

¿Quo vadis Declaración de Helsinki?

IBÁÑEZ COLLADO C.

Servicio de Farmacia. Institut Català d’Oncologia- ICO L’Hospitalet.

Grupo ETHOS de Bioética y Ética Clínica de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria.

Fecha de recepción: 09/10/2025 Fecha de aceptación: 10/10/2025

Quo vadis Declaration of Helsinki?

Para que una investigación sea considerada de excelencia, debe definirse adecuadamente su justificación, su propósito y su metodología y debe regirse por unos principios éticos y unos valores y virtudes. Todo profesional sanitario que se dedique a la investigación debe formularse y debe poder responder a las siguientes preguntas: ¿por qué investigo?, ¿para qué investigo o qué pretendo conseguir? y ¿cómo realizo mi investigación?

El Código de Nuremberg supuso en 1947 un punto de inflexión en la historia de la investigación con personas, debido a las atrocidades cometidas en investigación durante la Segunda Guerra Mundial.¹ Se trata del primer código internacional de ética médica en investigación para la investigación médica con seres humanos, que exige primordialmente que los participantes otorguen su aceptación libre y voluntaria y que sean protegidos por ello, y exige también el beneficio social de la investigación. En 1964, la Asociación Médica Mundial adoptó estos principios en lo que se conoce como Declaración de Helsinki y que hoy en día siguen guiando las normas de investigación con ética.² Estos principios se han ido revisando a lo largo de estos años para adaptarse a los nuevos retos y desafíos en el campo de la investigación, a menudo por delante de la tan necesaria reflexión con mirada ética, y en la última versión se incluyen 37 principios que pueden consultarse aquí.³

Actualmente se reconoce que la aplicación de estos principios éticos no es exclusiva de los médicos, sino que debe dirigir la actuación de todos los profesionales que están involucrados en la investigación, y por tanto se promueve el compromiso y la integridad de todos ellos.

A lo largo de estos años se ha sustituido el término inicialmente utilizado de "sujeto" por el de "participante humano", en aras de incrementar el respeto hacia las personas que voluntariamente se prestan a ser incluidas en una investigación médica.

También se ha avanzado incluyendo un principio relacionado con la ética animal, como es la necesidad de garantizar el respeto hacia los animales utilizados en la investigación, y a la ecoética o ética ambiental, que trata de reconocer y evitar, o por lo pronto minimizar, el impacto que la investigación médica puede tener a nivel de sostenibilidad medioambiental. La reciente inclusión de estos aspectos en la Declaración de Helsinki es un motivo de celebración, ya que es un reflejo de cómo avanza la ética de la responsabilidad en nuestra sociedad. Sin embargo, seguramente es necesario profundizar y desarrollar más estos aspectos en futuras revisiones, y permitir así reflexionar sobre las consecuencias y el impacto que la investigación médica ejerce.

La razón de ser de la Declaración de Helsinki fue garantizar los principios de autonomía, beneficencia y justicia, que siguen hoy tan vigentes. Para ello se recoge la necesidad de tener un protocolo de investigación que sea evaluado por un comité ético de investigación. Estos requisitos están muy presentes cuando se trata de un ensayo clínico con intervención, ¿pero actúan los profesionales sanitarios de la misma manera cuando se plantea un estudio retrospectivo o de recogida de datos en vida real, de medición y evaluación de niveles plasmáticos, en estudios cualitativos, etc.? En caso de que no sea así, deberíamos reflexionar sobre los motivos que nos llevan a obviar el redactado de un protocolo de investigación para la posterior evaluación de un comité de ética: ¿desconocimiento, falta de formación, esfuerzo añadido, otros? En todas estas áreas se debe exigir un rigor y una metodología que se plasmen en un protocolo de investigación como tal.

El principio de autonomía incluye los conceptos de voluntariedad, información y comprensión suficiente, y se materializa con la firma del consentimiento informado del paciente previo a la inclusión en el estudio, aun-

que se definen límites y excepciones a este, que son también regulados a nivel legal.⁴ Esto aplica no solo a la investigación clínica, sino también a la investigación con material humano y con datos de pacientes, y se pone énfasis en la necesidad de regular biobancos y bases de datos. Aunque la regulación española de los estudios observacionales permite que los comités de ética de la investigación acepten la exención de recogida del consentimiento informado, éticamente el objetivo del investigador no debería ir dirigido a conseguir esta exención solo para simplificar o evitar sobreesfuerzos.

En toda investigación debe prevalecer el bienestar del individuo sobre los intereses de la ciencia y la sociedad, y deben valorarse los posibles beneficios, riesgos y cargas asociadas, bajo el principio de beneficencia. Además, ni el investigador ni el promotor del estudio deben anteponer un posible interés personal o profesional. En cambio, sigue habiendo desequilibrios en la actividad investigadora según las áreas terapéuticas, porque la respuesta al ¿para qué investigo? suele tener un propósito y enfoque diferente según el ámbito sea público o privado. Algunos estudios van orientados a incrementar el uso de medicamentos u otras intervenciones, y por tanto hay riesgo de medicalizar o sobretratar, mientras que otras áreas, como las enfermedades minoritarias, representan poco interés comercial y la investigación es reducida. En determinados entornos se desarrollan grupos cooperativos de investigación con intereses, a priori, más legítimos y éticos que cuando el promotor es un laboratorio farmacéutico. No obstante, es necesaria una evaluación cuidadosa de todos los aspectos relacionados con estas investigaciones para garantizar la independencia y la calidad de los estudios.

El diseño de los estudios debe también regirse por principios éticos. La inclusión de personas vulnerables o con alguna condición especial es evaluada detenidamente por los comités de ética de la investigación para tener garantías de la participación voluntaria de estos. Sin embargo, cuando los criterios de inclusión de los estudios son muy estrictos y se excluyen pacientes que no son representativos de la población final, los resultados pueden ser falsamente positivos y no extrapolables, es decir, una validez externa baja que perpetúa las diferencias y puede reducir el acceso a la tecnología evaluada en condiciones de uso real. Desde el punto de vista del promotor se facilita conseguir el objetivo inicialmente marcado, pero, por el contrario, en el contexto real de uso aumentan las incertidumbres a nivel de efectividad, seguridad y costes. La última revisión de la Declaración contempla la vulnerabilidad no solo a nivel individual, sino también la posibilidad de comunidades vulnerables, por lo que desde el principio de la justicia debería evitarse la discriminación sistemática de un conjunto de personas que pueden ser vulnerables y, en todo caso, deberían diseñarse estudios adaptados.

A nivel de metodología, también se hace énfasis en ser cauto con el uso del placebo como brazo comparador, ya que este debería restringirse a cuando no hay intervenciones probadas disponibles o no es aceptable no realizar una intervención. Además, el brazo control utilizado debería ser la mejor alternativa disponible en el momento. No obstante, el uso no justificado de placebo está presente en muchas áreas terapéuticas,^{5,6} así como el uso de un brazo control subóptimo.^{7,8}

Desde un punto de vista ético, en el protocolo de estudio debe también quedar bien detallado cómo, una vez finalizado el ensayo, se continuará suministrando el medicamento (o intervención) para aquellos pacientes que se estén beneficiando, aunque son muchas las incidencias descritas en este sentido, así como el margen de mejora.^{9,10,11}

La eficiencia en investigación médica es también imprescindible y uno de los principios incluidos en esta última versión. Está muy relacionado con el propósito de la investigación, especialmente en aquellas áreas donde no hay un vacío terapéutico y en cambio hay redundancia (los llamados me too),¹² pero también en cómo se realiza la investigación en cuanto a recursos humanos, falta de digitalización, sobreprocesamiento, etc.¹³

Finalmente, la diseminación de los resultados de la investigación es un punto clave para conseguir el objetivo final de mejorar el conocimiento de las enfermedades y sus determinantes. Es conocido el sesgo de publicación en cuanto a resultados negativos¹⁴ y efectos adversos graves,¹⁵ y es necesario avanzar para eliminarlos. Además de facilitar un informe final al comité de ética de investigación correspondiente, es necesario comunicar los resultados obtenidos mediante la publicación en revistas médicas que incluyan principios y valores éticos en sus normas de funcionamiento. Restringirse a realizar comunicaciones en congresos o en redes sociales no es éticamente aceptable porque, además, son comunicaciones mucho menos robustas y rigurosas que un artículo científico revisado por pares.

Además, incluso en situaciones de emergencia de salud pública deben seguirse los principios éticos descritos en esta Declaración, hecho que debe hacernos reflexionar sobre como se afrontó esta cuestión durante la pandemia por coronavirus o COVID-19.

La ética relacionada con el uso de inteligencia artificial y las determinaciones genéticas, entre otros, son aspectos que confiamos serán incorporados en futuras versiones de la Declaración de Helsinki, que cuenta ya con una trayectoria de 60 años y que está más viva que nunca.

Como farmacéuticos de hospital debemos estar atentos a los nuevos desafíos que van surgiendo en el día a día, y reflexionar sobre todos estos aspectos si queremos hacer una investigación de calidad y éticamente excelente.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.** United States Holocaust Memorial Encyclopedia. The Nuremberg Code. Medical Ethics. [último acceso 9/10/2025]. Disponible en: <https://encyclopedia.ushmm.org/content/en/article/the-nuremberg-code>
- 2.** World Medical Association (WMA). Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Participants. [último acceso 9/10/2025]. Disponible en: <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki/>
- 3.** World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Participants. *JAMA*. 2025;333(1):71-74.
- 4.** Boletín Oficial del Estado núm 274, de 15/11/2002. BOE-A-2002-22188. Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica. Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/act.php?id=BOE-A-2002-22188>
- 5.** Keränen T, Halkoaho A, Itkonen E, et al. Placebo-controlled clinical trials: how trial documents justify the use of randomisation and placebo. *BMC Med Ethics*. 2015;16:2.
- 6.** Lawrence RE, Appelbaum PS. Ethics in placebo-controlled, acute treatment trials in schizophrenia: Two rival ethical frameworks. *Schizophr Res*. 2024;264:372-7.
- 7.** Rossi A, Aimar G, Audisio, et al. Analysis of the adequacy of control arms in oncology randomised clinical trials published between 2017 and 2021: a meta-research study. *Eur J Cancer*. 2023;189:112920.
- 8.** Teuwen LA, Gyawali B. Inferior control arms in oncology trials in LMICs: contextualised or compromised? *BMJ Oncol*. 2025;4(1):e000931.
- 9.** Wang D. Post-trial access in the intersection between research ethics and resource allocation. *J Med Ethics*. 2025;jme-2024-110620.
- 10.** Cho HL, Danis M, Grady C. Post-trial responsibilities beyond post-trial access. *Lancet*. 2018;391(10129):1478-9.
- 11.** Zong Z. Should post-trial provision of beneficial experimental interventions be mandatory in developing countries? *J Med Ethics*. 2008;34(3):188-92.
- 12.** Repetto M, Crimini E, Belli E, et al. A demand-offer critical analysis of current drug development. Phase I drugs versus TCGA sequencing data. *Eur J Cancer*. 2023;190:112958.
- 13.** Salman RA, Beller E, Kagan J, et al. Increasing value and reducing waste in biomedical research regulation and management. *Lancet*. 2014;383(9912):176-85.
- 14.** Hopewell S, Loudon k, Clarke MJ, et al. Publication bias in clinical trials due to statistical significance or direction of trial results. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;2009(1):MR000006.
- 15.** Xing X, Zhu J, Shi L, et al. Assessment of inverse publication bias in safety outcomes: an empirical analysis. *BMC Med*. 2024;22(1):494.

