientes sufridos y el tiempo empleado, particularmente a aquéllos que no reciben beneficio directo de la investigación. Sin embargo, los pagos no debieran ser tan elevados o los servicios médicos tan amplios como para inducir a los potenciales sujetos a consentir participar en la investigación en forma poco racional (“incentivo indebido”). Todos los pagos, reembolsos y servicios médicos proporcionados a los sujetos deben haber sido aprobados por un comité de evaluación ética.

Comentario sobre la Pauta 7

Retribución aceptable. Puede reembolsarse a los sujetos de investigación gastos de transporte y otros, incluyendo ganancias no percibidas, asociadas con su participación en la investigación. Aquellos que no reciben beneficios directos de la investigación podrían también recibir una pequeña cantidad de dinero por la inconveniencia de participar en la investigación. Todos los sujetos pueden recibir servicios médicos no relacionados con la investigación y tener acceso a procedimientos y exámenes en forma gratuita.

Retribución inaceptable. Los pagos en dinero o en especies a los sujetos de investigación no debieran ser tan elevados como para persuadirles de correr riesgos innecesarios o de ofrecerse como voluntarios en forma poco racional. Los pagos o retribuciones que pongan en peligro la capacidad de la persona de ejercitar una elección libre invalidan el consentimiento. Puede ser difícil distinguir entre retribución adecuada e influencia indebida para que alguien participe en una investigación. Una persona sin empleo o un estudiante puede considerar una retribución de forma diferente que una persona con trabajo. Alguien que no tenga acceso a atención médica puede ser o no influenciado indebidamente a participar en la investigación simplemente para recibir tal atención. Un potencial sujeto puede ser inducido a participar para obtener un mejor diagnóstico o acceso a un medicamento no accesible de otro modo; los comités locales de evaluación ética pueden encontrar aceptables tales incentivos. Por consiguiente, las retribuciones monetarias y en especies deben ser evaluadas a la luz de las tradiciones de la cultura particular y de la población en cuyo ámbito se ofrecen, para determinar si constituyen influencia indebida. El comité de evaluación ética, por lo general, será el mejor árbitro para determinar aquello que constituye una retribución material razonable en circunstancias especiales. Cuando las intervenciones o procedimientos de la investigación sin expectativa de beneficio directo presenten un riesgo superior al mínimo, todos los participantes en la investigación -patrocinadores, investigadores y comités de evaluación ética- tanto en el país que financia como en el país anfitrión, debieran ser cuidadosos en evitar incentivos materiales indebidos.

Personas incapaces. Las personas incapaces pueden ser susceptibles de explotación económica por parte de sus tutores. No debiera ofrecerse a un tutor al que se pida autorización una retribución distinta del reembolso por viajes y gastos relacionados.

Retiro de un estudio. Cuando un sujeto se retira de una investigación por razones relacionadas con el estudio mismo, como efectos colaterales inaceptables del fármaco en estudio o razones de salud, debiera ser remunerado o retribuido como si hubiera participado completamente. Cuando un sujeto se retira por cualquier otro motivo debiera recibir pago en proporción a su participación. Un investigador que debe eliminar a un sujeto del estudio por incumplimiento deliberado está autorizado a no entregar parte o la totalidad del pago.

Pauta 8

Beneficios y riesgos de participar en un estudio

En toda investigación biomédica en sujetos humanos, el investigador debe garantizar que los beneficios potenciales y los riesgos estén razonablemente balanceados y que los riesgos hayan sido minimizados.

- **Las intervenciones o procedimientos que incluyan la posibilidad de beneficio diagnóstico, terapéutico o preventivo directo para el sujeto individual, a la luz de los riesgos y beneficios previstos, deben justificarse por la expectativa de que serán, al menos, tan ventajosas para él como cualquier otra alternativa disponible. Los riesgos de tales intervenciones o procedimientos ‘beneficiosos’ deben justificarse en relación con los beneficios esperados para el sujeto individual.**
- **Los riesgos de intervenciones sin posibilidad de beneficio diagnóstico, terapéutico o preventivo directo para el individuo deben justificarse en relación con los beneficios anticipados para la sociedad (conocimiento generalizable). Los riesgos de tales intervenciones deben ser razonables en relación con la importancia del conocimiento que se espera obtener.**

Comentario sobre la Pauta 8

En varios párrafos, la Declaración de Helsinki trata del bienestar de los sujetos de investigación y de cómo evitar riesgo. Las consideraciones relativas al bienestar de los sujetos debieran tener prioridad sobre los intereses de la ciencia y la sociedad (*Párrafo 5*); los ensayos clínicos deben estar precedidos por un adecuado trabajo de laboratorio o experimentación en animales para demostrar una probabilidad razonable de éxito sin riesgo indebido (*Párrafo 11*); cada proyecto debiera estar precedido por una cuidadosa evaluación de los riesgos y cargas predecibles en comparación con los beneficios previstos para el sujeto o para otros (*Párrafo 16*); los investigadores médicos deben estar seguros de que los riesgos previstos han sido adecuadamente evaluados y pueden ser manejados satisfactoriamente (*Párrafo 17*); y los riesgos y cargas para el sujeto deben minimizarse y ser razonables en relación con la importancia del objetivo o conocimiento que se espera obtener (*Párrafo 18*).

La investigación biomédica a menudo emplea una variedad de intervenciones, de las cuales algunas prometen beneficio terapéutico directo (intervenciones que producen beneficio) y otras son aplicadas solamente para responder a una pregunta de investigación (intervenciones que no producen beneficio). Las intervenciones que producen beneficio se justifican, al igual que en la práctica médica, por la expectativa de que serán, al menos, tan ventajosas para los individuos afectados a la luz de los riesgos y beneficios, como cualquier otra alternativa disponible. Las intervenciones que no producen beneficio son evaluadas de manera diferente; ellas pueden ser justificadas sólo apelando al conocimiento que se espera obtener. Al evaluar los riesgos y beneficios que presenta un protocolo para una población, es apropiado considerar el daño que podría resultar de renunciar a la investigación.

Los Párrafos 5 y 18 de la Declaración de Helsinki no impiden que los voluntarios bien informados, capaces de apreciar plenamente los riesgos y beneficios de la investigación, participen en ella por razones altruistas o retribución modesta.

Minimización del riesgo asociado con la participación en un ensayo aleatorio controlado. En ensayos aleatorios controlados los sujetos arriesgan ser destinados a recibir un tratamiento inferior. Son asignados por azar a uno, dos o más brazos de intervención con seguimiento hasta un predeterminado punto final (se entiende que las intervenciones incluyen terapias nuevas o establecidas, pruebas diagnósticas y medidas preventivas). Una intervención es evaluada al compararla con otra intervención (un control) que, corrientemente, es el mejor método disponible en ese momento, seleccionado entre los tratamientos seguros y efectivos disponibles globalmente, a menos que éticamente se justifique utilizar alguna otra intervención de tipo control, como un placebo (Ver Pauta 11).

Cuando la intervención consiste en un ensayo aleatorio controlado diseñado para prevenir o posponer un resultado letal o invalidante, para minimizar el riesgo el investigador no debe retirar al sujeto de una terapia que se sabe es superior a la intervención que se está probando, a menos que se justifique por los estándares establecidos en la Pauta 11. Asimismo, el investigador debe incluir en el protocolo de investigación un consejo independiente para la supervisión de los datos de investigación (Comité de Supervisión de Datos y Seguridad) (Data and Safety Monitoring Board); una de las funciones de este consejo es proteger a los sujetos de investigación de reacciones adversas previamente desconocidas o de la exposición innecesariamente prolongada a una terapia inferior. Al comienzo de un ensayo

aleatorio controlado, normalmente se establecen los criterios de terminación anticipada (reglas o pautas de terminación).

Riesgos para grupos de personas. La investigación en ciertos campos, tales como la epidemiología, la genética o la sociología, puede presentar riesgos para los intereses de comunidades, sociedades o grupos racial o étnicamente definidos. Podría publicarse información que estigmatizara a un grupo o expusiera a sus miembros a discriminación. Tal información, por ejemplo, podría indicar, correcta o incorrectamente, que el grupo tiene una frecuencia mayor de alcoholismo, enfermedad mental o enfermedades de transmisión sexual, o es particularmente susceptible a ciertos desórdenes genéticos. Los planes para realizar tal investigación debieran ser sensibles a tales consideraciones, a la necesidad de mantener confidencialidad durante y después del estudio, y a la necesidad de publicar los resultados de una manera respetuosa para los intereses de todos los afectados o, en ciertas circunstancias, no publicarlos. El comité de evaluación ética debiera asegurar que se consideren los intereses de todos los afectados; a menudo es aconsejable tener consentimiento individual complementado con la consulta a la comunidad.

[Las bases éticas para la justificación de riesgos son elaboradas adicionalmente en la Pauta 9]

Pauta 9

Limitaciones especiales del riesgo cuando se investiga en individuos incapaces de dar consentimiento informado

Si existe una justificación ética y científica para realizar una investigación con individuos incapaces de dar consentimiento informado, el riesgo de intervenciones propias de la investigación que no proporcionen la posibilidad de beneficio directo para el sujeto individual no debe ser mayor que el riesgo asociado a un examen médico o psicológico de rutina de tales personas. Puede permitirse incrementos leves o menores por encima de tal riesgo cuando exista una fundamentación científica o médica superior para tales incrementos y cuando un comité de evaluación ética los haya aprobado.

Comentario sobre la Pauta 9

El estándar de bajo riesgo: Ciertos individuos o grupos pueden tener limitada su capacidad de dar consentimiento informado debido a que su autonomía se encuentra limitada, como en el caso de los prisioneros, o por tener una capacidad cognitiva disminuida. Para investigaciones en personas incapaces de consentir, o cuya capacidad para tomar una decisión informada puede no alcanzar plenamente el estándar del consentimiento informado, los comités de evaluación ética deben distinguir entre los riesgos que no exceden a los asociados con un examen médico o psicológico de rutina y los que exceden a éstos.

Cuando los riesgos de tales intervenciones no excedan a los asociados a un examen médico o psicológico de rutina en tales personas, no se requiere de medidas protectoras especiales, sustantivas o de procedimiento, distintas de aquéllas generalmente requeridas para toda investigación en miembros de una clase particular de personas. Cuando los riesgos excedan a aquéllos, los comités de evaluación ética deben verificar: 1) que la investigación esté diseñada para dar respuesta a la enfermedad que afecta a los potenciales sujetos o a condiciones a las que son particularmente susceptibles; 2) que los riesgos de las intervenciones sean sólo ligeramente mayores que los asociados a los exámenes médicos y psicológicos de rutina de tales personas en la condición o circunstancias clínicas que se investiga; 3) que el objetivo de la investigación sea lo suficientemente importante como para justificar que los sujetos se expongan a un riesgo mayor; y 4) que las intervenciones sean razonablemente proporcionales a las intervenciones clínicas que los sujetos han experimentado o se espera que experimenten en relación con la condición que se investiga.

Si durante la investigación tales sujetos, incluyendo niños, llegan a ser capaces de dar consentimiento informado en forma independiente, debe obtenerse su consentimiento para continuar su participación.

No existe una definición precisa acordada internacionalmente de lo que significa “incremento leve o menor” por encima de los riesgos asociados con exámenes médicos o psicológicos de rutina. Se deduce su significado de lo que varios comités de evaluación ética han informado. Entre los ejemplos se incluyen punciones lumbares adicionales, aspiraciones de médula ósea en niños con condiciones para las cuales estos exámenes se indican regularmente en la práctica clínica. El requisito de que el objetivo de la investigación sea relevante para la enfermedad o condición que afecta a potenciales sujetos descarta el uso de tales intervenciones en niños sanos.

El requisito de que las intervenciones de la investigación sean razonablemente proporcionadas a intervenciones clínicas que los sujetos pueden haber experimentado o es probable que experimenten por la condición investigada, tiene la intención de permitir a los sujetos decidir si aceptan o rechazan procedimientos adicionales para propósitos de investigación, basados en su experiencia personal. Sus decisiones serán, por tanto, más informadas, aun cuando no alcancen plenamente el estándar de consentimiento informado.

(Ver también Pautas 4: *Consentimiento informado individual*; 13: *Investigación en que participan personas vulnerables*; 14: *Investigación en que participan niños*; y 15: *Investigación en que participan individuos cuyos trastornos mentales o conductuales los incapacitan para dar adecuadamente consentimiento informado*).

Pauta 10

Investigación en poblaciones y comunidades con recursos limitados

Antes de realizar una investigación en una población o comunidad con recursos limitados, el patrocinador y el investigador deben hacer todos los esfuerzos para garantizar que:

- **la investigación responde a las necesidades de salud y prioridades de la población o comunidad en que se realizará; y**
- **cualquier intervención o producto desarrollado, o conocimiento generado, estará disponible razonablemente para beneficio de aquella población o comunidad.**

Comentario sobre la Pauta 10

Esta pauta se refiere a países o comunidades con recursos limitados que son o pueden ser vulnerables a ser explotadas por parte de patrocinadores e investigadores de países y comunidades relativamente ricos.

Respuesta adecuada (responsiveness) de la investigación a las necesidades y prioridades de salud. El requisito ético de que la investigación responda a las necesidades de salud de la población o comunidad en que se realiza exige decisiones sobre lo necesario para cumplir con este requisito. No es suficiente simplemente determinar que una enfermedad es frecuente en la población y que una investigación nueva o

adicional es necesaria: el requisito ético de “respuesta adecuada” (“responsiveness”) sólo puede cumplirse si las intervenciones exitosas u otras clases de beneficios en salud se ponen a disposición de la población. Esto es aplicable especialmente en investigaciones realizadas en países en los cuales los gobiernos carecen de recursos para poner ampliamente a disposición tales productos o beneficios. Aun cuando un producto que será probado en un país particular tenga menor costo que el tratamiento estándar en otros países, el gobierno o los individuos en ese país pueden ser todavía incapaces de asumir su costo. Si el conocimiento obtenido a partir de la investigación en tal país es usado, primariamente, en beneficio de las poblaciones que pueden asumir el costo del producto probado, la investigación puede caracterizarse como explotadora y, por tanto, como no ética.

Cuando una intervención en estudio tiene un importante potencial para la atención de salud en el país anfitrión, la negociación que el patrocinador debiera realizar para determinar las implicaciones prácticas de “respuesta adecuada” (responsiveness), así como de “disponibilidad razonable”, debiera incluir a representantes de partes interesadas del país anfitrión; éstas incluyen al gobierno nacional, Ministerio de Salud, autoridades locales de salud, grupos éticos y científicos interesados, así como a representantes de las comunidades de las que proceden los sujetos y a organizaciones no gubernamentales, tales como grupos de apoyo a la salud. La negociación debiera cubrir la infraestructura de atención de salud requerida para el uso racional y seguro de la intervención, la posibilidad de autorización para su distribución y decisiones respecto a pagos, derechos de patentes, subsidios, tecnología y propiedad intelectual, así como costos de distribución, cuando esta información económica no sea de tipo comercial. En algunos casos, los productos con éxito necesariamente involucrarán a organizaciones internacionales, gobiernos donantes y agencias bilaterales, organizaciones internacionales no gubernamentales y sector privado. El desarrollo de una infraestructura de atención de salud debiera facilitarse al comienzo, de manera que pueda utilizarse durante y después del desarrollo de la investigación.

Adicionalmente, si se ha demostrado que un medicamento investigado es beneficioso, el patrocinador debiera continuar proporcionándolo a los sujetos después de la conclusión del estudio y estando pendiente su aprobación por una autoridad reguladora de fármacos. El patrocinador difícilmente puede poner a disposición de la comunidad o población, en forma generalizada, una intervención beneficiosa hasta un cierto tiempo después de concluido el estudio, ya que los suministros pueden ser escasos y, de cualquier manera, no puede ponerse a disposición en forma generalizada

antes de que una autoridad reguladora de fármacos la haya aprobado.

Para investigaciones menores y cuando el resultado sea conocimiento científico más que un producto comercial, esta planificación o negociación compleja muy pocas veces, si es que alguna vez, es necesaria. Sin embargo, debe existir seguridad de que el conocimiento científico desarrollado será utilizado para beneficio de la población.

Disponibilidad razonable. El concepto de “disponibilidad razonable” es complejo y necesita determinarse caso a caso. Entre las consideraciones relevantes se incluye la cantidad de tiempo durante la cual la intervención o producto desarrollado, u otro beneficio acordado, estará disponible para los sujetos de investigación o la comunidad o población afectada; la gravedad de la condición médica del sujeto; el efecto de retirar el medicamento que se probará (por ejemplo, muerte de un sujeto); el costo para el sujeto o el servicio de salud; y el problema del incentivo indebido si se entrega una intervención en forma gratuita.

En general, si existe una buena razón para creer que es improbable que un producto desarrollado o un conocimiento generado por la investigación esté razonablemente disponible o se aplique para beneficio de la población de un país o comunidad anfitriones propuestos después del término del estudio, no es ético realizar la investigación en tal país o comunidad. Esto no debiera excluir la realización de estudios diseñados para evaluar conceptos terapéuticos innovadores. Como rara excepción, por ejemplo, la investigación puede ser diseñada para obtener evidencia preliminar de que un medicamento o una clase de fármacos tiene un efecto beneficioso en el tratamiento de una enfermedad que ocurre sólo en una región con recursos extremadamente limitados, y ello no puede realizarse razonablemente bien en comunidades más desarrolladas. Tal investigación puede justificarse éticamente aun si no existe un plan para que un producto esté disponible para la población del país o comunidad anfitriones al concluir la fase preliminar de su desarrollo. Si se encuentra que el concepto es válido, fases subsiguientes de la investigación podrían resultar en un producto que podría estar razonablemente disponible al término de ésta.

(Ver también Pauta 3: *Evaluación ética de la investigación patrocinada externamente*; Pauta 12: *Distribución equitativa de cargas y beneficios*; Pauta 20: *Fortalecimiento de la capacidad de evaluación ética y científica y de la investigación biomédica*; y Pauta 21: *Obligación ética de los patrocinadores externos de proporcionar servicios para la atención de salud*).

Pauta 11

Elección del control en ensayos clínicos

Por regla general, los sujetos de investigación en el grupo control de un ensayo de diagnóstico, terapia o prevención, debieran recibir una intervención de efectividad comprobada. En algunas circunstancias, puede ser éticamente aceptable usar un control alternativo, tal como placebo o “ausencia de tratamiento”.

El placebo puede usarse:

- **cuando no existe una intervención de efectividad comprobada;**
- **cuando la omisión de una intervención de efectividad comprobada expondría a los sujetos, a lo sumo, a una molestia temporal o a un retraso en el alivio de los síntomas;**
- **cuando el uso de una intervención de efectividad comprobada como control no produciría resultados científicamente confiables y el uso de placebo no añadiría ningún riesgo de daño serio o irreversible para los sujetos.**

Comentario sobre la Pauta 11

Consideraciones generales para ensayos clínicos controlados. El diseño de ensayos de investigación para intervenciones diagnósticas, terapéuticas o preventivas suscita problemas ética y científicamente interrelacionados para los patrocinadores, investigadores y comités de evaluación ética. Para obtener resultados confiables, los investigadores deben comparar los efectos de una intervención en sujetos asignados al grupo experimental del ensayo (o grupos) con los efectos que una intervención control produce en un sujeto extraído de la misma población y asignado al grupo control. La aleatorización es el método preferible para asignar sujetos a los varios grupos del ensayo clínico, a menos que otro método, tal como controles históricos o descritos en la bibliografía científica, puedan ser ética y científicamente justificados. Además de su superioridad científica habitual, la asignación aleatoria del tratamiento ofrece la ventaja de que los beneficios y riesgos previstos de participar en el ensayo tienden a ser equivalentes para todos los sujetos.

Un ensayo clínico no puede justificarse éticamente a menos que sea capaz de producir resultados científicamente confiables. Cuando el objetivo es establecer la efectividad y seguridad de una intervención, el uso de un control placebo en lugar de un control activo es a menudo preferible para obtener un resultado científico confiable. En muchos casos, la capacidad de un ensayo de distinguir intervenciones efectivas de inefectivas (“ensayo de su sensibilidad”) no puede garantizarse a menos que el control sea un placebo. Sin embargo, si el efecto de usar placebo fuera privar a los sujetos del grupo control de una intervención de efectividad comprobada y, por tanto, los expusiera a daños serios, particularmente si son irreversibles, obviamente no sería ético usar placebo.

Control por placebo en ausencia de una alternativa efectiva vigente.
El uso de placebo en el grupo control de un ensayo clínico es éticamente aceptable cuando, según se establece en la Declaración de Helsinki (Párrafo 29), “no hay procedimientos preventivos, diagnósticos o terapéuticos probados”. En este caso, por regla general, un diseño que incluya placebo es científicamente preferible a ninguna intervención. En ciertas circunstancias, sin embargo, un diseño alternativo puede ser ética y científicamente aceptable y preferible; un ejemplo sería el de ensayos clínicos de intervenciones quirúrgicas, pues para muchos de éstos es imposible encontrar un placebo adecuado o es éticamente inaceptable utilizarlo; otro ejemplo sería el de ciertos ensayos de vacunas en los cuales un investigador podría elegir administrar a los sujetos del grupo ‘control’ una vacuna no relacionada con la que se investiga.

Ensayos controlados por placebo que implican sólo riesgos menores.
Un diseño controlado por placebo puede ser éticamente aceptable y científicamente preferible cuando la condición por la cual los pacientes/sujetos son asignados al azar al placebo o tratamiento activo sólo causa una pequeña desviación en medidas fisiológicas, como una ligera elevación de la presión sanguínea o un mínimo incremento en los niveles de colesterol plasmático, y si retardar u omitir el tratamiento disponible puede causar sólo molestias temporales (por ejemplo, dolor de cabeza común) y no serias consecuencias adversas. El comité de evaluación ética debe quedar plenamente convencido de que los riesgos de omitir una intervención de efectividad comprobada son verdaderamente menores y de corta duración.

Control por placebo cuando el control activo no produciría resultados confiables. Otro argumento para usar un control por placebo en vez de una intervención de efectividad comprobada consiste en que la documentación existente sobre la intervención de efectividad comprobada no sea suficiente para permitir una comparación científicamente confiable con la intervención que se investiga; es entonces difícil, o incluso imposible, diseñar un estudio científico confiable sin usar un placebo. Sin embargo, esto no constituye siempre una base éticamente aceptable para privar a los sujetos control de una intervención de efectividad comprobada; sólo sería éticamente aceptable cuando no añada ningún riesgo de daño serio para los sujetos, en particular daño irreversible. En algunos casos, la condición a la cual se aplica la intervención (por ejemplo, cáncer o VIH/SIDA) es demasiado grave como para privar a los sujetos control de una intervención de efectividad comprobada.

Este último argumento (*cuando el control activo no produciría resultados científicamente confiables*) difiere en el énfasis del primero (*ensayos que suponen sólo riesgos menores*). En ensayos que suponen sólo riesgos menores, las intervenciones propias de la investigación se aplican a condiciones relativamente triviales, tales como el resfrío común o la pérdida de cabello; renunciar a una intervención de efectividad comprobada durante el período de un ensayo sólo priva a los sujetos control de beneficios menores. Por esta razón no resulta contrario a la ética usar un diseño de control por placebo. Incluso si fuera posible diseñar la denominada prueba de “no inferioridad”, o “equivalencia”, usando un control activo, todavía sería ético usar un diseño de control por placebo. En cualquier caso, el investigador debe asegurar a un comité de evaluación ética que se protegerá plenamente la seguridad y los derechos humanos de los sujetos, que se informará completamente a los potenciales sujetos sobre tratamientos alternativos y que el propósito y diseño del estudio son científicamente válidos. La aceptabilidad ética de tales estudios controlados por placebo aumenta según disminuye el período de uso del placebo, y cuando el diseño del estudio permite cambiar a tratamiento activo (“escape treatment”) si ocurren síntomas intolerables.

Uso excepcional de un control distinto a una intervención de efectividad comprobada. Una excepción a la regla general se aplica en algunos estudios diseñados para desarrollar una intervención terapéutica, preventiva o diagnóstica que se utilizará en un país o comunidad que no dispone de una intervención de efectividad comprobada y es improbable que la obtenga en el futuro, generalmente por razones económicas o de logística. Tal estudio

se propone poner a disposición de la población del país o comunidad una alternativa efectiva frente a una intervención de efectividad comprobada que no está disponible localmente. De esta forma, la intervención que se investiga debe responder a las necesidades de salud de la población de la cual son reclutados los sujetos y debe asegurarse que, si se prueba que es efectiva y segura, será razonablemente puesta a disposición de la población. Asimismo, los comités de evaluación ética y científica deben estar convencidos de que la intervención de efectividad comprobada no puede usarse como comparador, porque su uso no produciría resultados científicamente confiables, relevantes para las necesidades de salud de la población estudiada. En estas circunstancias, un comité de evaluación ética puede aprobar un ensayo clínico cuyo control es distinto de una intervención de efectividad comprobada, tal como un placebo, no recibir tratamiento o recibir un remedio local.

Algunas personas objetan fuertemente el uso excepcional de un control diferente de una intervención de efectividad comprobada ya que podría conducir a la explotación de poblaciones pobres y en desventaja. La objeción descansa en tres argumentos:

- El control por placebo podría exponer a los sujetos de investigación a riesgo de daño serio o irreversible cuando el uso de una intervención de efectividad comprobada como control podría evitar el riesgo.
- No todos los expertos científicos concuerdan sobre las condiciones en las cuales una intervención de efectividad comprobada usada como control no produciría resultados científicamente confiables.
- La fundamentación económica de no disponer de una intervención de efectividad comprobada no justifica realizar un estudio controlado por placebo en un país de recursos limitados, dado que realizar un estudio con el mismo diseño en una población con acceso general a la intervención de efectividad comprobada no sería ético.

Control por placebo cuando una intervención de efectividad comprobada no está disponible en el país anfitrión. El problema consiste en determinar cuándo debiera permitirse una excepción a la regla general que establece que los sujetos en el grupo control de un ensayo clínico debieran recibir una intervención de efectividad comprobada.

El argumento habitual para proponer la excepción señala que la intervención en estudio podría ponerse a disposición, dados los recursos financieros e infraestructura del país, en tanto que la intervención de efectividad comprobada no es de uso general o no está disponible en el país

en el cual se realizará el estudio, ya sea por motivos económicos o logísticos.

Otro argumento propuesto para diseñar un ensayo controlado por placebo consiste en que usar una intervención de efectividad comprobada como control no produciría datos relevantes, científicamente confiables, para el país en que se realizará el ensayo. Los datos existentes acerca de la efectividad y seguridad de la intervención de efectividad comprobada pueden haberse recolectado en circunstancias diferentes a las de la población en que se propone realizar el ensayo; esto, puede argumentarse, podría hacer que su uso en el ensayo carezca de fiabilidad. Podría argumentarse que la enfermedad o condición se manifiesta diferentemente en poblaciones distintas, o que otros factores incontrolables podrían invalidar el uso de los datos existentes para propósitos de comparación.

El uso de control por placebo en estas circunstancias es éticamente controvertido por las siguientes razones:

- Los patrocinadores de la investigación podrían utilizar países o comunidades pobres como lugares de ensayo para una investigación que podría ser difícil o imposible de realizar en países en los cuales existe acceso general a una intervención de efectividad comprobada y, si se prueba que es segura y efectiva, es probable que la intervención en estudio sea comercializada en países en los cuales una intervención de efectividad comprobada está ya disponible, mientras que es improbable que sea comercializada en el país anfitrión.
- Los sujetos de investigación, tanto los del grupo activo como los del grupo control, son pacientes que pueden tener una enfermedad grave, posiblemente con peligro de muerte. Normalmente, no tienen acceso a una intervención de efectividad comprobada disponible en la actualidad para pacientes similares en muchos otros países. De acuerdo con los requisitos de una prueba científicamente confiable, se espera que los investigadores, que pueden ser sus médicos tratantes, incluyan algunos de estos pacientes/sujetos en el grupo control placebo. Esto parecería ser una violación del deber fiduciario del médico de una irrestricta lealtad hacia el paciente, particularmente en casos en que una terapia efectiva conocida podría ponerse a disposición de los pacientes.

Un argumento de uso excepcional del control por placebo puede ser que la autoridad de salud de un país en el cual una intervención de efectividad comprobada no esté generalmente disponible o asequible y es improbable que llegue a estarlo en el futuro, busque desarrollar una intervención asequible para un problema de salud que afecta a su población. En estas circunstancias,

puede haber menor motivo de preocupación de que un diseño placebo implique explotación y, por tanto, no sea ético, ya que la autoridad de salud tiene responsabilidad por la salud de la población, y hay razones de salud válidas para probar una intervención aparentemente beneficiosa. En estos casos, un comité de evaluación ética puede determinar que el ensayo propuesto es éticamente aceptable, con tal que se garanticen los derechos y seguridad de los sujetos.

Los comités de evaluación ética tendrán que realizar un cuidadoso análisis de las circunstancias para determinar si el uso de placebo en lugar de una intervención de efectividad comprobada es éticamente aceptable. Deberán estar seguros de que sea improbable que una intervención de efectividad comprobada estará disponible y se pueda implementar en ese país. Sin embargo, esto puede ser difícil de determinar pues, obviamente, con suficiente persistencia e ingenio pueden encontrarse formas de acceso a productos médicos previamente inaccesibles, evitando el problema ético del uso de control por placebo.

Cuando el argumento para proponer un ensayo controlado por placebo consiste en que el uso de una intervención de efectividad comprobada como control no produciría datos relevantes científicamente confiables para el país anfitrión, el comité de evaluación ética en este país tiene opción de solicitar la opinión de un experto sobre si utilizar una intervención de efectividad comprobada en el grupo control invalidaría los resultados de la investigación.

Un “ensayo de equivalencia” como alternativa a un ensayo controlado por placebo. Una alternativa a un diseño de control por placebo en estas circunstancias sería un “ensayo de equivalencia” que compararía una intervención en estudio con una intervención de efectividad comprobada y produciría datos científicamente confiables. En un país en el cual no está disponible una intervención de efectividad comprobada, un ensayo de equivalencia no se diseña para determinar si la intervención en estudio es superior a una de efectividad comprobada utilizada en alguna parte del mundo; su propósito es, más bien, determinar si la intervención en estudio es, en efectividad y seguridad, equivalente o casi equivalente a la de efectividad comprobada. Sin embargo, sería peligroso concluir que una intervención demostrada como equivalente o casi equivalente a una intervención de efectividad y seguridad comprobadas es mejor que nada o superior a cualquier intervención que esté disponible en el país; podría haber diferencias sustanciales entre los resultados de ensayos clínicos superficialmente idénticos realizados en diferentes países. Si existen

diferencias, sería científicamente aceptable y éticamente preferible conducir tales ensayos de ‘equivalencia’ en países en los cuales una intervención de efectividad comprobada ya está a disposición.

Si existe base sustancial para que el comité de evaluación ética concluya que una intervención de efectividad comprobada no puede ponerse a disposición y no se podrá implementar, el comité debiera asegurar que los participantes interesados hayan formulado planes para lograr que la intervención en estudio estará razonablemente disponible en el país o comunidad anfitriones una vez que se haya establecido su efectividad y seguridad. Además, cuando el estudio tenga un patrocinador externo, la aprobación debiera depender, generalmente, de los patrocinadores y autoridades de salud del país anfitrión, habiéndose producido un proceso de negociación y planificación, incluyendo la justificación del estudio con respecto a las necesidades locales de atención de salud.

Medios para minimizar el daño a sujetos en control por placebo. Aun cuando los controles por placebo estén justificados en una de las bases establecidas en la pauta, existen medios para minimizar la posibilidad de efectos perjudiciales por encontrarse en el grupo control.

Primero, un grupo control por placebo no necesariamente debe quedar sin tratamiento. Puede emplearse un “diseño aditivo” (diseño *add-on*), cuando la terapia que se investiga y el tratamiento estándar tienen diferentes mecanismos de acción. El tratamiento que será probado y el placebo son añadidos al tratamiento estándar. Tales estudios tienen lugar, particularmente, cuando se sabe que un tratamiento estándar disminuye la mortalidad o la morbilidad irreversible, pero un ensayo utilizando el tratamiento estándar como control activo no puede realizarse o sería difícil de interpretar [*International Conference on Harmonisation (ICH) Guideline: Choice of Control Group and Related Issues in Clinical Trials, 2000*] (Pautas de la Conferencia Internacional de Armonización: Elección del Grupo Control y Aspectos Relacionados en Ensayos Clínicos, 2000). Al estudiar tratamientos más efectivos para enfermedades mortales como cáncer, VIH/SIDA, o insuficiencia cardíaca, diseños aditivos son medios particularmente útiles para mejorar intervenciones no plenamente efectivas o con efectos secundarios intolerables. También tienen un lugar en el tratamiento de la epilepsia, el reumatismo y la osteoporosis, pues discontinuar una terapia de efectividad comprobada podría resultar en discapacidad progresiva, molestia inaceptable, o en ambas.

Segundo, como se indica en el Comentario sobre la Pauta 8, cuando la intervención en un ensayo aleatorio controlado está diseñada para prevenir o posponer un resultado letal o discapacitante, el investigador puede minimizar los efectos dañinos de los estudios de control por placebo solicitando la supervisión de los datos de la investigación a un “Data and Safety Monitoring Board” (DSMB) (Comité de Supervisión de Datos y Seguridad) independiente. Una de sus funciones es proteger a los sujetos de reacciones adversas previamente desconocidas; otra consiste en evitar la exposición prolongada innecesaria a una terapia inferior. El comité cumple esta última función por medio de un análisis intermedio de eficacia para asegurar que el ensayo no continuará más allá del punto en que se demuestre que una terapia en investigación es efectiva. Normalmente, al comienzo de un ensayo aleatorio controlado se establecen criterios para adelantar su término (normas o pautas de terminación).

En algunos casos, se requiere que el DSMB realice “cálculos condicionados de potencia”, diseñados para determinar la probabilidad de que un ensayo clínico particular en algún momento demuestre que la terapia que se investiga es efectiva. Si aquella probabilidad es muy baja, se espera que el DSMB recomiende la terminación del ensayo clínico, ya que no sería ético continuar más allá de este punto.

En la mayoría de las investigaciones en seres humanos es innecesario designar un DSMB. Con el objeto de asegurar el seguimiento para la detección temprana de hechos adversos en la investigación, el patrocinador o el investigador principal nombra a un individuo responsable para que aconseje, si es necesario, el cambio de sistema de seguimiento de eventos adversos o del proceso de consentimiento informado o, incluso, para considerar la terminación del estudio.

Pauta 12

Distribución equitativa de cargas y beneficios en la selección de grupos de sujetos en la investigación

Los grupos o comunidades invitados a participar en una investigación debieran ser seleccionados de tal forma que las cargas y beneficios del estudio se distribuyan equitativamente. Debe justificarse la exclusión de grupos o comunidades que pudieran beneficiarse al participar en el estudio.

Comentario sobre la Pauta 12

Consideraciones generales: La equidad requiere que ningún grupo o clase de personas, al participar en una investigación, soporte una carga superior a la que corresponde a una justa distribución. Del mismo modo, no debiera privarse a ningún grupo de su justa parte en los beneficios de la investigación, sean de corta o larga duración; tales beneficios incluyen los beneficios directos de la participación así como los del nuevo conocimiento que la investigación pretende alcanzar. Cuando las cargas o beneficios de la investigación vayan a ser distribuidos en forma desigual entre individuos o grupos de personas, los criterios para tal distribución debieran estar moralmente justificados y no ser arbitrarios. En otras palabras, una asignación desigual debe ser equitativa. Los sujetos deben ser reclutados de la población que cumpla los requisitos en el área geográfica general del ensayo independientemente de la raza, etnicidad, estrato económico o género, a menos que exista una importante razón científica para hacerlo de otro modo.

En el pasado se excluyó a grupos de personas de participar en investigaciones por razones que en ese entonces se consideraron adecuadas. Como consecuencia de tales exclusiones, la información sobre el diagnóstico, prevención y tratamiento de enfermedades en tales grupos de personas es limitada. Esto ha provocado una seria injusticia social. Si la información sobre el manejo de enfermedades es considerada un beneficio distribuido en la sociedad, es injusto privar a ciertos grupos de personas de ese beneficio. Documentos como la Declaración de Helsinki y el UNAIDS Guidance Document *Ethical Considerations in HIV Preventive Vaccine Research* (Documento de Orientación del ONUSIDA *Consideraciones Éticas sobre la Investigación de Vacunas Preventivas Contra el VIH*), y las normas de muchos gobiernos nacionales y sociedades profesionales, reconocen la

necesidad de reparar estas injusticias al fomentar la participación de grupos previamente excluidos en investigación biomédica básica y aplicada.

Los miembros de grupos vulnerables tienen también el mismo derecho que las personas consideradas no vulnerables para acceder a los beneficios de intervenciones propias de la investigación que prometen beneficios terapéuticos, particularmente cuando no está disponible ninguna aproximación superior o equivalente a la terapia.

Ha habido una percepción, a veces correcta y otras no, de que ciertos grupos de personas han sido sobreutilizados como sujetos de investigación. En algunos casos esta sobreutilización se ha basado en la disponibilidad administrativa de las poblaciones. Los hospitales de investigación a menudo están localizados en lugares donde residen los miembros de clases socioeconómicas más bajas, y esto ha provocado una aparente sobreutilización de tales personas. Otros grupos que pueden haber sido sobreutilizados por estar fácilmente disponibles para los investigadores comprenden alumnos del investigador, residentes en establecimientos para cuidados a largo plazo y miembros subordinados de instituciones jerárquicas. Grupos de escasos recursos han sido sobreutilizados por su disposición a participar como sujetos a cambio de pagos relativamente bajos. Los prisioneros han sido considerados sujetos ideales para estudios de medicamentos en Fase I debido a que su vida está fuertemente reglamentada y, en muchos casos, por su condición de privación económica (Apéndice 3).

La sobreutilización de ciertos grupos, tales como los pobres o los que están disponibles administrativamente, es injusta por varias razones. Es injusto reclutar selectivamente personas para participar como sujetos de investigación simplemente porque puede ser más fácil inducirlos a aceptar a cambio de pagos modestos. En la mayoría de los casos, estas personas soportan las cargas de la investigación para que otros que viven mejor disfruten de los beneficios. Sin embargo, aunque las cargas de la investigación no debieran adjudicarse desproporcionadamente a los grupos en desventaja socioeconómica, tampoco debieran ser categóricamente excluidos de los protocolos de investigación. No sería injusto reclutar selectivamente a personas pobres para participar como sujetos en una investigación diseñada para responder a problemas frecuentes en este grupo - por ejemplo, desnutrición. Consideraciones similares se aplican a grupos institucionalizados o a aquéllos cuya disponibilidad para los investigadores es logísticamente conveniente por otras razones.

No sólo ciertos grupos dentro de una sociedad pueden ser inapropiadamente sobreutilizados como sujetos de investigación, sino también pueden serlo comunidades o sociedades enteras. Es probable que esto ocurra

particularmente en sociedades o comunidades cuyos sistemas para la protección de los derechos y el bienestar de los sujetos de investigación están insuficientemente desarrollados. Esta sobreutilización es especialmente cuestionable cuando las poblaciones o comunidades afectadas sufren las cargas de participar en la investigación, siendo extremadamente improbable que alguna vez disfruten de los beneficios del nuevo conocimiento y de los productos desarrollados como resultado de la investigación. (Ver Pauta 10: *Investigación en poblaciones y comunidades con recursos limitados*).

Pauta 13

Investigación en que participan personas vulnerables

Se requiere una justificación especial para invitar a individuos vulnerables a participar como sujetos de investigación. En el caso de ser seleccionados, los medios para proteger sus derechos y bienestar deben ser aplicados estrictamente.

Comentario sobre la Pauta 13

Son personas vulnerables las absoluta o relativamente incapaces de proteger sus propios intereses. Específicamente, pueden tener insuficiente poder, inteligencia, educación, recursos, fuerza u otros atributos necesarios para proteger sus intereses.

Consideraciones generales. El problema central que presenta la participación de personas vulnerables como sujetos de investigación consiste en que puede implicar una distribución desigual de cargas y beneficios. Son individuos convencionalmente considerados vulnerables aquéllos con capacidad o libertad disminuida para consentir o abstenerse de consentir. Son objeto de pautas específicas en este documento (Pautas 14, 15) e incluyen niños y personas que, a causa de trastornos mentales o conductuales, son incapaces de dar consentimiento informado. La justificación ética de su inclusión generalmente requiere que los investigadores garanticen a los comités de evaluación ética que:

- la investigación no podría ser igualmente bien realizada con sujetos menos vulnerables;

- la investigación intenta obtener conocimiento que conduzca a un mejor diagnóstico, prevención o tratamiento de enfermedades u otros problemas de salud característicos o únicos del grupo vulnerable -ya sea que se trate de los propios sujetos o de otros miembros del grupo vulnerable en situación similar;
- por regla general, se garantizará a los sujetos de investigación y a otros miembros del grupo vulnerable acceso razonable a productos diagnósticos, preventivos o terapéuticos que lleguen a estar disponibles como resultado de la investigación;
- los riesgos asociados a intervenciones o procedimientos que no tengan posibilidad de beneficio directo para la salud no excederán a los asociados con exámenes médicos o psicológicos de rutina de tales personas, a menos que un comité de evaluación ética autorice un ligero aumento de este nivel de riesgo (Pauta 9); y
- cuando los potenciales sujetos sean incapaces o estén limitados para dar consentimiento informado, su aceptación será complementada por la autorización de tutores legales u otros representantes apropiados.

Otros grupos vulnerables. La calidad del consentimiento de potenciales sujetos jóvenes o miembros subordinados de un grupo jerárquico debe ser cuidadosamente considerada, ya que su aceptación, esté justificada o no, puede ser indebidamente influenciada por la posibilidad de tratamiento preferencial o por miedo de desaprobación o represalia en caso de negativa. Entre estos grupos se encuentran estudiantes de medicina y enfermería, personal subordinado de hospitales y laboratorios, empleados de compañías farmacéuticas y miembros de fuerzas armadas o policía. Debido a que estas personas trabajan de forma cercana con los investigadores, se tiende a requerirlas mayormente para participar como sujetos de investigación, y esto puede provocar una distribución desigual de las cargas y beneficios de la investigación.

Los adultos mayores son comúnmente considerados vulnerables. A medida que la edad avanza, las personas tienen mayor probabilidad de adquirir características que las definen como vulnerables. Pueden, por ejemplo, estar internadas o desarrollar varios grados de demencia. Resulta apropiado considerarlas vulnerables, y tratarlas como tales, sólo cuando hayan adquirido esos atributos.

Otros grupos o clases también pueden ser considerados vulnerables. Entre ellos se incluye residentes de casas de reposo, personas que reciben subsidios o asistencia social y otras personas pobres y desempleadas, pacientes de emergencia, algunos grupos étnicos y raciales minoritarios, personas desamparadas, nómades, refugiados o desplazados, prisioneros, pacientes con enfermedades incurables, individuos sin poder político y miembros de comunidades no familiarizadas con conceptos médicos modernos. En la medida en que estos y otros tipos de personas tengan características semejantes a aquéllos de los grupos identificados como vulnerables, la necesidad de protección especial de sus derechos y bienestar debiera ser revisada y aplicada, cuando sea relevante.

Las personas que tienen enfermedades graves potencialmente invalidantes o mortales son altamente vulnerables. Los médicos, algunas veces, tratan a tales pacientes con fármacos u otras terapias sin autorización legal para su uso general, porque los estudios diseñados para establecer su seguridad y eficacia no se han completado. Esto es compatible con la Declaración de Helsinki que establece en el Párrafo 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”*. Este tratamiento, comúnmente llamado “uso compasivo”, no es considerado propiamente como investigación, pero puede contribuir al desarrollo de la investigación sobre la seguridad y eficacia de la intervención usada.

Aunque, en principio, los investigadores deben estudiar grupos menos vulnerables antes de incluir a aquéllos que pueden ser más vulnerables, se justifica algunas excepciones. En general, los niños no son adecuados para ensayos de medicamentos en Fase I o para ensayos de vacunas en Fases I o II, pero se puede permitir ensayos después de que se ha demostrado algún efecto terapéutico o preventivo en adultos. Por ejemplo, un ensayo de vacuna en Fase II que busca evidencia de inmunogenicidad en infantes puede estar justificado si una vacuna ha demostrado prevenir o disminuir la progresión de una enfermedad infecciosa en adultos, o puede ser apropiada una investigación en Fase I con niños debido a que la enfermedad que será tratada no ocurre en adultos o se manifiesta de forma diferente en niños (Apéndice 3: *Fases de ensayos clínicos*).

Pauta 14

Investigación en que participan niños

Antes de realizar una investigación en la que participarán niños, el investigador debe garantizar que:

- **la investigación no podría ser igualmente bien realizada con adultos;**
- **el propósito de la investigación es obtener conocimiento relevante sobre las necesidades de salud de los niños;**
- **el padre, madre o representante legal de cada niño ha autorizado su participación;**
- **el acuerdo (asentimiento) de cada niño se ha obtenido teniendo en cuenta sus capacidades; y**
- **la negativa de un niño a participar o continuar en la investigación será respetada.**

Comentario sobre la Pauta 14

Justificación de la participación de niños en investigación biomédica. La participación de niños es indispensable para la investigación de enfermedades de la infancia y de las condiciones a las cuales los niños son particularmente susceptibles (cf. ensayos de vacunas), así como para ensayos clínicos de fármacos que son diseñados tanto para niños como para adultos. En el pasado, muchos productos nuevos no se ensayaban en niños, aunque fueran dirigidos contra enfermedades que también ocurren en la infancia; así, los niños no se beneficiaban de estos nuevos fármacos o eran expuestos a ellos aunque se conociese poco de sus efectos específicos o su seguridad en niños. Actualmente existe amplio consenso en que el patrocinador de un nuevo producto terapéutico, diagnóstico o preventivo que probablemente será indicado para ser utilizado en niños, por regla general, debe evaluar su seguridad y eficacia en ellos antes de ser liberado para distribución general.

Asentimiento del niño. Debiera buscarse la cooperación voluntaria del niño después de haber sido informado, en cuanto su madurez e inteligencia lo permitan. La edad en la que un niño llega a ser legalmente capaz para dar su consentimiento difiere sustancialmente de una jurisdicción a otra; en

algunos países la edad establecida para consentir varía considerablemente en sus diferentes provincias, estados u otras subdivisiones políticas. A menudo, los niños que no han alcanzado la edad legal para dar su consentimiento pueden entender las implicaciones que el consentimiento informado conlleva y pasar por los procedimientos necesarios. En consecuencia, pueden aceptar informadamente participar como sujetos de investigación. Tal aceptación informada, algunas veces denominada asentimiento, es insuficiente para permitir la participación en investigación, a menos que sea complementada por la autorización de uno de los padres, un tutor legal u otro representante debidamente autorizado.

Algunos niños, demasiado inmaduros para ser capaces de aceptar con entendimiento o asentir, pueden ser capaces de manifestar una ‘objección deliberada’, una expresión de desaprobación o negación a un procedimiento propuesto. La objeción deliberada de un niño mayor, por ejemplo, ha de distinguirse del comportamiento de un infante que, probablemente, va a llorar o retirarse en respuesta a casi cualquier estímulo. Debiera seleccionarse niños mayores, más capaces de asentir, antes que niños de menor edad o infantes, a menos que haya razones científicas válidas relacionadas con la edad para hacer participar primero a niños menores.

La objeción deliberada de un niño a tomar parte en una investigación debiera siempre respetarse, aun cuando los padres la hubiesen autorizado, a menos que el niño necesite tratamiento no disponible fuera del contexto de la investigación, la intervención en estudio implique una probabilidad de beneficio terapéutico y no haya una terapia alternativa aceptada. En tal caso, particularmente si el niño es menor o inmaduro, los padres o el tutor pueden invalidar las objeciones del niño. Si el niño es mayor y próximo a ser capaz de dar consentimiento informado independiente, el investigador debiera buscar la aprobación específica o la autorización de un comité de evaluación ética y científica para iniciar o continuar el tratamiento en investigación. Si los niños participantes llegan a ser capaces de dar consentimiento informado independiente durante la investigación, debiera obtenerse su consentimiento informado para que continúen participando y respetarse su decisión.

Un niño con una enfermedad de pronóstico fatal puede objetar o negarse a continuar con una intervención gravosa o dolorosa. En tales circunstancias, los padres pueden exigir al investigador que mantenga una intervención en estudio contra los deseos del niño. El investigador puede aceptar hacerlo si la intervención muestra expectativa de preservar o prolongar la vida y no hay un tratamiento alternativo aceptable. En tales casos, el investigador debiera buscar la aprobación específica o la autorización de un comité de evaluación ética antes de acceder a desautorizar los deseos del niño.

Autorización del padre, madre o tutor. El investigador puede obtener autorización de uno de los padres o del tutor de acuerdo con la legislación local o procedimientos establecidos. Puede suponerse que los niños mayores de 12 ó 13 años son, generalmente, capaces de entender que es necesario dar consentimiento informado adecuado, pero su consentimiento (asentimiento) debiera, normalmente, complementarse con la autorización de uno de los padres o tutor, aun cuando la legislación local no requiera tal autorización. Sin embargo, aunque la legislación exija autorización paterna y/o materna, debe obtenerse el asentimiento del niño.

En ciertas jurisdicciones, algunos individuos que aún no han alcanzado la edad general para consentir son considerados como “emancipados” o “menores adultos o maduros” y autorizados para consentir sin el acuerdo o incluso el conocimiento de sus padres o tutores. Pueden estar casados, la mujer embarazada, ser progenitores o vivir independientemente. Algunos estudios incluyen investigación de las creencias y comportamiento adolescente en relación con la sexualidad o utilización de drogas de uso recreativo; otras investigaciones abordan el estudio de violencia doméstica o abuso de niños. Para tales estudios, los comités de evaluación ética pueden prescindir de la autorización de los padres si, por ejemplo, el conocimiento por parte de ellos puede poner a los adolescentes en riesgo de ser cuestionados o incluso intimidados por sus padres.

Debido a las dificultades para obtener asentimiento de niños en instituciones, éstos debieran ser sujetos de investigación sólo excepcionalmente. En el caso de niños institucionalizados sin padres, o cuyos padres no están legalmente facultados para autorizar su participación en una investigación, el comité de evaluación ética puede requerir a los patrocinadores o investigadores proporcionarle la opinión de la pertinencia de la investigación en tales niños, formulada por un defensor experto independiente preocupado por la situación de los niños institucionalizados.

Observación de la investigación por uno de los padres o el tutor. Debiera darse razonablemente a uno de los padres o tutor que ha autorizado a un niño a participar, la oportunidad de observar, hasta donde sea razonable, la investigación de manera que pueda retirar al niño si decide que es en su mejor interés.

Apoyo psicológico y médico. La investigación en que participen niños debiera realizarse en establecimientos en los cuales el niño y el padre o madre puedan obtener apoyo médico y psicológico adecuado. Como protección adicional de los niños, un investigador puede, cuando sea posible,

obtener el consejo del médico de familia del niño, pediatra u otro profesional de la salud en materias relacionadas con la participación del niño en la investigación.

(Ver también Pautas 8: *Beneficios y riesgos de participar en un estudio*; 9: *Limitaciones especiales del riesgo cuando se investiga en individuos incapaces de dar consentimiento informado*; y 13: *Investigación en que participan personas vulnerables*).

Pauta 15

Investigación en que participan individuos cuyos trastornos mentales o conductuales los incapacitan para dar adecuadamente consentimiento informado

Antes de iniciar una investigación en individuos que por padecer trastornos mentales o conductuales son incapaces de dar adecuadamente consentimiento informado, el investigador debe garantizar que:

- tales personas no serán sujetos de una investigación que pueda ser igualmente bien realizada en personas cuya capacidad de dar consentimiento informado en forma adecuada no se encuentre menoscabada;
- el propósito de la investigación sea obtener un conocimiento relevante para las necesidades particulares de salud de personas con trastornos mentales o conductuales;
- se haya obtenido el consentimiento de cada sujeto de acuerdo con sus capacidades, y se haya respetado siempre la eventual negativa del potencial sujeto a participar en la investigación, a menos que, en circunstancias excepcionales, no hubiese alternativa médica razonable y la legislación local permitiese invalidar la objeción; y
- en aquellos casos en que los potenciales sujetos carezcan de la capacidad de consentir, se obtenga la autorización de un miembro responsable de la familia o de un representante legalmente autorizado de acuerdo con la legislación aplicable.

Comentario sobre la Pauta 15

Consideraciones generales. La mayoría de los individuos con trastornos mentales o conductuales puede dar consentimiento informado; esta Pauta se refiere sólo a quienes son incapaces o, debido a que su condición se deteriora, se vuelven temporalmente incapaces. Nunca debieran ser sujetos de investigación cuando ésta podría realizarse igualmente con personas en completa posesión de sus facultades mentales; sin embargo, son claramente los únicos sujetos adecuados para gran parte de la investigación sobre los orígenes y el tratamiento de ciertos trastornos mentales o conductuales severos.

Consentimiento del individuo. El investigador debe obtener la aprobación de un comité de evaluación ética para incluir en la investigación a personas que en razón de trastorno mental o conductual no sean capaces de consentir informadamente. La cooperación voluntaria de tales personas debiera buscarse en la medida que su estado mental lo permita, y cualquier objeción suya a participar en un estudio que carezca de componentes diseñados para su beneficio directo debiera respetarse siempre. La objeción de tales individuos a una intervención en estudio que tenga posibilidad de beneficio terapéutico debiera respetarse, a menos que no exista alternativa médica razonable y la legislación local permita invalidar la objeción. Debiera obtenerse el acuerdo de un miembro de la familia inmediata, o de otra persona con una relación personal próxima, pero debiera reconocerse que estos representantes pueden tener sus propios intereses, que dejarían en entredicho su autorización. Algunos parientes pueden no estar preocupados primordialmente de proteger los derechos y bienestar de los pacientes. Además, puede que un miembro cercano de la familia o amigo desee tomar ventaja de un estudio con la esperanza de que tendrá éxito en “curar” la condición. Algunas jurisdicciones no permiten la autorización de terceros para sujetos incapaces de consentir. Una orden judicial puede ser necesaria para que un individuo institucionalizado por orden judicial participe en investigación.

Enfermedad grave en personas que debido a trastornos mentales o conductuales son incapaces de dar adecuadamente consentimiento informado. Las personas que a causa de trastornos mentales o conductuales son incapaces de dar adecuadamente su consentimiento informado y quienes tienen o están en riesgo de enfermedades graves como infección por VIH, cáncer o hepatitis, no debieran ser privados de los posibles beneficios de

fármacos, vacunas o dispositivos en estudio que muestren posibilidad de beneficio terapéutico o preventivo, particularmente cuando no está disponible ningún método de terapia o prevención superior o equivalente. Su derecho de acceso a tal método de terapia o prevención se justifica éticamente por las mismas razones por las cuales se reconoce ese derecho a otros grupos vulnerables.

Las personas que son incapaces de dar adecuadamente consentimiento informado debido a trastornos mentales o conductuales no son, por regla general, adecuadas para participar en ensayos clínicos formales, salvo que estén diseñados para dar respuesta a sus necesidades particulares de salud y puedan realizarse solamente con ellas.

(Ver también Pautas 8: *Beneficios y riesgos de participar en un estudio*; 9: *Limitaciones especiales del riesgo cuando se investiga en individuos incapaces de dar consentimiento informado*; y 13: *Investigación en que participan personas vulnerables*).

Pauta 16

Las mujeres como sujetos de investigación

Los investigadores, patrocinadores o comités de evaluación ética no debieran excluir de la investigación biomédica a mujeres en edad reproductiva. La posibilidad de embarazarse durante el estudio no debiera, por sí misma, ser utilizada como razón para excluir o limitar su participación. Sin embargo, la discusión en profundidad sobre los riesgos para la mujer embarazada y el feto es prerequisite para que una mujer pueda tomar una decisión racional sobre su participación en un estudio clínico. En esta discusión, si la participación en la investigación pudiera ser riesgosa para un feto o una mujer si quedara ésta embarazada, los investigadores/patrocinadores debieran garantizar a la potencial sujeto una prueba de embarazo y acceso a métodos anticonceptivos efectivos antes de iniciar la investigación. Si por razones legales o religiosas tal acceso no es posible, los investigadores no debieran reclutar para tales investigaciones potencialmente riesgosas a mujeres que pudiesen embarazarse.

Comentario sobre la Pauta 16

En la mayoría de las sociedades las mujeres han sido discriminadas negativamente respecto de su participación en investigaciones. Por lo general, las mujeres biológicamente aptas para embarazarse han sido excluidas de ensayos clínicos formales con fármacos, vacunas y dispositivos médicos debido a la preocupación de causar al feto riesgos indeterminados. En consecuencia, se conoce relativamente poco acerca de la seguridad y eficacia de la mayoría de los fármacos, vacunas o dispositivos para tales mujeres, y esta carencia de conocimiento puede ser peligrosa.

La política generalizada de excluir de ensayos clínicos a mujeres biológicamente capaces de embarazarse es injusta, ya que las priva como grupo de los beneficios del nuevo conocimiento derivado de los ensayos. Además, es un agravio a su derecho de autodeterminación. No obstante, aunque debiera darse a las mujeres en edad reproductiva la oportunidad de participar en investigaciones, se las debiera ayudar a entender que ellas podrían incluir riesgos para el feto si se embarazasen durante su realización.

Aunque esta presunción general favorece la inclusión de mujeres en investigación, debe reconocerse que en algunas partes del mundo las mujeres son vulnerables a sufrir negligencia o daño al participar en investigaciones debido a su condición social de sometimiento a la autoridad, incapacidad de preguntar y tendencia a tolerar dolor y sufrimiento. Cuando las mujeres en tales situaciones son potenciales sujetos de investigación, los investigadores deben tener especial cuidado en el proceso de consentimiento informado para asegurar que tienen el tiempo adecuado y un ambiente apropiado para tomar decisiones basadas en información claramente comunicada.

Consentimiento individual de mujeres. En investigaciones en que participen mujeres en edad reproductiva, estén o no embarazadas, sólo se requiere el consentimiento informado de la propia mujer. En ningún caso la autorización del marido o compañero debiera reemplazar el requisito de consentimiento informado individual. Que las mujeres deseen consultar a sus maridos o compañeros u obtener su autorización antes de decidir participar en la investigación, no sólo es éticamente aceptable sino que, en algunos contextos, altamente deseable. Sin embargo, un requerimiento estricto de la autorización del marido o compañero viola el principio ético básico de respeto a las personas.

Una profunda discusión sobre los riesgos para la mujer embarazada y su feto es prerequisite para que la mujer pueda tomar una decisión racional sobre su participación en un estudio clínico. Para las mujeres no embarazadas

al comenzar el estudio, pero que pudieran embarazarse mientras son sujetos de investigación, la discusión sobre su consentimiento debiera incluir la información sobre la alternativa de retirarse voluntariamente del estudio y, cuando esté legalmente aceptado, de interrumpir el embarazo. Además, si no se interrumpe el embarazo, se debiera garantizar un seguimiento médico.

(Ver también Pauta 17: *Mujeres embarazadas como sujetos de investigación*).

Pauta 17

Mujeres embarazadas como sujetos de investigación

Debiera entenderse que las mujeres embarazadas pueden participar en investigación biomédica. Los investigadores y comités de evaluación ética debieran garantizar que las potenciales sujetos embarazadas serán informadas adecuadamente de los riesgos y beneficios para ellas, sus embarazos, el feto, sus descendientes y su fecundidad.

La investigación en esta población debiera realizarse sólo si es relevante para las necesidades particulares de salud de una mujer embarazada o de su feto, o para las necesidades de salud de las mujeres embarazadas en general y, cuando corresponda, si está respaldada por pruebas confiables de experimentos en animales, particularmente sobre riesgos de teratogenia y mutagenia.

Comentario sobre la Pauta 17

La justificación para incluir a mujeres embarazadas en una investigación es complicada ya que puede presentar riesgos y beneficios potenciales para dos seres -la mujer y el feto-, así como para la persona que el feto está destinado a ser. Aunque la decisión acerca de la aceptabilidad del riesgo debiera ser tomada por la madre como parte del proceso de consentimiento informado, es deseable obtener también la opinión del padre en una investigación dirigida a la salud del feto, cuando sea posible. Aun cuando la evidencia sobre los riesgos sea desconocida o ambigua, la decisión acerca de la aceptabilidad del riesgo para el feto debiera ser tomada por la mujer como parte del proceso de consentimiento informado.

Especialmente en comunidades o sociedades en las cuales las creencias culturales dan más importancia al feto que a la vida de la mujer o

su salud, las mujeres pueden sentirse obligadas a participar o no en investigaciones. Debiera establecerse precauciones especiales para prevenir que existan incentivos indebidos para que mujeres embarazadas participen en investigaciones cuyas intervenciones prometan producir beneficio directo para el feto. Cuando la anormalidad fetal no sea reconocida como indicación para abortar, no debiera incluirse a mujeres embarazadas en la investigación si hay preocupación fundada de que podrían ocurrir anormalidades fetales como consecuencia de su participación.

En los protocolos de investigación con mujeres embarazadas los investigadores debieran incluir un plan para supervisar el desenlace del embarazo, en relación tanto con la salud de la mujer, como con la del niño a corto y largo plazo.

Pauta 18

Protección de la confidencialidad

El investigador debe establecer protecciones seguras de la confidencialidad de los datos de investigación de los sujetos. Se debe informar a los sujetos de las limitaciones, legales o de otra índole, en la capacidad del investigador para proteger la confidencialidad de los datos y las posibles consecuencias de su quebrantamiento.

Comentario sobre la Pauta 18

Confidencialidad entre investigador y sujeto. La investigación relacionada con individuos y grupos puede implicar la recopilación y registro de datos que, si se revelasen a terceros, podrían causar daño o aflicción. Los investigadores deben tomar medidas para proteger la confidencialidad de dichos datos, por ejemplo, omitiendo información que pudiese revelar la identidad de individuos, limitando el acceso a los datos, haciéndolos anónimos, o por otros medios. Durante el proceso de obtención de consentimiento informado, el investigador debiera comunicar al potencial sujeto las precauciones que se tomarán para proteger su confidencialidad.

Se debiera informar a los potenciales sujetos sobre los límites de la capacidad del investigador para garantizar estricta confidencialidad y las posibles consecuencias sociales adversas de su quebrantamiento. Algunas jurisdicciones exigen informar a determinados organismos, por ejemplo, de ciertas enfermedades transmisibles, o de negligencia o abuso de niños. Las

autoridades reguladoras de fármacos tienen el derecho de inspeccionar datos de ensayos clínicos y el personal de auditoría clínica del “compliance” de un determinado patrocinador puede requerir acceso a datos confidenciales. Estos y otros límites similares en la capacidad de mantener confidencialidad debieran ser anticipados e informados a los potenciales sujetos.

La participación en ensayos de fármacos y vacunas para VIH/SIDA puede estar asociada a significativos riesgos de daño o discriminación social para los sujetos de investigación; tales riesgos ameritan igual consideración que las consecuencias médicas adversas de los fármacos y vacunas. Se debe hacer esfuerzos para reducir su probabilidad y gravedad. Por ejemplo, los sujetos que participan en ensayos de vacunas deben poder demostrar que su seropositividad para VIH se debe a la vacunación y no a infección natural. Esto puede hacerse proporcionándoles documentos que certifiquen su participación en ensayos de vacunas o manteniendo un registro confidencial de los sujetos, del cual se puede informar a agencias externas, a petición del sujeto.

Confidencialidad entre médico y paciente. Los pacientes tienen derecho a esperar que sus médicos y otros profesionales de la salud mantendrán toda la información sobre ellos en estricta confidencialidad y la revelarán sólo a quienes la necesiten o tengan derecho legal a ella, como otros médicos tratantes, enfermeras o trabajadores de la salud que realicen tareas relacionadas con el diagnóstico y tratamiento de los pacientes. Un médico tratante no debiera revelar a un investigador información que identifique al paciente, a menos que éste haya dado su consentimiento para ello y que un comité de evaluación ética lo haya aprobado.

Los médicos y otros profesionales de la salud registran los detalles de sus observaciones e intervenciones en registros médicos y de otro tipo. Los estudios epidemiológicos a menudo utilizan estos registros. Para tales estudios es generalmente impracticable obtener el consentimiento informado de cada paciente identificable; un comité de evaluación ética puede suspender el requisito de consentimiento informado cuando esté en consonancia con los requisitos de la legislación aplicable y existan garantías seguras de confidencialidad. (Ver también Comentario sobre la Pauta 4: *Omisión del requisito de consentimiento*). En instituciones en que los registros puedan ser usados para propósitos de investigación sin el consentimiento informado de los pacientes, generalmente se aconseja notificar a los pacientes de tales prácticas; la notificación se hace usualmente por medio de una declaración en los informativos para el paciente. Para la

investigación limitada a registros médicos de pacientes, el acceso debe ser aprobado o autorizado por un comité de evaluación ética y debe ser supervisado por una persona familiarizada con los requisitos de la confidencialidad.

Problemas de la confidencialidad en investigación genética. Un investigador que propone efectuar pruebas genéticas de valor clínico conocido o predecible sobre muestras biológicas que puedan ser vinculadas a un individuo identificable, debe obtener consentimiento informado del individuo o, cuando corresponda, la autorización de un representante legal facultado. A la inversa, antes de efectuar una prueba genética que tenga valor predictivo conocido o que aporte información confiable sobre una condición hereditaria conocida para la cual no se haya obtenido autorización o consentimiento del individuo, los investigadores deben garantizar que las muestras biológicas sean plenamente anónimas y no vinculables a los individuos a los cuales pertenecen; esto asegura que no pueda derivarse de esta investigación información alguna sobre individuos específicos o que ésta les sea revelada.

Cuando las muestras biológicas no sean plenamente anónimas o se anticipe que pueda haber razones clínicas o de investigación válidas para vincular los resultados de las pruebas genéticas a sujetos de investigación, al requerir consentimiento informado, el investigador debiera asegurar a los posibles sujetos que su identidad será protegida por un código confiable para identificar sus muestras (codificación) y por un acceso restringido a la base de datos, explicándoles ese proceso.

Cuando quede claro que por razones médicas o posiblemente de investigación, los resultados de las pruebas genéticas serán reportados al sujeto o a su médico, se debiera informar al sujeto que se entregará tal información y que se identificará claramente las muestras que serán analizadas.

Los investigadores no debieran revelar resultados de pruebas genéticas de diagnóstico a parientes de los sujetos, sin su consentimiento. En aquellos lugares en los que los parientes inmediatos generalmente esperarían ser informados de tales resultados, el protocolo de investigación, de ser aprobado o autorizado por un comité de evaluación ética, debiera indicar las precauciones tomadas para prevenir que se revelen resultados sin consentimiento del sujeto; tales planes debieran explicarse claramente durante el proceso de consentimiento informado.

Pauta 19

Derecho a tratamiento y compensación de sujetos perjudicados

Los investigadores debieran garantizar que los sujetos de investigación que sufran algún perjuicio como resultado de su participación en una investigación tengan derecho a tratamiento médico gratuito por tal perjuicio y a apoyo económico o de otro tipo que pueda compensarlos equitativamente por cualquier menoscabo, discapacidad o minusvalía resultante. En caso de muerte como resultado de su participación, sus dependientes tienen derecho a compensación. No debe pedirse a los sujetos renunciar al derecho a compensación.

Comentario sobre la Pauta 19

La Pauta 19 se refiere a dos derechos distintos, pero estrechamente relacionados. El primero es el derecho indiscutible a tratamiento médico y compensación por daño accidental causado por intervenciones o procedimientos realizados exclusivamente con propósitos de investigación (procedimientos no terapéuticos). El segundo es el derecho de las personas dependientes a compensación material por muerte o discapacidad que ocurra como resultado directo de participar en el estudio. Sin embargo, la implementación de un sistema de compensación por daños o muerte relacionados con la investigación puede ser compleja.

Compensación equitativa y tratamiento médico gratuito. Se debe compensar a los sujetos de investigación que resulten discapacitados sólo como consecuencia de daño causado por procedimientos directamente atinentes a los propósitos de la investigación. En general, no se debe compensar ni entregar tratamiento médico gratuito a sujetos que sufran reacciones esperadas o previsibles a la terapia, diagnóstico o intervención preventiva que se investiga, cuando tales reacciones no son diferentes de las asociadas a intervenciones comprobadas en prácticas médicas rutinarias. En los primeros estadios de ensayos de fármacos (Fase I y Fase II temprana), generalmente no es razonable suponer que un medicamento en investigación implique la posibilidad de beneficio directo para el sujeto individual; por lo tanto, usualmente se debe compensar a los individuos que resulten perjudicados por participar como sujetos en tales estudios.

El comité de evaluación ética debiera determinar por adelantado: i) los perjuicios por los que los sujetos recibirán tratamiento gratuito y la

compensación en caso de discapacidad o minusvalía como resultado de tales perjuicios; y ii) los perjuicios por los que no serán compensados. Debiera informarse a los potenciales sujetos de las decisiones del comité, como parte del proceso de consentimiento informado. Dado que el comité de evaluación ética no puede determinar por adelantado reacciones adversas inesperadas o no previstas, debe presumirse que tales reacciones están sujetas a compensación y, cuando ocurra, debiera informarse al comité para una oportuna evaluación.

No debe pedirse a los sujetos que renuncien a su derecho a compensación, ni se les debe exigir demostrar negligencia o carencia de un grado razonable de capacidad por parte del investigador, para demandar tratamiento médico gratuito o compensación. El proceso o formulario de consentimiento informado no debiera contener palabras que eximan al investigador de responsabilidad en el caso de perjuicio accidental, o que impliquen que los sujetos debieran renunciar a su derecho de exigir compensación por menoscabo, discapacidad o minusvalía. Se debiera informar a los potenciales sujetos que no necesitarán iniciar una acción legal para acceder a tratamiento médico gratuito o compensación a que pudieran tener derecho. Se les debiera también notificar qué servicio u organización médica o médico proporcionará tratamiento médico y qué organización se responsabilizará de la compensación.

Obligación del patrocinador con respecto a la compensación. Antes de comenzar la investigación, el patrocinador -compañía farmacéutica, otra organización o institución o el estado (donde el seguro estatal no esté excluido por ley)- debiera acordar compensar por daños físicos por los cuales los sujetos tengan derecho a compensación, o llegar a un acuerdo con el investigador sobre las circunstancias en que éste deba contar con su propio seguro médico (por ejemplo, por negligencia o falta del investigador en seguir el protocolo, o cuando el seguro estatal se limite a negligencia). En ciertas circunstancias, puede ser aconsejable seguir ambas vías. Los patrocinadores debieran obtener un seguro adecuado contra riesgos para cubrir compensaciones, independientemente de que se pruebe la falta.

Pauta 20

Fortalecimiento de la capacidad de evaluación ética y científica y de la investigación biomédica

Muchos países carecen de capacidad para evaluar o garantizar la calidad científica o la aceptabilidad ética de la investigación biomédica propuesta o realizada en sus jurisdicciones. En la investigación colaborativa patrocinada desde el exterior, los patrocinadores e investigadores tienen la obligación ética de garantizar que los proyectos de investigación biomédica de los cuales son responsables en tales países contribuyan efectivamente a la capacidad nacional o local para diseñar y realizar investigación biomédica, efectuar evaluación ética y científica y supervisar la investigación.

El desarrollo de capacidades puede incluir, pero no limitarse a, las siguientes actividades:

- **establecimiento y fortalecimiento de procesos y comités de evaluación ética independientes y competentes**
- **fortalecimiento de la capacidad de investigar**
- **desarrollo de tecnologías apropiadas para la investigación en atención de salud y biomédica**
- **entrenamiento de personal de investigación y atención de salud**
- **educación de la comunidad de la que se reclutan los sujetos de investigación.**

Comentario sobre la Pauta 20

Los patrocinadores e investigadores externos tienen la obligación ética de contribuir a la capacidad sustentable del país anfitrión para conducir investigación biomédica y evaluarla ética y científicamente de forma independiente. Antes de realizar la investigación en un país anfitrión con poca o ninguna capacidad para realizar tales acciones, los patrocinadores e investigadores externos debieran incluir en el protocolo de investigación un plan que especifique la contribución que harán. La magnitud de desarrollo de capacidades razonablemente esperable debiera ser proporcional a la magnitud del proyecto de investigación. Por ejemplo, un estudio epidemiológico breve que implique sólo la revisión de registros médicos

significaría relativamente poco o ningún desarrollo, mientras que se espera que un patrocinador externo contribuya considerablemente en el caso de un estudio de campo de vacunas a gran escala que dure dos o tres años.

Debieran determinarse y alcanzarse los objetivos específicos de desarrollo de capacidades a través del diálogo y negociación entre los patrocinadores externos y las autoridades del país anfitrión. Se espera que los patrocinadores externos empleen y, si es necesario, entrenen a individuos locales para funcionar como, por ejemplo, investigadores, ayudantes de investigación o administradores de datos, y proporcionen, según sea necesario, financiamiento, educación y otras asistencias, en medida razonable, para desarrollar capacidades. Para evitar conflicto de intereses y garantizar la independencia de los comités de evaluación, no debiera proporcionarse la asistencia financiera directamente a ellos, sino, más bien, los fondos debieran ser puestos a disposición de las autoridades que corresponda del gobierno del país anfitrión o del centro de investigación anfitrión.

(Ver también Pauta 10: *Investigación en poblaciones y comunidades con recursos limitados*).

Pauta 21

Obligación ética de los patrocinadores externos de proporcionar servicios para la atención de salud

Los patrocinadores externos tienen la obligación de garantizar la disponibilidad de:

- **servicios para la atención de salud esenciales para la segura conducción de la investigación;**
- **tratamiento para los sujetos que sufran daño como consecuencia de las intervenciones en estudio; y**
- **servicios que sean parte necesaria del compromiso del patrocinador de realizar una intervención beneficiosa o poner razonablemente a disposición de la población o comunidad participante del proyecto el producto beneficioso desarrollado como resultado de la investigación.**

Comentario sobre la Pauta 21

Las obligaciones de los patrocinadores externos de proporcionar servicios de atención de salud varían según las circunstancias de los estudios particulares y las necesidades de los países anfitriones. Las obligaciones de los patrocinadores en estudios particulares debieran clarificarse antes de que comience la investigación. El protocolo de investigación debiera especificar qué servicios de atención de salud estarán disponibles para los sujetos mismos, para la comunidad de la cual proceden los sujetos, o para el país anfitrión, durante la investigación y después de ésta, y por cuánto tiempo. El patrocinador, las autoridades del país anfitrión, otras personas interesadas y, cuando corresponda, la comunidad de la cual proceden los sujetos, debieran acordar los detalles de estas disposiciones. Éstas debieran especificarse en el proceso de consentimiento y en el documento respectivo.

Aunque los patrocinadores, en general, no están obligados a proporcionar servicios de atención de salud más allá de los necesarios para realizar la investigación, hacerlo es moralmente digno de elogio. Tales servicios incluyen, típicamente, el tratamiento de enfermedades adquiridas en el curso del estudio. Por ejemplo, podría acordarse tratar casos de enfermedades infecciosas adquiridas durante el ensayo de una vacuna diseñada para inducir inmunidad contra esa enfermedad o proporcionar tratamiento para condiciones incidentales no relacionadas con el estudio.

La obligación de garantizar que los sujetos que sufran daño como consecuencia de intervenciones debidas a la investigación obtengan tratamiento médico gratuito y que se proporcione compensación por muerte o discapacidad como consecuencia de tal daño, es materia de la Pauta 19, en cuanto al alcance y límites de tales obligaciones.

Cuando potenciales o actuales sujetos adquieran enfermedades no relacionadas con la investigación o no puedan participar en un estudio por no satisfacer el criterio de salud, los investigadores debieran, cuando corresponda, aconsejarles recibir tratamiento o derivarlos a atención médica. Además, en el curso del estudio, los patrocinadores debieran, por regla general, dar a conocer a las autoridades competentes de sanidad información de salud de preocupación pública que surja de la investigación.

La obligación del patrocinador de poner razonablemente a disposición de la población o comunidad interesada cualquier intervención o producto desarrollado, o conocimiento generado, como resultado de la investigación, se considera en la Pauta 10: *Investigación en poblaciones y comunidades con recursos limitados*.

APÉNDICE 1

ELEMENTOS QUE DEBEN SER INCLUIDOS EN UN PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA EN SERES HUMANOS (O EN LOS DOCUMENTOS ASOCIADOS)

(Incluir los elementos relevantes para estudio/investigación)

1. Título del estudio.
2. Un resumen de la propuesta de investigación en lenguaje no técnico y coloquial.
3. Una clara justificación del estudio y de su importancia para dar respuesta a las necesidades de la población o país en el cual la investigación se realiza.
4. Los puntos de vista de los investigadores sobre temas y consideraciones éticas generados por el estudio y, si corresponde, cómo se propone afrontarlos.
5. Un resumen de todos los estudios previos sobre el tema, incluyendo los estudios no publicados, pero conocidos por los investigadores y los patrocinadores, e información acerca de las investigaciones sobre el tema previamente publicadas, incluyendo la naturaleza, extensión y relevancia de los estudios en animales y de otros estudios preclínicos y clínicos.
6. Una declaración afirmando que los principios que se plantean en estas Pautas serán implementados.
7. Un informe de previas revisiones éticas del protocolo, sus argumentos y resultados.
8. Una breve descripción de los establecimientos donde se realizará la investigación, incluyendo información sobre la adecuación de los servicios para la conducción segura y apropiada de la investigación, y los datos demográficos y epidemiológicos relevantes del país o región respectivos.
9. Nombre y dirección del patrocinador.

10. Nombres, direcciones, instituciones a las que pertenecen, calificaciones y experiencia del investigador principal y demás investigadores.
11. Los objetivos del ensayo o estudio, sus hipótesis o preguntas de investigación, sus supuestos y sus variables.
12. Una descripción detallada del diseño del ensayo o estudio. En el caso de un ensayo clínico controlado la descripción debiera señalar, pero no estar limitada a ello, si la asignación a los grupos será aleatorizada (incluyendo el método de aleatorización) y si se trata de un estudio ciego (simple o doble) o abierto.
13. La cantidad de sujetos de investigación necesarios para alcanzar los objetivos del estudio y cómo esta cantidad fue determinada estadísticamente.
14. Los criterios de inclusión o exclusión de los potenciales sujetos y los criterios de exclusión de cualquier grupo sobre la base de la edad, el sexo, factores económicos o sociales entre otros.
15. La justificación de incluir como sujetos de investigación a algunas personas con limitadas capacidades para dar su consentimiento o a miembros de grupos sociales vulnerables, y una descripción de las medidas especiales para minimizar el riesgo y las incomodidades para estos sujetos.
16. El proceso de reclutamiento, e.g. publicidad, y los pasos que se seguirán para proteger la privacidad y la confidencialidad durante este proceso.
17. Descripción y explicación de todas las intervenciones (el método de administración del tratamiento, incluyendo la vía de administración, las dosis, el intervalo entre las dosis, el periodo de tratamiento para la investigación y los productos utilizados como comparadores).
18. Las medidas y la justificación para suspender o aplazar la terapia estándar durante la investigación, incluyendo cualquier posible riesgo para los sujetos como resultado de esto.
19. Cualquier otro tratamiento que pueda ser aplicado, permitido o contrindicado durante el estudio.
20. Las pruebas clínicas, de laboratorio y otras que se realizarán.
21. Muestras de los formularios estándar de informes de casos que se utilizarán, los métodos de registro de la respuesta terapéutica (descripción y evaluación de los métodos y la frecuencia de medición),

los procedimientos de seguimiento del proceso y, si puede aplicarse, las medidas propuestas para determinar el grado de conformidad de los sujetos con el tratamiento.

22. Las normas o criterios de acuerdo con los cuales los sujetos pueden ser eliminados del estudio o ensayo clínico, o (en estudios multicéntricos) un centro puede retirarse, o terminar el estudio.
23. Los métodos de registro y reporte de sucesos o reacciones adversas y las medidas para afrontar esas complicaciones.
24. Los riesgos de reacciones adversas conocidos o previsibles, incluyendo los riesgos unidos a cada propuesta de intervención y a cualquier fármaco, vacuna o procedimiento que será probado.
25. Para investigaciones que pueden provocar más que el mínimo riesgo de daño físico, detalles de las medidas, incluyendo pólizas de seguros, para proporcionar tratamiento para ese daño, mencionando su financiamiento, y para compensar por discapacidad o muerte relacionadas con la investigación.
26. Disposiciones para continuar el acceso de los sujetos al tratamiento que se investigará, indicando sus modalidades, el individuo o la organización responsable de su financiamiento, y su duración.
27. Para investigaciones en mujeres embarazadas, si corresponde, los procedimientos para supervisar el desenlace del embarazo, con especial atención a la salud de la mujer y a la salud a corto y largo plazo del niño.
28. Los beneficios potenciales de la investigación para los sujetos y para terceros.
29. Los beneficios esperados para la población, incluyendo los nuevos conocimientos que el estudio podría generar.
30. Los mecanismos propuestos para obtener el consentimiento informado individual y los procedimientos para informar a los potenciales sujetos, incluyendo el nombre y la posición de la persona responsable de obtener el consentimiento.
31. Cuando un potencial sujeto no es capaz de dar su consentimiento informado, garantía suficiente de que la autorización será obtenida de una persona debidamente facultada. En el caso de un niño suficientemente maduro como para entender las implicaciones del consentimiento informado, pero que no ha alcanzado la edad legal para consentir, garantía suficiente de que su acuerdo o asentimiento será obtenido

conjuntamente con la autorización del padre/madre, del tutor u otro representante debidamente autorizado.

32. Un informe de cualesquiera incentivos económicos u otros estímulos a los potenciales sujetos para participar, tales como ofrecer pagos en efectivo, regalos, servicios o recursos sin costos, y un informe de las obligaciones financieras que asumirán los sujetos, como el pago por servicios médicos.
33. Las medidas, los procedimientos y las personas responsables de comunicar a los sujetos la información generada durante el estudio (por ejemplo, daños o beneficios) o proveniente de otras investigaciones sobre el mismo tema, que pudieran afectar la disposición de los sujetos para continuar en el estudio.
34. Las medidas para informar a los sujetos sobre los resultados del estudio.
35. Los mecanismos para proteger la confidencialidad de los datos personales y para respetar la privacidad de los sujetos, incluidas las medidas para prevenir la revelación de los resultados de las pruebas genéticas a parientes cercanos, sin el consentimiento previo del sujeto.
36. Información sobre cómo se establecerá el código de la identidad de los sujetos, en caso de haberlo, dónde será almacenado, cuándo, cómo y por quién puede ser revelado en caso de emergencia.
37. Cualquier posibilidad posterior de utilizar los datos personales o las muestras biológicas.
38. Una descripción del análisis estadístico del estudio, incluyendo los análisis intermedios, en caso de haberlos, y los criterios para terminar prematuramente el estudio en su conjunto, si es necesario.
39. Las medidas para supervisar en forma continuada la seguridad de los fármacos o de otras intervenciones administradas para el estudio o ensayo y, si corresponde, nombrar con este propósito un comité independiente de supervisión de datos y seguridad.
40. Una lista de las referencias citadas en el protocolo.
41. Las fuentes y montos para financiar la investigación: la organización patrocinadora y un informe detallado de los compromisos financieros de ésta con la institución investigadora, los investigadores, los sujetos de investigación y, cuando corresponda, con la comunidad.
42. Los acuerdos sobre cómo afrontar los conflictos financieros u otros conflictos de intereses que pudiesen afectar el juicio crítico de los

investigadores o del resto del personal de la investigación: informando al comité institucional de conflictos de intereses sobre tales conflictos; la comunicación por ese comité de los detalles pertinentes de la información al comité de evaluación ética; y la transmisión por ese comité a los sujetos de investigación de aquella información que decida entregarles.

43. El cronograma completo del estudio.
44. Para las investigaciones que se realicen en países o en comunidades en vías de desarrollo, la contribución que el patrocinador hará para el desarrollo de capacidades para la evaluación científica y ética y para la investigación biomédica en el país anfitrión, y la garantía de que los objetivos de esta contribución están de acuerdo con los valores y las expectativas de los sujetos y de sus comunidades.
45. En el caso de un patrocinador proveniente de la industria, un contrato que estipule quién posee el derecho de publicar los resultados del estudio y la obligación de preparar con los investigadores principales, y de someter a ellos, el borrador del texto que dé cuenta de los resultados.
46. En el caso de obtener resultados negativos, la garantía de que los resultados serán accesibles, a través de publicaciones o de un informe a la autoridad reguladora de fármacos.
47. Las circunstancias en las cuales podría considerarse inapropiado publicar los resultados, tales como hallazgos epidemiológicos, sociológicos o genéticos que puedan poner en riesgo los intereses de la comunidad o de la población o de un grupo definido en términos raciales o étnicos.
48. Una declaración estableciendo que toda falsificación comprobada de datos será abordada de acuerdo con las políticas del patrocinador, con el objeto de ejecutar las acciones apropiadas en contra de estos procedimientos inaceptables.

APÉNDICE 2

DECLARACIÓN DE HELSINKI ASOCIACIÓN MÉDICA MUNDIAL⁵

Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos

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

A. INTRODUCCIÓN

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

⁵ Nota a la edición en español: Traducción extraída del sitio web de la Asociación Médica Mundial, disponible en: <http://www.wma.net/s/policy/17-c s.html>

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.
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.

B. PRINCIPIOS BÁSICOS PARA TODA INVESTIGACIÓN MÉDICA

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 de 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 atestiguado 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.
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 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 positivos 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

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.
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 DE CLARIFICACIÓN DEL PÁRRAFO 29 DE LA DECLARACIÓN DE HELSINKI DE LA ASOCIACIÓN MÉDICA MUNDIAL

La Asociación Médica Mundial expresa su preocupación porque el párrafo 29 de la Declaración de Helsinki revisada (octubre 2000) ha dado lugar a diferentes interpretaciones y posible confusión. Se debe tener muchísimo cuidado al utilizar ensayos con placebo y, en general, esta metodología sólo se debe emplear si no se cuenta con una terapia probada y existente. Sin embargo, los ensayos con placebo son aceptables éticamente en ciertos casos, incluso si se dispone de una terapia probada y si se cumplen las siguientes condiciones:

- Cuando por razones metodológicas, científicas y apremiantes, su uso es necesario para determinar la eficacia y la seguridad de un método preventivo, diagnóstico o terapéutico o;
- Cuando se prueba un método preventivo, diagnóstico o terapéutico para una enfermedad de menos importancia que no implique un riesgo adicional, efectos adversos graves o daño irreversible para los pacientes que reciben el placebo.

Se deben seguir todas las otras disposiciones de la Declaración de Helsinki, en especial la necesidad de una revisión científica y ética apropiada.

APÉNDICE 3

FASES DE ENSAYOS CLÍNICOS DE VACUNAS Y MEDICAMENTOS

Desarrollo de vacunas

La Fase I se refiere a la primera introducción de una vacuna en ensayo en una población humana para determinar inicialmente su seguridad y sus efectos biológicos, incluida su inmunogenicidad. Esta fase puede incluir estudios de dosis y vías de administración y, generalmente, involucra a menos de 100 voluntarios.

La Fase II se refiere a los ensayos iniciales para determinar la efectividad de la vacuna en un número limitado de voluntarios (generalmente entre 200 y 500); esta fase se centra en la inmunogenicidad.

Los ensayos de la Fase III tienen como objetivo evaluar de forma más completa la seguridad y la efectividad en la prevención de enfermedades, involucrando un número mayor de voluntarios en un estudio multicéntrico adecuadamente controlado.

Desarrollo de medicamentos

La Fase I consiste en la introducción de un medicamento en seres humanos por primera vez. Se utilizan sujetos voluntarios normales para evaluar en qué niveles de uso del fármaco se observa toxicidad. Se prosigue con los estudios de dosis-respuesta en los pacientes para determinar la seguridad del medicamento y, en algunos casos, indicios iniciales de su efectividad.

La Fase II consiste en ensayos clínicos controlados, diseñados para demostrar la efectividad y la seguridad relativa. Generalmente se efectúa en un número limitado de pacientes estrechamente supervisados.

Los ensayos de la Fase III se realizan después de establecer una probabilidad razonable de la efectividad del medicamento y tiene como objetivo obtener información adicional de su efectividad para indicaciones

específicas y una definición más precisa de los efectos adversos asociados al medicamento. Esta fase incluye estudios controlados y no controlados.

En la Fase IV los ensayos se realizan después de que el organismo nacional de registro de fármacos ha aprobado un medicamento para su distribución o comercialización. Estos ensayos pueden incluir investigación destinada a explorar un efecto farmacológico específico, establecer la frecuencia de las reacciones adversas o determinar los efectos de la administración a largo plazo de un medicamento. Los ensayos de Fase IV pueden también diseñarse para evaluar un medicamento en una población no estudiada adecuadamente en la fase de pre-comercialización (como niños o adultos mayores) o para establecer una nueva indicación clínica del fármaco. Tal investigación se diferencia de los estudios de marketing, de promoción de ventas y de control post marketing de reacciones adversas al medicamento, en que estos estudios, generalmente, no necesitan ser revisados por un comité de evaluación ética (Ver Pauta 2).

APÉNDICE 4

MIEMBROS DEL COMITÉ DIRECTIVO

ABDUSSALAM, Mohamed

Former Chairman, WHO Advisory Committee
for Health Research for the Eastern Mediterranean
Geneva, Switzerland

BANKOWSKI, Zbigniew

Secretary-General
Council for International Organizations of Medical Sciences
Geneva, Switzerland

BENATAR, Solomon

Department of Medicine
University of Cape Town,
Observatory, South Africa

BIROS, Nicole

Research Policy and Cooperation
World Health Organization
Geneva, Switzerland

BRYANT, John H.

President, Council for International Organizations
of Medical Sciences
Moscow, Vermont, USA

DOLIN, Paul

HIV/AIDS/Sexually Transmitted Infections
World Health Organization
Geneva, Switzerland

ENGERS, Howard D.

Special Programme for Research and Training
in Tropical Diseases
World Health Organization

- ESPARZA, José
Joint United Nations Programme on HIV/AIDS
Geneva, Switzerland
- FAGOT-LARGEAULT, Anne
Comité consultatif national d’Ethique
Paris, France
- FLUSS, Sev S.
Council for International Organizations of Medical Sciences
Geneva, Switzerland
- GALLAGHER, James
Council for International Organizations of Medical Sciences
Geneva, Switzerland
- GOROVITZ, Samuel
Syracuse University,
Syracuse, New York, USA
- HUMAN, Delon
Secretary-General
World Medical Association
Ferney-Voltaire, France
- IDÄNPÄÄN-HEIKKILÄ, Juhana E.
Health Technology and Pharmaceuticals
World Health Organization
Geneva, Switzerland
- KHAN, Kausar S.
Department of Community Health Sciences
Aga Khan University
Karachi, Pakistan
- LEVINE, Robert J. (Chair)
School of Medicine
Yale University
New Haven, Connecticut, USA
- LOLAS STEPKE, Fernando
Regional Program on Bioethics
Pan American Health Organization

World Health Organization
Santiago, Chile

LUNA, Florencia
University of Buenos Aires
Buenos Aires, Argentina

NATTH, Bhamarapavati
Center for Vaccine Development
Mahidol University
Bangkok, Thailand

OSMANOV, Saladin
Joint United Nations Programme on HIV/AIDS
Geneva, Switzerland

PATTOU, Claire
Joint United Nations Programme on HIV/AIDS
Geneva, Switzerland

VANPRAAG, Eric
HIV/AIDS/Sexually Transmitted Infections
World Health Organization
Geneva, Switzerland

REITER-THEIL, Stella
Centre for Ethics and Law in Medicine
University of Freiburg
Freiburg, Germany

WEIJER, Charles
Department of Bioethics
Dalhousie University,
Halifax, Nova Scotia, Canada

WIKLER, Daniel
Global Programme on Evidence for Health Policy
World Health Organization
Geneva, Switzerland

APÉNDICE 5

CONSULTA DE REVISIÓN Y ACTUALIZACIÓN DE LAS PAUTAS ÉTICAS INTERNACIONALES PARA LA INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA EN SERES HUMANOS, MARZO 2000

PARTICIPANTES

ABDUSSALAM, Mohamed

Former Chairman

WHO Advisory Committee for Health Research

for the Eastern Mediterranean,

Geneva, Switzerland

ANDREOPOULOS, George

John Jay College of Criminal Justice,

Department of Government,

The City University of New York,

New York, USA

AN-NA'IM, Abdullahi

Emory University School of Law,

Atlanta, Georgia, USA

ASHCROFT, Richard

Centre for Ethics in Medicine,

University of Bristol,

Bristol, England

BANKOWSKI, Zbigniew

Secretary-General Emeritus,

Council for International Organizations of Medical Sciences,

Geneva, Switzerland

BENATAR, Solomon

Department of Medicine,

Medical School,
University of Cape Town,
South Africa

BIROS, Nicole
Research Policy and Cooperation,
World Health Organization,
Geneva, Switzerland

BOULYJENKOV, Victor
Human Genetics,
World Health Organization,
Geneva, Switzerland

BRUNET, Philippe
DG Enterprise,
European Commission,
Brussels, Belgium

BRYANT, John H.
President
Council for International Organizations of Medical Sciences,
Moscow, Vermont, USA

CAPRON, Alex M.
Pacific Center for Health Policy and Ethics,
University of Southern California,
Los Angeles, California, USA

De CASTRO, Leonardo
Department of Philosophy,
University of the Philippines,
Quezon City,
The Philippines

CLAYTON, Ellen W.
Director,
Genetics and Health Policy Center, Vanderbilt University,
Nashville, Tennessee, USA

CRAWLEY, Francis
European Forum for Good Clinical Practice,
Brussels, Belgium

- EFFA, Pierre
President,
Société camerounaise de Bioéthique,
Douala, Cameroon
- ELLIS, Gary
Office for Protection from Research Risks,
Rockville, Maryland, USA
- ENGERS, Howard D.
Special Programme for Research
and Training in Tropical Diseases,
World Health Organization,
Geneva, Switzerland
- FAGOT-LARGEAULT, Anne
Université de Paris I, Panthéon-Sorbonne,
Institut d'Histoire et Philosophie des Sciences et des Techniques,
Paris, France
- FLEET, Julian
Joint United Nations Programme on HIV/AIDS
Geneva, Switzerland
- FLUSS, Sev S.
Council for International Organizations of Medical Sciences,
Geneva, Switzerland
- De FRANCISCO, Andres
Global Forum for Health Research,
Geneva, Switzerland
- GALLAGHER, James
Council for International Organizations of Medical Sciences,
Geneva, Switzerland
- GOROVITZ, Samuel
Syracuse University,
Syracuse,
New York, USA
- HIMMICH, Hakima
Faculty of Medicine and Pharmacy,
Casablanca, Morocco

- HUMAN, Delon
Secretary-General, World Medical Association
Ferney-Voltaire, France
- IDÄNPÄÄN-HEIKKILÄ, Juhana E.
Institute of Biomedicine,
Department of Pharmacology and Toxicology,
University of Helsinki,
Helsinki, Finland
- KARBWANG, Juntra
Communicable Disease Research and Development,
World Health Organization,
Geneva, Switzerland
- KHAN, Kausar S.
Community Health Sciences,
Aga Khan University,
Karachi, Pakistan
- KSHIRSAGAR, Nilima
Dean,
Medical College and BYL Nair Hospital,
Mumbai, India
- KUBAR, Olga I.
St. Petersburg Pasteur Institute,
St. Petersburg, Russia
- LEPAY, David A.
Division of Scientific Investigations,
Office of Medical Policy
Center for Drug Evaluation and Research,
US Food and Drug Administration,
Rockville, Maryland, USA
- LEVINE, Robert J.
Yale University School of Medicine,
New Haven, Connecticut, USA
- LIE, Reidar
Department of Philosophy,
University of Bergen,
Bergen, Norway

- LOLAS STEPKE, Fernando
Pan American Health Organization/World Health Organization,
Regional Program on Bioethics,
Santiago, Chile
- LUNA, Florencia
University of Buenos Aires,
Buenos Aires, Argentina
- MACKLIN, Ruth
Department of Epidemiology and Social Medicine,
Albert Einstein College of Medicine,
Bronx, New York, USA
- MALUWA, Miriam
Joint United Nations Programme on HIV/AIDS,
Geneva, Switzerland
- MANSOURIAN, Pierre B.
Council for International Organizations of Medical Sciences,
Rolle, Switzerland
- MARSHALL, Patricia
Medical Humanities Program,
Department of Medicine,
Loyola University Chicago Stritch School of Medicine,
Maywood, Illinois, USA
- MPANJU-SHUMBUSHO, Winnie K.
HIV/AIDS/Sexually Transmitted Infections,
World Health Organization,
Geneva, Switzerland
- MWINGA, Alwyn
University Teaching Hospital,
Lusaka, Zambia
- OSMANOV, Saladin
Joint United Nations Programme on HIV/AIDS,
Geneva, Switzerland
- PANGESTU, Tikki E.
Research Policy and Cooperation,
World Health Organization,
Geneva, Switzerland

- PATTOU, Claire
Joint United Nations Programme on HIV/AIDS
Geneva, Switzerland
- QIU, Ren-Zong
Chinese Academy of Social Sciences,
Program in Bioethics,
Beijing, China
- RÄGO, Lembit
Quality Assurance and Safety: Medicines,
World Health Organization,
Geneva, Switzerland
- REITER-THEIL, Stella
Center for Ethics and Law in Medicine,
University of Freiburg,
Germany
- SARACCI, Rodolfo
International Agency for Research on Cancer/WHO,
Lyon, France
- SPRUMONT, Dominique
Institut de Droit de la Santé,
Neuch-tel, Switzerland
- VENULET, Jan
Council for International Organizations of Medical Sciences,
Geneva, Switzerland
- WEIJER, Charles
Office of Bioethics Education and Research,
Dalhousie University, Halifax,
Nova Scotia, Canada
- WENDLER, David
Department of Clinical Bioethics
National Institutes of Health
Bethesda, Maryland, USA
- WIKLER, Daniel
Global Programme on Evidence for Health Policy,
World Health Organization,
Geneva, Switzerland

APÉNDICE 6

COMENTARISTAS DE LOS BORRADORES DE LAS PAUTAS

CIOMS agradece y aprecia la contribución de los siguientes individuos y organizaciones por sus comentarios a los dos borradores de las pautas puestas en su sitio Web en junio 2000 y enero 2002.

ORGANIZACIONES

American Medical Association Council on Ethical and Judicial Affairs

Australian Health Ethics Committee

British Medical Association

Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, USA

Denmark: Danish Ethical Council, Copenhagen, Denmark

European College of Neuropsychopharmacology

European Forum for Good Clinical Practice (Ethics Working Party)

European Agency for the Evaluation of Medicinal Products

International Federation of Pharmaceutical Manufacturers Associations, Geneva

International Society for Clinical Biostatistics, Singapore

International Society of Drug Bulletins

Medical Research Council (United Kingdom)

National Institutes of Health, USA

Netherlands: Ministry of Health, Welfare and Sport

Netherlands: Medical Commission, Royal Netherlands Academy of Arts and Sciences

Norway: The National Committee for Medical Research Ethics and the Regional Committees of Medical Research Ethics in Norway

Pharmaceutical Research and Manufacturers of America, Washington DC, USA

Public Citizen's Health Research Group, Washington DC, USA

Faculty of Pharmaceutical Medicine of the Royal Colleges of Physicians of the United Kingdom

Royal Colleges of Physicians of the United Kingdom

Swedish International Development Cooperation Agency/Department for Research Cooperation (SIDA/SAREC)

Swedish Society of Medicine: The Delegation of Medical Ethics of the Swedish Society of Medicine

Swedish Institute of Biomedical Laboratory Science and its Ethical Council

Swedish Research Council – Medicine

Swiss Academy of Medical Sciences

United Kingdom: Department of Health, London

PERSONAS

Abdool Karim, Saleem S. Deputy Vice-Chancellor, Research and Development, University of Natal, Durban, South Africa

Abratt, Raymond. Groote Schuur Hospital, Observatory, South Africa

Ashcroft, Richard. Imperial College of Science, Technology and Medicine, University of London, London, England

Benatar, Solomon. University of Cape Town, Observatory, South Africa

Box, Joan. Medical Research Council, United Kingdom

Byk, Christian. Association Internationale, Droit, Ethique et Science, Paris, France

- Caine, Marco.** The Helsinki Committee at the Hebrew University of Jerusalem
- Crawley, Francis.** European Forum for Good Clinical Practice, Brussels, Belgium
- Fagot-Largeault, Anne.** Université de Paris I, Panthéon-Sorbonne, Institut d'Histoire et Philosophie des Sciences et des Techniques, Paris, France
- Gadd, Elaine.** Department of Health, London
- Gallacher, Thomas.** International Federation of Pharmaceutical Manufacturers Associations
- Gorovitz, Samuel.** Syracuse University, Syracuse, New York, USA
- Greco, Dirceu B.** Federal University of Minas Gerais. Belo Horizonte, Brazil
- Griffin, Paul D.** World Health Organization, Geneva, Switzerland
- Hillstrom, Scott C.** Cry for the World Foundation, New Zealand
- Huston, Patricia.** National Placebo Initiative, Bureau of Pharmaceutical Assessment, Health Canada, Ottawa, Canada
- Illingworth, Patricia.** Department of Philosophy, Northeastern University, Boston, USA
- Khan, Kausar.** Aga Khan University, Karachi, Pakistan
- Kitua, Andrew Y.** National Institute for Medical Research, Dar es Salaam, Tanzania
- Kutukdjian, Georges.** Director, Division of Human Sciences, Philosophy and Ethics of Science and Technology, UNESCO, Paris, France
- Lane, Ron.** Department of Health, London, United Kingdom
- Loedin, Agustinus A.** Research Ethics Committee of the Eijkman Institute for Molecular Biology, Jakarta, Indonesia
- Lurie, Peter.** Public Citizen's Health Research Group, Washington DC, USA
- Mitsuishi, Tadahiro.** Attorney-at-Law, Japan
- Moolten, Frederick.** USA
- Navarrete, Maria S.** Institute of Public Health, Santiago, Chile

Pfleger, Bruce. World Health Organization, Geneva, Switzerland

Saracci, Rodolfo. International Agency for Research on Cancer/WHO, Lyon, France

Saunders, John. Multi-Centre Research Ethics Committee for Wales; Committee on Ethical Affairs at the Royal College of Physicians of London

Schüklenk, Udo. University of the Witwatersrand, Johannesburg, South Africa

Spilker, Bertram A. Pharmaceutical Research and Manufacturers of America, Washington DC, USA

Sprumont, Dominique. Institute of Health Law, University of Neuchâtel, Switzerland

Temple, Robert J. Center for Drug Evaluation and Research, US Food and Drug Administration

Tomori, Oyewale. Nigeria

Urquhart, John. Department of Epidemiology, Maastricht University, Maastricht, Netherlands; and Palo Alto, California, USA

Vallotton, Michel. Swiss Academy of Medical Sciences

Vrhovac, Bozidar. Zagreb, Croatia

Weibel, Ewald. Swiss Academy of Medical Sciences

Wendler, Dave. National Institutes of Health, USA

Wolfe, Sidney M. Public Citizen's Health Research Group, Washington DC, USA

