

¿Debe ANALES ESPAÑOLES DE PEDIATRÍA publicar estudios que no incluyan consentimiento informado?

A. Gil Aguado^a y P. Lavilla Uriol^b

^aPresidente del Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC).

^bMiembro de la Secretaría Técnica del CEIC.
Hospital Universitario La Paz. Madrid. España.

La investigación clínica es esencial para el progreso de los cuidados de la salud. Los ensayos clínicos aleatorizados y controlados se han convertido en la herramienta fundamental para la valoración de la eficacia y de la seguridad de los nuevos tratamientos y constituyen el soporte primordial de la medicina basada en la evidencia. Su realización exige el respeto de las normas que rigen la investigación en seres humanos, emanadas del Código de Nuremberg¹ y recogidas en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, de junio de 1964 y en sus sucesivas actualizaciones². Los principios fundamentales de la ética médica han quedado definidos como:

1. Autonomía y respeto por la dignidad humana.
2. Beneficencia.
3. No maleficencia.
4. Justicia.
5. Solidaridad y espíritu comunitario.

En la era de la medicina genómica, la implantación de un nuevo tratamiento no puede basarse en observaciones puntuales, experiencias anecdóticas o datos no controlados. Resultaría, además, irónico que estas aventuras terapéuticas no estuvieran reguladas por los códigos éticos que rigen la investigación en los seres humanos.

Ningún ensayo o investigación clínica está libre de error ni es inmune a la manipulación o a la falsificación. Numerosos ejemplos salpican negativamente la historia de la investigación. Para garantizar la calidad de la investigación clínica y proteger la dignidad, los derechos, la

seguridad y el bienestar de los pacientes, la Food and Drug Administration (FDA) americana estableció, en 1977, unas *Normas de buena práctica clínica* (BPC) para promotores, monitores, investigadores y comités éticos de investigación clínica (CEIC)³. Las BPC se adoptaron en Europa en julio de 1990 y su aplicación se hizo obligatoria tras la normativa comunitaria de 1 de julio de 1991⁴. En España se incorporaron a la ley del Medicamento en 1990⁵ y son de obligado cumplimiento tras el Real Decreto 561/1993 de 16 de abril⁶, por el que se establecen los requisitos para la realización de ensayos clínicos con medicamentos.

La mayoría de los investigadores europeos experimentaron un profundo shock cultural al descubrir la enorme burocracia que conlleva la aplicación de esta normativa y la dificultad que podría suponer para la investigación clínica, en particular a la hora de obtener el consentimiento informado, documento fundamental y básico que garantiza el principio de autonomía y el derecho a la privacidad de los datos del paciente. Mediante el consentimiento informado, los individuos competentes eligen libremente participar en la investigación y autorizan el procesamiento y análisis de los datos de sus historias clínicas. La declaración de Helsinki establece que: "En cualquier investigación con seres humanos cada potencial participante debe ser informado adecuadamente de los objetivos, métodos, beneficios esperables y potenciales riesgos del estudio y las molestias que podría entrañar. Él o ella deben ser informados de que tienen libertad para abstenerse de participar en el estudio y de que son libres de retirar su consentimiento de participación en

Correspondencia: Dr. A. Gil Aguado.
Hospital Universitario La Paz.
Pº de la Castellana, 261.
28046 Madrid. España.
Correo electrónico: gil@eurosur.com

Recibido en septiembre de 2002.

Aceptado para su publicación en septiembre de 2002.

cualquier momento. El médico debe entonces obtener el consentimiento del enfermo dado libremente, preferiblemente por escrito”.

La investigación en pediatría tiene unas connotaciones especiales⁷⁻¹². Los menores deberían recibir fármacos cuya eficacia y seguridad estuvieran evaluadas previamente en ellos. Los niños no son pequeños adultos y no es aceptable extrapolar sus resultados a la edad pediátrica. Todo fármaco susceptible de ser utilizado en la infancia y adolescencia debe ser investigado adecuadamente en estos pacientes. El exquisito respeto de los derechos del niño garantiza su protección individual y el de las comunidades que participan en la investigación, por tratarse de una población legalmente incapacitada para consentir y dependiente de los adultos para su protección. Por tanto, el consentimiento informado deberá siempre ser obtenido de los padres o representantes legales. Cuando los niños estén en condiciones de comprender la información, y siempre entre los 12 y los 17 años, se deberá proporcionar una hoja de información comprensible y obtener su asentimiento, previamente a su inclusión en el estudio¹³. Garantizar la correcta inclusión de los pacientes libremente, sin inducción ni coacción sobre los padres, tutores o el propio niño, es un principio ético esencial en la investigación. No deben nunca incluirse en la investigación otras poblaciones más vulnerables, como los niños discapacitados físicos o psíquicos, a menos que no exista otra forma de progresar en una enfermedad concreta y el beneficio esperado sea importante para el paciente y la sociedad. No debe olvidarse que la Declaración de Helsinki establece que el interés del sujeto debe siempre prevalecer sobre el de la ciencia o de la sociedad. La inclusión de un menor en un estudio debe ser notificada previamente al Ministerio Fiscal.

Los CEIC, que en la investigación pediátrica tienen la misión de proteger la salud, la integridad y la dignidad de los niños, deben evaluar estos protocolos con sumo cuidado y, si fuera necesario, buscar asesoramiento en expertos con conocimiento profundo de los aspectos clínicos, psicosociales y éticos pediátricos. No debe realizarse investigación en menores sin una estimación previa de sus riesgos potenciales, de la gravedad y prevalencia de la enfermedad en la edad pediátrica, de la disponibilidad de terapias alternativas, de la originalidad del fármaco, de su potencial terapéutico y de su exclusiva indicación o formulación pediátrica. Los criterios de evaluación de eficacia y seguridad deben definirse para los diferentes intervalos de edad pediátrica (recién nacido pretérmino, recién nacido a término, desde 28 días hasta 23 meses, de 2 a 11 años y adolescentes de 12 a 18 años), de los que, sin duda, el primer grupo es el de mayor riesgo y en el que los protocolos deben ser revisados meticulosamente.

En la conducción del estudio siempre se tratará de minimizar riesgos. Su realización correrá a cargo de profe-

sionales competentes en el tratamiento de estos pacientes y de sus procedimientos, en una unidad clínica con medios adecuados para la edad pediátrica y, a ser posible, en el mismo centro donde reciben su atención clínica habitual. Se utilizarán medidas encaminadas a disminuir molestias, como la administración de anestesia tópica para catéteres venosos, que deben quedar insertados para evitar venopunciones reiteradas, el hacer coincidir las extracciones de sangre u otros procedimientos del estudio con las de la práctica habitual, etc.

Las revistas biomédicas deben considerar los aspectos éticos del material enviado para su publicación, en especial el consentimiento informado y la evaluación del CEIC. El editor o el consejo editorial adquieren una importante responsabilidad, tanto ética como legal, a la hora de aceptar para su publicación un original de investigación clínica en el que no estén contemplados los derechos de los pacientes. La Declaración de Helsinki establece que “los informes de experimentación que no están de acuerdo con los principios de la Declaración no deben ser aceptados para publicación” y más de 500 revistas han aceptado los requerimientos del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (ICMJE), basados en sus principios éticos¹⁴. Paradójicamente, muchas revistas, incluidas algunas de primera línea, no dan normas éticas a sus autores. Rennie y Yank¹⁵, en 1997, analizaron 53 originales consecutivos publicados en *Annals of Internal Medicine*, *British Medical Journal*, *JAMA* y *New England Journal of Medicine*, de los que sólo el 53% tenían consentimiento informado y el 42% habían remitido aprobación del CEIC. Recomiendan que los autores confirmen, antes de su publicación, que el estudio ha sido realizado de acuerdo con las normas de BPC. Observaciones similares confirman estos datos¹⁶⁻¹⁸. En España la publicación de estudios que no cumplen esta normativa es, lamentablemente, habitual, incluso en la exposición de casos clínicos donde el enfermo puede ser identificado con facilidad, vulnerando el derecho de todo paciente a su privacidad¹⁹.

Desde el reconocimiento universal de los derechos de los pacientes la relación tradicional médico-enfermo ha cambiado espectacularmente. El paternalismo gobernante del acto médico, donde la opinión del paciente era despreciada o en el mejor de los casos ignorada, ha dado paso al respeto por la autonomía y a la responsabilidad compartida a la hora de tomar decisiones clínicas. El concepto de la obligada obtención del consentimiento informado de los pacientes competentes, aunque mayoritaria, no ha sido universalmente aceptada y ha desatado una viva polémica²⁰⁻²⁶. Algunos autores²³ consideran que un consentimiento informado demasiado detallado podría ser innecesariamente cruel en circunstancias especiales (pacientes terminales, en situación crítica o con cáncer, sida, etc.). Otros ven en el mismo un obstáculo para el avance de la investigación y se abrazan al dogma del pro-

greso científico a cualquier precio. Cuando la dignidad y la autonomía humana están en juego, este precio es demasiado elevado. Las metas de la investigación, si bien importantes, nunca deben atropellar la salud, el bienestar y los derechos de los participantes. Para una sociedad de alto nivel científico es exigible un respeto similar por la bioética.

Si no se aporta el consentimiento informado, el autor debe especificar las razones por las que no se obtuvo, al remitir el original para su publicación. En algunas circunstancias estaría justificada la publicación de estudios sin el consentimiento informado:

1. Los retrospectivos, donde no es posible localizar a los pacientes para obtenerlo y queda garantizada su confidencialidad.

2. Los realizados sobre muestras de bancos de tejidos, donde se ha roto el vínculo de identificación con el paciente.

3. Los efectuados en enfermos críticos o privados transitoriamente del nivel de conciencia, donde era esperable un importante beneficio para el paciente y no se pudo obtener el consentimiento de un familiar²⁶. En este caso, se debe ratificar posteriormente la voluntad de continuar en el estudio si el paciente recupera la autonomía o aparece un familiar autorizado.

¿Debe ANALES ESPAÑOLES DE PEDIATRÍA rechazar los estudios prospectivos que no tengan consentimiento informado? Por todo lo anteriormente expuesto, la respuesta es, sencillamente, sí. Es muy importante crear una cultura y un respeto por los principios éticos entre nuestros investigadores y los comités editoriales de las revistas biomédicas pueden y deben contribuir de forma importante a ello. ANALES debería citar, como documento referencial de normativa ética, la Declaración de Helsinki en lugar de los requerimientos uniformes para los manuscritos remitidos a las revistas biomédicas (ICMJE). Los clínicos españoles deben consultar la Declaración de Helsinki a la hora de diseñar, realizar y comunicar los resultados de la investigación clínica. Todos estamos obligados a recuperar el retraso en bioética respecto a otros países del entorno europeo y a enarbolar el respeto por la dignidad de las personas como principio básico de la investigación que involucra a seres humanos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Katz J. The Nuremberg Code and the Nuremberg trial. A reappraisal. *JAMA* 1996;276:1662-6.
2. World Medical Assembly. Declaration of Helsinki. Adopted by the 18th World Medical Assembly, Helsinki, Finland, 1964, and amended in Tokyo in 1975, in Venice in 1993, in Hong Kong in 1989, in South Africa in 1996, and in Edinburgh, Scotland in October, 2000. Disponible en: www.wits.ac.za/bioethics/helsinki.htm.
3. Food and Drug Administration: Clinical investigations: Proposed establishment of regulations on obligations of sponsors and monitors. *Fed Reg*, 42 (Sept 27, 1977):49612-49630.
4. CPMP Working Party of Efficacy of Medicinal Products. EEC Note for guidance: Good Clinical Practice for trials on medicinal products in the European Community. *Pharmacol Toxicol* 1990;67:361-72.
5. Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento. BOE, 22 diciembre 1990.
6. Real decreto 561/1993, de 16 de abril, por el que se establecen los requisitos para la realización de ensayos clínicos con medicamentos. Ministerio de Sanidad y Consumo. BOE n.º 114, 1993.
7. ICH Topic E 11. Note for guidance on clinical investigation of medicinal products in the paediatric population (CPMP/ICH/2711/99). The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. London, 27 July 2000. Disponible en: mail@emea.eudra.org.
8. De Abajo FJ. Ensayos clínicos en niños: aspectos éticos. *Rev Esp Pediatr* 2000;56:27-38.
9. Special article: American Pediatric Society/Society for Pediatric Research code of responsible conduct of research. *Pediatr Res* 1999;45:613-4.
10. Ross LF, Newburger JW, Sanders SP. Ethical issues in pediatric trials. *Am Heart J* 2001;142:233-6.
11. Sauer PJJ. Research in children. A report of the Ethics Working Group of the CESP. *Eur J Pediatr* 2002;161:1-5.
12. Your baby is in a trial. Editorial. *Lancet* 1995;345:805-6.
13. Committee on Bioethics. Informed consent, parental permission, and assent in pediatric practice. *Pediatrics* 1995;95:314-7.
14. International Committee of Medical Journal Editors. Protection of patients' rights to privacy. *BMJ* 1995;311:1272.
15. Rennie D, Yank V. Disclosure to the reader of institutional review board approval and informed consent. *JAMA* 1997;277:922-3.
16. Amdur RJ, Biddle C. Institutional Review Board Approval and Publication of Human Research Results. *JAMA* 1997;277:909-14.
17. Bauchner H, Sharfstein J. Failure to report ethical approval in child health research: Review of published papers. *BMJ* 2001;323:318-9.
18. Rikkert MGM, Have HAM, Hoefnagels WHL. Informed consent in biomedical studies on aging: Survey of four journals. *BMJ* 1996;313:1117.
19. Ley orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal. BOE, 14 diciembre 1999.
20. Nylenna M. Details of patients' consent in studies should be reported. *BMJ* 1997;314:1127.
21. Letters. Informed consent in medical research. *BMJ* 1997;314:1477.
22. Ethical debate. Informed consent in medical research. *BMJ* 1998;316:1000-14.
23. Tobias JS, Souhami RL. Fully informed consent can be needlessly cruel. *BMJ* 1993;307:1199-201.
24. Smith R. Informed consent: The intricacies. Should the BMJ reject all studies that do not include informed consent? *BMJ* 1997;314:1059-60.
25. Smith R. Informed consent: Edging forwards (and backwards). *BMJ* 1998;316:949-51.
26. Doyal L. Informed consent in medical research: Journals should not publish research to which patients have not given fully informed consent – with three exceptions. *BMJ* 1997;314:1107-11.