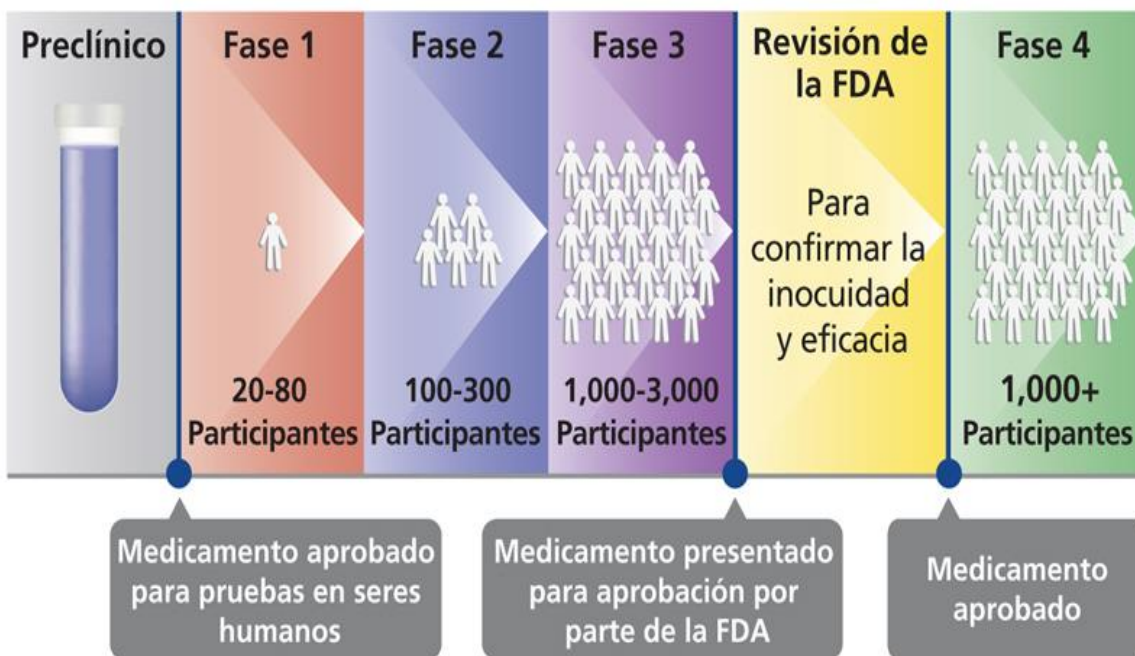


# Aspectos éticos de las investigaciones con ensayos clínicos

Francisco Javier León Correa

María Soledad Navarrete Couble

## Ensayos Clínicos



## **Aspectos éticos de las investigaciones con ensayos clínicos**

**Autores:**

### **Francisco Javier León Correa**

Doctor en Filosofía (Valladolid), Magíster en Bioética (Santiago de Compostela). Profesor Titular y Director Centro de Bioética, Universidad Central de Chile. Miembro y fundador de varios Comités de Ética Científica en Chile.

### **María Soledad Navarrete Couble**

Médico (Universidad de Chile). Magister Salud Pública, mención Metodología y Bioestadística – Universidad de Paris XI, Francia. Miembro de la Facultad de Medicina Farmacéutica del Royal Colleges of Physicians del Reino Unido. Miembro del Foro Latinoamericano de Comités de Ética en Investigación en Salud (FLACEIS). Ex Directora Ejecutiva del Fondo Nacional de Investigación Científica y Tecnológica (FONIS)

Copyright: Francisco Javier León Correa, María Soledad Navarrete Couble. De la edición: Federación Latinoamericana y del Caribe de Instituciones de Bioética (FELAIBE)

1ª edición: Abril 2021. Santiago de Chile

ISBN: 978-956-401-031-1

Prohibida su reproducción total o parcial

Imprenta: CIPOD, Impresión digital. Santiago de Chile

Composición y diagramación: Keiko Suzuki

## INTRODUCCIÓN

### 1.- Principios éticos en la investigación:

Al hablar de aspectos éticos no se trata sólo de seguir un “check-list” o de cumplir unos compromisos para las investigaciones en Chile, sino que lo fundamental es conocer los principios aplicados que han sido establecidos normativamente y que están llamados a regir el actuar profesional en el ámbito de la investigación. Todas las normas establecidas tienen por fin proteger valores fundamentales como son el respeto a la dignidad de las personas que participan en la investigación, y resguardar los derechos humanos fundamentales, el derecho a la vida, a la salud y la libertad de conciencia, entre otros. Para esto, han servido de directriz los principios bioéticos fundamentales, con los que justificamos públicamente las razones por las que es ética una investigación. En el informe Belmont se establecieron tres principios: beneficencia, justicia y respeto por las personas, que incluía el respeto por la autonomía. Poco después Beauchamp y Childress los especificaron en cuatro, separando la no maleficencia de la beneficencia: no maleficencia, justicia, autonomía y beneficencia. Si una investigación puede justificarse racionalmente respecto a las exigencias de estos cuatro principios, podemos decir que es correcta desde el punto de vista ético.

El principio de no maleficencia nos lleva en investigación a la precaución y seguridad con los sujetos, a minimizar los posibles daños y riesgos a que se someten los participantes, a asumir la responsabilidad ante eventos adversos y al no abandono de los pacientes cuando se ha demostrado la eficacia de un fármaco (Helsinki, 16-17, y CIOMS 19).

El principio de justicia nos lleva a respetar los derechos de las personas conforme indiquen las leyes, a no hacer discriminaciones injustas especialmente en los criterios de inclusión y exclusión, y a proteger de mejor modo a las personas más vulnerables. Cuando investigamos con población vulnerable, es necesario extremar las medidas de prudencia, minimizar los riesgos y maximizar los posibles beneficios. Se entiende por población vulnerable aquella que fácilmente puede ver sobrepasados sus derechos humanos o verse coaccionada a participar en la investigación: menores de edad cuando deciden sus padres, población que pudiera obtener unos beneficios excesivos o sentirse coaccionada:

estudiantes en investigaciones realizadas por sus profesores, presos, militares, comunidades indígenas, mujeres en algunas situaciones, etc. (Helsinki 8, CIOMS 13)

El principio de autonomía nos exige respetar la autodeterminación de las personas y realizar un buen consentimiento informado antes de incluir a alguien en el estudio, así como a respetar la confidencialidad de los datos, especialmente de los de identificación. (CIOMS)

El principio de beneficencia nos lleva a realizar una investigación de la mayor calidad posible, con un actuar excelente como investigadores y con compasión, empatía y solidaridad hacia las personas y comunidades sujetos de la investigación. Es hacer el mayor bien posible, durante y después de la implementación de la investigación. (Helsinki 19, CIOMS 21).

Se han difundido ampliamente en Chile y en Latinoamérica los **criterios de Ezequiel Emmanuel** (Ver Cuadro adjunto) que tienen muy en cuenta la gran mayoría de los Comités de Ética Científicos chilenos en la revisión y aprobación de los protocolos de investigación. Pueden seguirse uno a uno, o no, pero al menos el investigador debe explicar en concreto, respecto al proyecto específico, cómo se aplica la validez social y científica del protocolo, la selección equitativa de los sujetos, la relación riesgo beneficio favorable, y cómo se va a realizar la revisión independiente, indicando qué CEC o CECs van a revisarlo.

### **Cuadro: Requerimientos para considerar éticamente correcto un proyecto de investigación**

Ezequiel Emmanuel

- 1) Valor social a nivel local, no sólo global: favorecer e involucrar a la comunidad donde se realiza la investigación.
- 2) Valor social o científico: evaluación de intervención que signifique beneficios para la comunidad en que se realiza, o que aporte nuevos conocimientos. Proporcionalidad con recursos disponibles

- 3) Validez científica: rigurosidad de método científico que asegure validez de resultados
- 4) Selección equitativa de sujetos: no inclusión de sujetos vulnerables en investigación de riesgo, beneficios no preferentes para los más privilegiados de la comunidad
- 5) Relación riesgo-beneficio favorable: minimización de riesgos. Riesgos para el individuo proporcionales a los beneficios para el individuo y la sociedad
- 6) Revisión independiente: revisión por personas no vinculadas ni afectadas por la investigación
- 7) Consentimiento informado: información y comprensión de objetivos, método, riesgos y beneficios de la investigación, así como alternativas. Decisión libre y voluntaria de participación.

Respeto por los seres humanos: respeto a posibilidad de retirarse de la investigación, confidencialidad, información de nuevas alternativas o riesgos, información de los resultados.

(Tomado de JAMA Volume 283(20), 24/31 May 2000, pp 2701-2711)

Veremos a continuación detalladamente los aspectos éticos de un EC en cada una de las fases del mismo, en la preparación, en la elaboración y redacción del protocolo, en el consentimiento informado, en la implementación de la investigación y finalmente, en la publicación y difusión de los resultados.

## **2.- Aspectos éticos a tener en cuenta en la fase preparatoria de una investigación:**

Aunque en muchas ocasiones la industria farmacéutica cuenta con tareas ya estandarizadas y modelos de protocolos, el investigador debe tener en cuenta que nunca es meramente una replicación del estudio, o un mero aporte de datos nacionales a una investigación internacional, sino una aplicación a una situación concreta con unos sujetos de investigación específicos. En el estudio de factibilidad, el investigador es responsable de adecuar bien la investigación a la situación específica: lo que puede estar bien en un país, puede necesitar modificaciones en otro, dependiendo del grado de educación de la

población donde se realice el estudio, de su situación socioeconómica, de su cultura, etc., así como del sistema de salud, de las políticas nacionales de salud, junto con la infraestructura existente, y de lo considerado como terapia estándar en materias de salud pública. También debe comprobar que las instituciones donde se realice la investigación cumplen los criterios de exigencia del protocolo.

Es en este momento cuando debe plantearse la **validez social y científica** de la investigación proyectada.

**Validez social** en cuanto que aporta no sólo al conocimiento científico en general, sino en particular al desarrollo de terapias que puedan ser válidas, que supongan avances en el conocimiento y que después lleguen a la población en general, y en especial a los sujetos participantes en el estudio. El investigador puede tener objetivos profesionales, económicos, exigencias académicas, al realizar una determinada investigación, y todos ellos pueden ser válidos éticamente, pero no puede olvidar que el objetivo principal es avanzar en el conocimiento de un campo nuevo que aporte un beneficio social.

La **validez científica** es validez de la metodología empleada, adecuada a los objetivos que pretende la investigación. Si la metodología es inadecuada, no sería ético someter a un riesgo a las personas sujetos del estudio cuando las conclusiones no tendrían validez científica.

En la **conformación del equipo de investigación** es un deber ético que todos tengan la suficiente competencia profesional y capacidades científicas como para asegurar la correcta implementación del ensayo. Especialmente el investigador principal debe tener la experiencia suficiente, así como el tiempo necesario para supervisar el trabajo de todos los demás del equipo. Cada vez es más necesario que al menos alguno de los miembros del equipo cuente con cierta formación específica en ética de la investigación, que no suele darse en la formación académica de pregrado, sino en postgrados.

**Los conflictos de interés** que puedan tener los investigadores deben explicitarse. Un conflicto de interés es una situación en que la presencia de intereses, legítimos pero secundarios, del investigador pueden ponerse por delante de los de la propia investigación y contraponerse a los derechos de las personas participantes. Los beneficios económicos o

académicos que reciba el investigador por número de participantes en el estudio, si trabaja a la vez con contrato o patrocinio de la empresa farmacéutica promotora, incentivos que se reciban, etc., deben explicitarse para asegurar la objetividad científica y los derechos de los pacientes.

En los últimos años se ha desarrollado **la legislación chilena** que regula las investigaciones clínicas, como se ha expuesto anteriormente en el primer capítulo. Los Comités de Ética Científicos se desarrollaron mediante la Norma Técnica N° 57 del 2001, y después toda la investigación biomédica está regulada en la Ley 20.120 del año 2006 y en el Reglamento posterior del 2012.

Existe el deber moral y legal de cumplir lo que la legislación establece, porque supone el consenso al que se ha llegado democráticamente. De todas formas, ha habido algunos aspectos de la legislación chilena que han sido ampliamente rechazados por los bioeticistas en general así como por los investigadores, las empresas promotoras y los comités de ética de investigación, como son la indefinición legal en cuanto al uso de la ficha clínica para investigaciones y la prohibición de investigar con personas con discapacidad mental que no puedan expresar su voluntad: la Ley de derechos y deberes de las personas en la atención en salud de 2012, es la única legislación latinoamericana que lo prohíbe, mucho más de lo expresado en documentos internacionales (Helsinki 24-26). Existe el deber legal de cumplirlas, así como las autoridades, legisladores y gobiernos, tienen el deber moral de escuchar a todas las partes y procurar que cada vez se especifique mejor la normativa.

### **3.- Aspectos éticos en la fase de redacción del protocolo**

Tienen relevancia ética en este momento varios aspectos:

3.1.- La **selección justa de los criterios de inclusión y exclusión** de los participantes. El principio ético de justicia es aquí primordial. No debe haber discriminaciones injustas en la selección de los participantes. Por un lado, todos los posibles interesados deben poder participar si lo desean; por otro, no puede dirigirse la investigación solamente a personas vulnerables que corran con los riesgos, mientras los posibles beneficios irían a otros.

3.2.- La **evaluación correcta entre riesgo y beneficio**. La investigación con ensayos clínicos tiene siempre un riesgo al que se somete a los pacientes o sujetos de investigación: el deber ético es **minimizar lo más posible ese riesgo**, aunque no podamos eliminarlo del todo, y tener las mayores medidas de seguridad. Esto corresponde al principio ético fundamental de no maleficencia, que nos exige también tres actitudes clave en la investigación: precaución, previsión de las consecuencias y responsabilidad ante posibles eventos adversos.

3.3.- No siempre se puede exigir que la investigación proporcione un beneficio directo a los sujetos que participan: en la medida que pueda hacerse, debe hacerse desde el punto de vista ético, según establezca también la legislación de cada país y con los criterios generales que se establecen en las normas internacionales, pero siempre **los beneficios finales de la investigación deben llegar a la comunidad** donde se realiza (CIOMS 21).

#### **3.4.- Sección de la investigación dedicada al consentimiento informado:**

En esta sección no basta decir que se obtendrá el consentimiento informado de los pacientes. Se debe elaborar contando con todos los elementos éticos pertinentes de la investigación, sobre los que el investigador debe reflexionar.

##### **El reto ético del consentimiento informado**

La noción de consentimiento informado se encuentra actualmente en el corazón de la medicina y de la investigación médica. Cada vez tenemos una mayor percepción de que los problemas de salud son más humanos que técnicos. El respeto hacia el paciente siempre ha presidido la práctica de la medicina, pero con la peculiaridad de que la capacidad de las personas para consentir o decidir no recibía un valor ético significativo.

Con el consentimiento informado no nos estamos limitando a un acto aislado y puntual como puede ser la aceptación de una prueba o un tratamiento o participar en una investigación. Nos estamos refiriendo a algo más amplio, a un modo de entender la relación clínica y la investigación como un diálogo entre agentes morales. Las piezas fundamentales que componen la validez de este proceso de consentimiento informado son



tres:

- la capacidad o competencia de la persona para adoptar decisiones responsables;
- la voluntariedad o libertad de coacciones externas o internas, y
- la información sustantiva o necesaria para que el paciente pueda decidir.

El reto que plantea el consentimiento informado es fundamentalmente ético, un auténtico ejercicio de estilo ético que es una expresión y una necesidad para promover la dignidad de las personas en la investigación médica.

En el Reglamento de los Comités de Ética Científicos que supervisan la investigación, se recoge, en el artículo 11º: “Toda investigación científica realizada con seres humanos deberá contar con el consentimiento previo, expreso, libre, informado y por escrito de la persona o, en su defecto, con el de aquel que deba suplir su voluntad en conformidad con la ley”. Los menores entre 14 y 18 años deben dar su asentimiento al protocolo de investigación, aunque el consentimiento lo den sus padres o tutores legales. según las pautas éticas de consenso internacionales.

### **Redacción del formulario de consentimiento informado**

La redacción del formulario de consentimiento informado para un ensayo clínico es una actividad que debe iniciarse una vez que el protocolo está suficientemente avanzado en sus líneas generales, pues se trata de redactar un documento que explique en palabras no técnicas la necesidad de realizar el ensayo clínico, los potenciales riesgos y beneficios y las actividades y compromisos que este involucra para el paciente, entre otros temas que vamos a ir exponiendo a continuación.

Algunos Centros con experiencia previa en ensayos clínicos y que han desarrollado **Procedimientos Operativos Estándar (POEs)** pueden tener una lista de verificación (*check list*) o una plantilla con los encabezamientos indicando los temas que deben ser abordados. Esto ayuda a no olvidar algún aspecto importante, también permite ocupar frases ya utilizadas y que resultaron adecuadas para comunicar a los voluntarios algunos conceptos difíciles de explicar (por ejemplo, la aleatorización, el ciego, el placebo).

**BPC establece que el formulario de consentimiento**, al igual que la conversación con el voluntario potencial, debe abordar 20 contenidos, lo que no hace fácil la tarea de redactar un documento simple y fácil de leer. Tal vez lo más difícil sea redactar los ítems sobre los posibles riesgos y beneficios que conlleva participar en el estudio.

Las Pautas de CIOMS proponen un listado de 26 contenidos para ser abordados por el consentimiento informado. La mayoría de ellos se superponen con los indicados por BPC ICH-E6, que nace en el año 1990 en lugares con una industria local desarrollada, tales como Japón, USA y Europa: pero CIOMS propone otros que tengan más en cuenta la situación de los países latinoamericanos.

Por ejemplo, en la Pauta 5 CIOMS propone:

- En el punto 12: indicar “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”. Aquí cabe recordar que la ley 20.850 Ricarte Soto estipula en su Artículo 111 C “EL paciente sujeto de ensayo clínico tendrá derecho a que, una vez terminado éste, ... [el patrocinador]..., le otorgue sin costo para el paciente la continuidad del tratamiento por todo el tiempo que persista su utilidad terapéutica, conforme el protocolo de investigación respectivo”.
- En el punto 20: indicar “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 aquellos”
- En el punto 25: indicar “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”.

**Los criterios que debe tener el consentimiento informado se han explicitado en Chile** en diversos textos legales: Res. Ex ISP 460 BPC, Norma Técnica N° 57, Ley 20120, Decreto 114, Circular A15. En las pautas y estándares para la acreditación de los Comités

de Ética, que se ha llevado a cabo en estos últimos años, aparecen los **elementos indispensables que debe tener el consentimiento informado** y que los Comités deben revisar (Resolución exenta N° 403, de fecha 11 de julio 2013, del Ministerio de Salud mediante la cual se aprobó la Norma General Técnica N° 151 sobre estándares de acreditación de los Comités Ético Científicos):

El procedimiento de revisión del Consentimiento informado, contiene los siguientes elementos indispensables:

- Título
- Patrocinador
- Explicación de la investigación
- Enunciación del derecho a no participar o retirarse del estudio
- Información de los aspectos de la atención médica que tiene relación con la investigación
- Justificación, objetivos y procedimientos con su naturaleza, extensión y duración
- Tratamiento propuesto y justificación del uso de placebo, si lo hubiera, junto con sus criterios de utilización
- Responsabilidades, riesgos y eventos adversos posibles
- Beneficios esperados para el sujeto y la sociedad
- Beneficios y riesgos de los métodos alternativos existentes
- Usos potenciales de los resultados de la investigación, incluyendo los comerciales
- Garantía de cuidado
- Garantía de acceso a toda información nueva relevante
- Garantía de protección de privacidad y respeto de confidencialidad en el tratamiento de los datos personales con mención a la metodología a usar para ello
- Garantía de cobertura de los gastos generales por la participación en la investigación y las compensaciones que recibirá el sujeto
- Garantía de seguro para una indemnización por eventuales daños ocasionados

por la investigación

- Teléfono de contacto del investigador y del CEC que aprueba la investigación

#### **4.- Aspectos éticos en la fase de implementación de la investigación:**

4.1.- Un punto importante es realizar bien **el consentimiento informado**, que es un proceso de información al paciente o al sujeto de investigación que termina en la firma del documento de consentimiento. Como criterio ético general, es importante señalar que es el investigador principal y no el personal auxiliar de la investigación, el que debe dar la información y responder cualquier pregunta o duda que surja de los participantes. También se necesita solicitar de nuevo el consentimiento si varía algún aspecto del protocolo.

4.2.- En el archivo y almacenamiento de toda la documentación esencial del EC es importante **resguardar la confidencialidad**, conforme a lo indicado en la legislación chilena. En la mayoría de las investigaciones será necesario encriptar los datos de identificación de los sujetos que participan, de forma que no se den a conocer sin su permiso expreso. En algunos casos, en que se puede necesitar conocer esos datos para una posterior intervención con el paciente -por ejemplo, en estudios genéticos, o cuando un ensayo demuestra la eficacia de un nuevo medicamento- el investigador principal debe tener la posibilidad de des-encriptar la información de cada participante.

4.3.- Como es necesario utilizar la **información contenida en la historia clínica** del paciente, debe tenerse en cuenta que hay que contar con el consentimiento explícito del paciente expresado ante notario, según la indicación bastante restrictiva del artículo 28 de la Ley de derechos y deberes de las personas en la atención en salud, y el Ordinario A15 3392 del MINSAL. En casos en que se realicen investigaciones observacionales retrospectivas con fichas clínicas y exista imposibilidad de obtener el consentimiento de cada paciente, el Comité de Ética Científico puede dar excepcionalmente permiso para realizarlo, con la autorización también del director de la institución que custodia las fichas clínicas.

4.4.- Siempre prima la **seguridad y el mejor interés del paciente**, por el derecho constitucional a la atención en salud, sobre los objetivos de la investigación, que son habitualmente privados, por lo que, si se producen efectos adversos graves, el investigador debe informar al CEC y si juzga que el evento adverso es imputable al producto experimental debe discontinuarlo, además de tomar las medidas necesarias en el mejor interés del paciente. Todo protocolo de EC clínico que explora los efectos de fármacos en etapas tempranas de desarrollo o en indicaciones que involucren mayor riesgo, debe incluir una sección con las provisiones para crear un comité de seguridad y monitoreo de los datos, quien podrá recomendar la interrupción del EC (CIOMS Pauta 4 Riesgos para los participantes en la investigación). Asimismo, si se producen resultados favorables a la eficacia del fármaco, deberá procurarse lo antes posible que esté disponible para los pacientes participantes, en los términos que establezca la legislación.

4.5.- En las pautas de acreditación de los CEC, punto 10.1 (Ordinario A15 3392 del MINSAL) se establecen cuáles son los **compromisos de los investigadores con el CEC** cuando presentan un proyecto para la aprobación y durante la realización del mismo:

- Declaración ante el CEC de los potenciales conflictos de interés
- Comunicación de eventos adversos en la forma más rápida posible al CEC y al patrocinador
- Reporte al CEC de cualquier desviación del protocolo
- Utilizar el consentimiento informado autorizado por el CEC
- Reportar informes de seguimiento para el CEC en la periodicidad establecida
- Reportar el informe final de término del estudio
- En caso de suspensión de un estudio lo comunica al CEC, enviando informe con los resultados obtenidos, las razones de suspensión y el programa de acción en relación con los sujetos participantes
- Es responsable de la conducción de la investigación, pudiendo delegar funciones, pero nunca su responsabilidad; la delegación se registra por escrito

- Es responsable de que el proceso de consentimiento informado se lleve a cabo de tal forma que promueva la autonomía del sujeto, asegurándose que éste logró entender la investigación, sus riesgos y probables beneficios
- No toma a su cargo un número de estudios, en una cantidad tal, que le impida asumir la responsabilidad del estudio en forma total
- Se encarga de que los datos entregados sean íntegros y confiables, cumpliendo con el protocolo autorizado

### **5.- Aspectos éticos en la fase de publicación y cierre:**

Redacción del manuscrito y envío para publicación según acuerdos preestablecidos.

En **la redacción del artículo** donde se recojan los resultados de la investigación, es necesario explicitar los potenciales conflictos de interés de los investigadores, la participación de cada uno en la investigación y en la redacción del artículo, y muchas veces, una declaración expresa de originalidad y veracidad del texto enviado. Se trata de evitar, por un lado, la publicación de datos falsos, inventados o erróneos de una investigación, y por otro, de explicitar que son los autores originales los que redactan el artículo y que no se ha realizado plagio de otras investigaciones o trabajos ya publicados.

Una vez publicados los resultados de la investigación en revista especializada o de otra forma, se enviará también copia al CEC para terminar así el proceso con la institución en que se realizó.

#### **Bibliografía:**

Beauchamp T, Childress J. Principios de ética biomédica. Masson, 1999, traducción de la 4 edición inglesa.

CIOMS. Pautas Éticas Internacionales para la Investigación Biomédica en Seres Humanos. Ginebra, 2002. Traducción por el Programa Regional de Bioética OPS/OMS, Santiago, 2003.

Kottow M (Editor) Bioética e investigación con seres humanos y en animales. Ponencias del Taller organizado por el Comité Asesor de Bioética de CONICYT, Noviembre 2005. Santiago, 2006.

León Correa, FJ (Coord.) Análisis de protocolos de investigación. Experiencias de los Comités de Ética de Investigación en Latinoamérica. Universidad Central y Federación Latinoamericana de Instituciones de Bioética (FELAIBE). Santiago, 2016.

Lolas F (Editor) Diálogo y cooperación en salud. Diez años de Bioética en la OPS. Unidad de Bioética OPS/OMS, Santiago, 2004.

Lolas F, Quezada A (Editores) Pautas éticas de investigación en sujetos humanos: nuevas perspectivas. Programa Regional de Bioética OPS/OMS, Santiago, 2003.

Lolas F, Quezada A, Rodríguez E (Editores) Investigación en salud. Dimensión ética. CIEB Universidad de Chile, Santiago, 2006.

Nuffield Council on Bioethics. Ética de la investigación relativa a la atención sanitaria en los países en desarrollo. El resumen, las conclusiones y las recomendaciones. Londres, 2002