



La ética en
investigación
clínica y los Comités
de Ética en Investigación
Clínica

INÉS GALENDE DOMÍNGUEZ





La ética en investigación clínica y los Comités de Ética en Investigación Clínica





La ética en investigación clínica y los Comités de Ética en Investigación Clínica

Inés Galende Domínguez

FUNDACIÓN ASTRAZENECA
Madrid, 2008

© del texto: Inés Galende.
© de la edición: Fundación AstraZeneca
© del diseño y la maquetación: Visto Bueno Equipo Creativo, S.L.
Tel.: 916 600 560
vb@equipocreativo.com

Imprime: Gráficas Prado & Robeptra, S.L.
Tel.: 916 600 560
gpr@graficasprado-robeptra.com

ISBN: 978-84-691-6887-5
Depósito Legal: M-48035-2008
Impreso en España

Reservados todos los derechos. Ni la totalidad ni parte de este libro puede reproducirse o transmitirse por ningún procedimiento electrónico o mecánico, incluyendo fotocopias, grabación magnética o cualquier almacenamiento de información y sistema de recuperación, sin el previo permiso escrito.

Cuando se cite alguna parte o la totalidad de esta obra, se especificará: Galende Domínguez I. La ética en investigación y los Comités de Ética en Investigación Clínica. Fundación AstraZeneca. Madrid, 2008; Pags.:

Parte I LA ÉTICA EN INVESTIGACIÓN CLÍNICA

1. Introducción	9
2. Terminología	9
3. Apuntes históricos de la ética en investigación clínica	10
4. Documentos más relevantes	12
4.1 Código de Nüremberg	12
4.2 Declaración de Helsinki	14
4.3 Informe Belmont	15
4.4 Convenio de Oviedo	16
5. Otros documentos con recomendaciones éticas.....	17
5.1 Normas de Buena Práctica Clínica	17
5.2 Recomendaciones de la CIOMS	17
5.3 Guías Operacionales de la OMS	17
6. Aplicación práctica de los principios éticos básicos en investigación clínica	17
6.1 Ética de la asignación aleatoria	21
6.2 Ética del placebo.....	22
6.3 Información para los posibles participantes en un proyecto de investigación. Consentimiento informado	24
6.4 Análisis genético de muestras biológicas y confidencialidad ..	25
6.5 Investigación clínica en menores	26



Parte II LOS COMITÉS DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN CLÍNICA

1. Introducción	41
2. Los Comités independientes para la evaluación de la investigación en seres humanos.....	41
3. De los Comités de Ensayos Clínicos a los Comités de Ética en Investigación Clínica.....	43
4. Acreditación de los Comités de Ética en Investigación Clínica.....	46
5. Los Comités de Ética en Investigación Clínica en la legislación española actual y en el contexto de la Unión Europea	49
6. Composición, Funciones y Normas de Funcionamiento de los CEIC. Procedimientos Normalizados de Trabajo	53
7. Dictamen Único. Actividad de los CEIC	58
8. Tareas pendientes e iniciativas de mejora	62
9. Comités de Ética en Investigación y Ley de Investigación Biomédica	66

La ética en investigación clínica 1

1. Introducción

Se acepta, universalmente, que el progreso de la Medicina requiere que se haga investigación en y con seres humanos. Pero también es sabido que la investigación en personas, sanas o pacientes, puede entrañar riesgos, que serán más o menos probables, más o menos graves, físicos o psíquicos, dependiendo de cada proyecto de investigación.

La valoración de la relación riesgo / beneficio que supone su participación para los sujetos del estudio (riesgos previsible versus beneficios esperados) y asegurar que estos otorgan un consentimiento válido, después de haber sido informados, son los mecanismos principales que intentan garantizar que cada proyecto se considera “ético” y que respeta los derechos de las personas que participan en la investigación.

Lo anteriormente expuesto, unido a la obligación moral de evitar que se repitan algunos hechos que veremos a continuación, obliga a que las personas, instituciones, organismos, etc., con responsabilidades -de una u otra manera- en materia de investigación en o con personas, conozcan los principios y las normas éticas básicas (además de los aspectos metodológicos) que se deben respetar para que un proyecto de investigación se realice con las debidas garantías éticas.

2. Terminología

Algunos términos que se utilizan comúnmente como sinónimos no lo son:

La **Ética**, es parte de la **Filosofía** que trata sobre la moral, reflexiona sobre ella y aplica los principios encontrados a la vida cotidiana, para intentar resolver los problemas morales que plantean las actividades sociales. Es decir, es la dimensión racional de los fenómenos morales y trata de orientar la acción humana para actuar¹.

La **Bioética**, es una ética aplicada, que apareció como una forma racional de resolver los conflictos éticos que surgían en el ámbito de las ciencias de la vida, cuando los hechos eran enjuiciados por personas con credos morales diferentes¹. El primero en acuñar este término fue el norteamericano Potter en 1971 en su libro *Bioethics: Bridge to the Future*, aunque no era un término referido explícitamente a las ciencias de la vida humana.

¹ Bioética para Clínicos. Azucena Cruceiro (Ed.). Editorial Triacastela. Madrid, 1999.

La **Bioética clínica**, término que más se ajustaría en nuestro caso, sería la ética aplicada a la Medicina. Es decir, tendría como bien interno -que la legitima socialmente- el bien del enfermo, conseguido mediante una práctica profesional correcta y en el marco del respeto a los derechos de las personas y, particularmente, de los pacientes¹. Además, de identificar los principios que debe orientar esa acción (el bien del enfermo) hay que saber como aplicarlos, para lo cual es necesario **deliberar** y saber **analizar** y **ponderar** con **prudencia**, como en todo razonamiento moral, las características de cada caso. La bioética clínica se centra en los derechos de los pacientes y tiene en el consentimiento informado, como aplicación práctica del principio de autonomía, uno de sus pilares fundamentales, aunque no el único.

La **Deontología médica**, por su parte, se centra más en los deberes de los médicos, teniendo como principio ético fundamental la beneficencia. Se puede decir que tiene su origen en el Juramento Hipocrático y su célebre frase “Ayudar o al menos no dañar” (según algunos autores² frase más correcta que “primero no hacer daño”). Es por tanto un código de deberes que se auto-imponen los profesionales, y que son los propios médicos quiénes vigilan su cumplimiento.

Derecho sanitario, término que frecuentemente se confunde con el de Bioética, al menos en nuestro ámbito. Sin embargo, el Derecho sanitario es el conjunto de normas legales, que rigen en el ámbito de la Sanidad. El equívoco puede surgir de que, a veces, los principios de la bioética se plasman o adquieren el rango de obligaciones por medio de las leyes (por ejemplo, el consentimiento informado).

3. Apuntes históricos de la ética en investigación clínica

La historia de la ética en investigación clínica, anterior al término de bioética, se puede considerar que coincide, en sus inicios, con el conocimiento público de los experimentos que se realizaron en y con los prisioneros de los campos de concentración nazi, durante la Segunda Guerra Mundial. Aunque no sólo se realizaron experimentos deleznable en Alemania, también se conocen algunos de los que se hicieron en Japón y Estados Unidos. Es más, teniendo en cuenta que existen muchas diferencias culturales y sociales entre estos países, es probable, que aunque no se hayan hecho públicos, se realizaran experimentos en humanos también en otros lugares.

En el caso de Japón, se hicieron experimentos relacionados con la transmisión de enfermedades infecciosas como el ántrax, cólera o sífilis, en miles de ciudadanos chinos y en algunos militares, prisioneros de guerra, dando lugar a cientos de muertos. Los responsables de estos experimentos no fueron nunca perseguidos ya que su difusión y juicio fueron evitados por conveniencia política.

² Tzamaloukas AH et al. Twenty-first century ethics of medical research involving human subjects: achievements and challenges. *Int Urol Nephrol*. DOI 10.1007/s11255-007-9319-2. Enero 2008.

Sin embargo, los experimentos en la Alemania nazi fueron ampliamente difundidos al terminar la Guerra. Así se supo que se había sometido a los prisioneros de guerra a ahogamientos y exposición hipobárica rápida; infecciones como malaria, tífus, sepsis estafilocócica, gangrena gaseosa o tétanos; disparos para estudiar las heridas de bala; esterilización de las mujeres mediante radiación e inanición; inyecciones de tinte azul en los ojos marrones de los niños judíos para ver si se cambiaba el color de los ojos, o inyecciones letales para después estudiar anatomía con sus cadáveres. Desde diciembre de 1946 a julio de 1947, en la ciudad alemana de *Nüremberg* se celebraron los juicios a los responsables de estos experimentos. En agosto se publicó la sentencia: de los 20 acusados, 16 eran médicos, 13 de los cuales fueron declarados culpables y 7 de estos ejecutados (ahorcados).

Los argumentos utilizados por la defensa fueron que los experimentos se habían realizado para proteger la vida de los soldados alemanes y, por tanto, estaban justificados por el “bien común”. Sin embargo, los jueces entendieron que no se podía anteponer el bien común a la vida de las personas, y menos cuando estas no habían dado su consentimiento.

Las conclusiones de estos juicios, en forma de decálogo, son lo que constituirían el famoso Código de Nüremberg, para muchos el primer documento sobre la ética de la investigación en seres humanos.

Por su parte, en Estados Unidos, en la misma época, también se realizaron experimentos en los que se infectaba de malaria a prisioneros (cárcel del estado de Illinois), aunque al parecer estos prisioneros sí habían consentido participar en la investigación. Este caso lo utilizó la defensa en los juicios de *Nüremberg* argumentando que el consentimiento no era un hecho diferencial puesto que no estaba otorgado libremente, sino bajo coerción.

Otro experimento tristemente famoso, realizado en América del Norte es en el que se inyectaba el virus de la Hepatitis B a niños, deficientes mentales institucionalizados en una escuela estatal en *Willowbrook*. A los padres de estos niños se les obligó a dar el consentimiento para este experimento (sino no eran admitidos en el centro) cuyo objetivo era desarrollar una vacuna contra la enfermedad que le transmitían. Otros estudios “utilizaron” ancianos hospitalizados, que en su mayoría no conocían el alcance del experimento, a los que se les inyectaron células cancerosas.

Pero quizás el experimento que más ha influido en la historia de la ética de la investigación, es el **estudio de Tuskegee**, en el estado de Alabama. Se trataba de un estudio observacional, en el que se seguía una cohorte de 600 negros afro-americanos de clase socio-económica baja, en su mayoría analfabetos, 400 enfermos de sífilis y 200 sin enfermedad, a los que se les prometió atención médica y un seguro de entierro (“inhumación más digna”).

El objetivo era conocer la evolución natural de la enfermedad y comprobar si las complicaciones neurológicas y cardiovasculares eran diferentes a las que se habían observado en la población blanca estudiada en Oslo en el siglo XIX. A los pacientes sólo se les

administraron tratamientos sintomáticos (ni sales de bismuto y mercurio, ni después penicilina). Tampoco se les informó de la enfermedad que padecían ni de la posibilidad de contagiar a sus parejas.

El estudio fue organizado por el Servicio de Salud Pública de EE. UU., con la colaboración de los *Centers for Diseases Control* (CDC), y el aval de las autoridades sanitarias del Gobierno Federal.

Cuando salió a la luz pública este experimento, en un artículo del *Washington Star*, el 25 de julio de 1972 se conoció que llevaba 40 años (se inicio en 1932), que había habido 128 muertes, (28 por la enfermedad y 100 por las complicaciones) que 40 esposas estaban infectadas y que habían nacido 19 niños con sífilis congénita.

Todo ello obligó al Gobierno de Estados Unidos a parar el estudio, pero además, a petición del Congreso Norteamericano, el Presidente designó una comisión nacional (National Commission), a la que encargó la elaboración de un documento que recogiera los principios que deberían cumplirse para poder realizar investigación en seres humanos, y que fuera la base de la legislación del Gobierno Federal de los Estados Unidos. Así nació el **Informe Belmont** (1978), que se comentará más adelante, y que es el documento dónde por primera vez se definen los principios éticos básicos: respeto por las personas, beneficencia y justicia (distributiva). En 1981 se publicó el documento 45 CFR part 46, legislación americana que ha sido de gran importancia en el desarrollo de la legislación de otros países, incluida España.

Años después (1997), el Presidente *Clinton*, en un solemne acto celebrado en el Capitolio, y ante los supervivientes, familiares de otros participantes y ciudadanos afro-americanos, pidió disculpas públicamente: “*Ningún poder en la tierra puede hacer olvidar las vidas perdidas, el dolor sufrido, los años de angustia y tormento. Lo que se hizo no debió haberse hecho. Pero podemos dejar de callar (...) mirarles a la cara y decirles en nombre del pueblo norteamericano que el Gobierno de Estados Unidos se siente avergonzado*”

Por otro lado, 17 años después de la publicación del Código de Nüremberg y antes de que se conociera el estudio *Tuskegee*, se publicaron en el *New England Journal of Medicine*, en un artículo original de *Beecher*³ (1966), 22 investigaciones no-éticas realizadas en Estados Unidos hasta esa fecha. La mayoría de ellas se referían a experimentos en los que el riesgo era muy superior al beneficio esperado, y casi todos ellos eran estudios en personas con discapacidades y/o poblaciones vulnerables.

4. Documentos más relevantes

4.1. Como ya se ha indicado antes, siempre se ha considerado desde una perspectiva histórica, que el punto de partida de la ética en investigación clínica es el **Código**

³ Beecher HK. Ethics and Clinical Research. N Engl J Med. 1966; 274: 1354-1360

de Nüremberg⁴ (1947), documento que recoge las conclusiones del proceso judicial que se siguió contra los responsables de los horrores de la experimentación nazi, en los prisioneros de guerra durante la Segunda Guerra Mundial.

De las conclusiones judiciales que conforman el Código de Nüremberg (ver tabla 1) merecen destacarse las que establecen que: una investigación “para ser ética” debe estar basada en los resultados de experimentación animal y en el conocimiento de la historia natural de la enfermedad; que la investigación debe estar justificada por los resultados que se esperan obtener; y, en cualquier caso, que el sujeto de la investigación debe dar su consentimiento.

Tabla 1. Código de Nüremberg.

<p>1^a Es imprescindible el consentimiento voluntario de la persona. Ello requiere: capacidad legal para consentir, libre poder de elección sin presión externa, conocimiento y comprensión de la naturaleza, duración y propósito del experimento. En cualquier caso, la responsabilidad de determinar la calidad del consentimiento es de quien inicia, dirige o hace el experimento, y no puede ser delegada.</p> <p>2^a El experimento debe proporcionar resultados provechosos para el bien de la sociedad, que no pueden obtenerse por otros medios o métodos, y no aleatorio e innecesario en su naturaleza.</p> <p>3^a El experimento debe ser diseñado y estar basado en los resultados de experimentación animal y un conocimiento de la historia natural de la enfermedad u otro problema en estudio, y los resultados anticipados justificaran su realización.</p> <p>4^a El experimento debe llevarse a cabo de forma que evite todo sufrimiento o lesión física y mental innecesaria.</p> <p>5^a No se debe realizar un experimento cuando hay una razón “a priori” para creer que puede producirse una lesión discapacitante o muerte, excepto, quizás, en aquellos experimentos en los que el médico es investigador es a la vez sujeto experimental.</p> <p>6^a El grado de riesgo asumible nunca debe exceder al grado de importancia humanitaria del problema a ser resuelto por el experimento.</p> <p>7^a Se deben realizar los adecuados preparativos, y proporcionar las facilidades necesarias, para proteger a los sujetos experimentales contra, incluso remotas, posibilidades de lesión, discapacidad o muerte.</p> <p>8^a El experimento debe ser realizado sólo por personas cualificadas científicamente. El alto grado de habilidades y cuidados debe ser requerido a lo largo de todas las fases del experimento a quienes dirigen o participan en el experimento.</p> <p>9^a Durante la realización del experimento, la persona debe ser libre para terminar su participación, si considera que ha alcanzado el estado físico o mental en el que le parece imposible continuar en el experimento.</p> <p>10^a Durante la realización del experimento, el científico encargado debe estar preparado para terminar el experimento en cualquier fase, si él tiene motivos para considerar, en su buena fe, que de continuar el experimento puede resultar lesión, discapacidad o muerte para las personas.</p>

Es obligado mencionar, sin embargo, que hace unos años se publicó un documento⁵ que data de 1900, en el que la autoridad prusiana correspondiente, mediante una

⁴ Código de Nüremberg. En: <http://www.aches-mc.org/nurm.htm> (visto en enero de 2008)

⁵ Vollmann J. and Winau R. The Prussian Regulation of 1900: Early Ethical Standards for Human Experimentation in Germany. IRB A Review of Human Subjects Research 1996, 18: 9-11.

directiva dirigida a los directores médicos de hospitales universitarios, policlínicas y otros hospitales, les “aconseja” que no realice ninguna intervención médica cuya finalidad no sea diagnóstica, terapéutica o de inmunización, si: 1) el sujeto es menor o no competente por otras razones, 2) el sujeto no ha dado su consentimiento de forma explícita, y 3) si el consentimiento no ha ido precedido de una explicación clara de las posibles consecuencias negativas de la intervención. Se puede compartir con *Vollmann y Winau* que dicho documento sentaba las bases del consentimiento informado, si bien sólo se refería a la investigación sin fines terapéuticos.

4.2. El segundo documento básico en la ética de la Investigación es la **Declaración de Helsinki**. La primera versión de ésta fue aprobada por la *Asociación Médica Mundial* en su 18ª Asamblea General en *Helsinki* (1964) y ha sido posteriormente revisada en la 29ª Asamblea de *Tokyo* (1975), en la 35ª Asamblea de *Venecia* (1983), en la 41ª de *Hong-Kong* (1989), en la 48ª en *Somerset West* (Sudáfrica, 1996), y más recientemente, en la 56ª Asamblea General en Edimburgo (2000).

La Declaración de Helsinki, hasta su última revisión, ha distinguido entre dos grandes tipos de investigación: la realizada en un enfermo (*Clinical Research*) y la que se hace con fines no-terapéuticos (*Non-Clinical Biological Research*) y fue incorporando los siguientes elementos a lo establecido en el Código de *Nüremberg*:

- La investigación biomédica en seres humanos debe realizarse de acuerdo a los principios universalmente aceptados y debe estar basada en los resultados de la experimentación animal y de laboratorio.
- Se debe realizar según un protocolo en el que se especificarán los fines y métodos del estudio y que será “examinado y enjuiciado” por un comité independiente.
- La llevarán a cabo personas con la debida preparación científica y bajo la supervisión de un médico “competente”.
- El consentimiento, además de voluntario debe ser informado y puede retirarse en cualquier momento de la investigación. En el caso de personas incapaces el consentimiento lo debe dar su tutor legal.
- Además se indica que los intereses del individuo deben prevalecer sobre los de la ciencia o la sociedad.

La revisión de **Edimburgo 2000**⁶, ha cambiado la tradicional estructura previa y también algunos de sus contenidos. Entre las aportaciones más relevantes de esta actualización se encuentran los siguientes:

- Debe siempre proporcionarse a los participantes en el proyecto de investigación, el mejor tratamiento disponible, aunque excepcionalmente se podría utilizar como comparador el placebo.

⁶ Declaración de Helsinki – Edimburgo 2000. En: <http://www.wma.net/s/policy/b3.htm> (vista en enero de 2008)

- Una vez finalizado el experimento, se debe proporcionar a todos los participantes en el mismo, el tratamiento que haya demostrado ser más eficaz.
- En cualquier caso, e independientemente de los resultados obtenidos éstos deben ser publicados.
- El paciente debe conocer los intereses financieros que tiene el investigador, por lo que se le debe informar de los mismos al solicitar su consentimiento.

4.3. Debido a lo difícil que es interpretar y aplicar estas recomendaciones ante situaciones concretas, y tras conocer que se estaba realizando el estudio Tuskegee, el Congreso Norteamericano designó una comisión nacional -*National Commission*- para que elaborara un documento sobre la protección de los seres humanos que participan en un proyecto de investigación, y que sirviera de base para una posterior Reglamentación Federal. El documento resultante, **Informe Belmont**⁷ (1978), enuncia los principios éticos básicos a partir de los cuales se puedan “formular, criticar e interpretar reglas o normas específicas” de aplicación práctica en la investigación clínica con seres humanos. Estos principios éticos básicos son:

- **Respeto por las personas o principio de autonomía**, cuya aplicación práctica es la obtención del consentimiento informado.
- **Beneficencia** u obligación de proteger a las personas y asegurar su bienestar. Este principio así enunciado incluye, el denominado por Beauchamp y Childress, principio de “no-maleficencia”, basado en el principio hipocrático “*primun non nocere*”, según el profesor Gracia⁸.
- **Justicia, referida a la justicia distributiva**. Es decir, el reparto equitativo de las cargas y los beneficios, para todos los miembros de una clase similar de personas.

Como resultado del Informe Belmont se publicó la primera normativa legal sobre investigación en seres humanos⁹, que ha sido, y sigue siendo, referencia obligada en investigación clínica. Esta normativa que ha sido revisada recientemente¹⁰ es aplicable a cualquier tipo de investigación biomédica, incluida la investigación sobre terapia conductual.

⁷ Informe Belmont -1978. En: <http://ohsr.od.nih.gov/guidelines/belmont.html> (vista en enero de 2008)

⁸ Gracia D. *Primun non nocere*. El principio de no maleficencia como fundamento de la ética médica. Real Academia Nacional de Medicina. Madrid, 1990.

⁹ Protección de los sujetos que participan en la investigación. Código de Reglamentación Federal. 45 CFR 46. En: *Ensayos clínicos en España (1982-1988)*. Monografía Técnica 17. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid, 1990. Págs.: 159-188.

¹⁰ Part 56 – Institutional Review Boards. 2000 CFR Title 21, volume 7. En: <http://www.aches-mc.org/nurm.htm> (vista en enero de 2008)

4.4. También se refiere a cualquier tipo de investigación biomédica el denominado **Convenio de Oviedo** del Consejo de Europa, cuya denominación completa es “Convenio para la protección de los Derechos Humanos y la Dignidad del Ser Humano con respecto a las aplicaciones de la Biología y la Medicina. Convenio relativo a los Derechos Humanos y la Biomedicina” que está incorporado al ordenamiento jurídico nacional con rango de Ley (entró en vigor el día 1 de enero de 2000)¹¹.

El capítulo V del citado Convenio, dedicado a la “Investigación Científica” establece la libertad para poder realizar investigación en el ámbito de la biología y de la medicina, *a reserva de lo dispuesto en el Convenio y otras disposiciones que garanticen la protección del ser humano*. Así, dedica varios artículos en los que se establecen las condiciones para poder realizar investigación en seres humanos, los requisitos o garantías adicionales necesarias para cuando las personas que participen en un proyecto de investigación no tengan capacidad para otorgar su consentimiento, e incluye la *prohibición de constituir* embriones humanos con fines de experimentación.

Las condiciones antes referidas incluyen las siguientes:

- que no exista un método alternativo a la investigación en humanos y de eficacia comparable;
- que los riesgos no sean desproporcionados con relación a los beneficios esperados para las personas que participan en la investigación;
- que el proyecto de investigación cuente con la aprobación de la autoridad competente;
- que la persona haya sido informada y que su consentimiento esté consignado por escrito.

Las garantías adicionales para personas incapaces se refieren a:

- que los resultados esperados supongan un beneficio directo para los participantes en la investigación;
- que éstos no puedan ser obtenidos en personas con capacidad para consentir;
- que la persona no haya manifestado su rechazo a participar y se cumplan las condiciones para un consentimiento por sustitución.

Como complemento o desarrollo del Convenio de Oviedo se ha publicado el “Protocolo Adicional sobre Investigación Biomédica”¹² (2005), aún no ratificado por España.

¹¹ Convenio de Oviedo. En: http://www.coe.int/t/e/legal_affairs/legal_co-operation/bioethics/texts_and_documents/ETS164Spanish.pdf (visto en enero de 2008)

¹² http://www.coe.int/t/e/legal_affairs/legal_co-operation/bioethics/activities/biomedical_research/195%20Protocole%20recherche%20biomedicale%20e.pdf (visto en enero de 2008)

5. Otros documentos con recomendaciones éticas

- 5.1. **Normas de Buena Práctica Clínica**¹³. Aunque el objetivo de este documento es el reconocimiento mutuo de los resultados de los ensayos clínicos con medicamentos por las autoridades reguladoras de Estados Unidos, Europa y Japón, ello pasa por realizar este tipo de investigación en seres humanos, generalmente pacientes, respetando los principios éticos básicos y con una metodología correcta.
- 5.2. **Recomendaciones de la CIOMS**¹⁴ que, adicionalmente, intentan reflejar las condiciones y necesidades de los países con pocos recursos y las implicaciones que la investigación multinacional y/ o translacional puede tener para ellos.
- 5.3. **Guías Operacionales de la OMS**¹⁵ que, sin tener valor legal, intentan facilitar y apoyar la revisión ética de la investigación en humanos, en todos los países del mundo.

6. Aplicación práctica de los principios éticos básicos en investigación clínica

La primera consideración desde el punto de vista ético que se debe hacer ante un proyecto de investigación, es que debe ser correcto desde el punto de vista metodológico (*todo lo que es metodológicamente incorrecto es éticamente inaceptable*). Ello se basa en que la relación beneficio / riesgo para los participantes debe ser siempre favorable. Si por ser incorrecta la metodología, el conocimiento obtenido es nulo, cualquier riesgo asumido será gratuito y por tanto inadmisibles.

En investigación clínica disponemos de diferentes **aproximaciones metodológicas**, desde los diseños experimentales en los que es posible demostrar una relación causa-efecto (si existe) a los diseños observacionales en los que se puede detectar la probabilidad, o fuerza de asociación, de que un determinado hecho esté relacionado o no, con otro.

Es preciso señalar que la fuente de la información buscada en cada tipo de estudio puede ser muy diferente: desde el propio sujeto en los estudios experimentales tipo ensayo clínico, hasta las historias clínicas o bases de datos sanitarias y registros de enfermedades, frecuentemente utilizadas en los estudios epidemiológicos, o las muestras biológicas obtenidas para otros fines (piezas quirúrgicas o serotecas) o con motivo del propio estudio.

¹³ CPMP/ICH/135/95.Good Clinical Practice. En: <http://www.ich.org/cache/compo/276-254-1.html> (visto en enero de 2008)

¹⁴ CIOMS. International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects. En: http://www.cioms.ch/frame_guidelines_nov_2002.htm (visto en enero de 2008)

¹⁵ OMS. Guías Operacionales para Comités de Ética que evalúan Investigación Biomédica. En: <http://www.who.int/tdr/publications/pdf/ethicssp.pdf> (visto en enero de 2008)

Suele considerarse que el diseño tipo ensayo clínico es el paradigma en investigación clínica (*the gold standar*). Sin embargo, no todas las situaciones clínicas o patologías son susceptibles de ser estudiadas mediante el citado diseño experimental, no exento además, de importantes problemas éticos en múltiples circunstancias. Tampoco es cierto que los resultados de los estudios observacionales sean siempre insuficientes¹⁶.

La característica diferencial entre los estudios experimentales y los observacionales, es la **asignación aleatoria**. Este modo de intervención, en la que es el azar el que distribuye a los sujetos en los diferentes grupos en estudio, pretende evitar los posibles sesgos de selección por parte del investigador. Por ello debe ser ciega, es decir, el investigador no debe conocer de antemano a que grupo va a ser asignado cada paciente. La asignación aleatoria intenta que los diferentes grupos en estudio sean lo más homogéneos posibles, al menos en las características basales. Así, si finalmente, tras un periodo de tratamiento, los resultados en los grupos de estudio son distintos, esa diferencia será consecuencia del distinto tratamiento administrado y no por que los pacientes no eran inicialmente comparables.

Pero para que un estudio proporcione resultados creíbles, es decir tenga validez interna, debe, además de ser aleatorizado, reunir también otras características. Debe tener un adecuado **tamaño muestral** (incluir a un número suficiente de pacientes) para poder demostrar diferencias, si existen, protegiendo tanto de los falsos positivos como de los falsos negativos. Por ello, siempre deben tenerse en cuenta “a priori” los errores α (arbitrariamente ≤ 0.05) y β (1- poder del estudio) respectivamente. También es muy importante el **enmascaramiento** de los tratamientos -o de forma más general de las intervenciones en estudio-, especialmente cuando la variable principal de valoración es subjetiva (por ejemplo el grado de dolor). La utilización de **placebo** como comparador o control, sobre todo en patologías con importante componente psicosomático, merece consideraciones éticas más detalladas que se exponen más adelante. El enmascaramiento o técnica doble ciego (cuando ni el investigador ni el paciente conocen el tratamiento que se les está administrando) tiene como finalidad evitar los sesgos de valoración, y que puedan estar relacionados con las expectativas previas respecto a los distintos tratamientos. Es frecuente utilizar un placebo -sustancia sin actividad farmacológica conocida- para enmascarar un tratamiento con distinta posología (dosis, intervalo o vía de administración).

Además de la validez interna, desde el punto de vista metodológico, los resultados de un estudio deben poder ser generalizados, es decir, deben poder aplicarse a todos los pacientes que padecen esa misma patología, es lo que se denomina **validez externa**. Para que un estudio tenga validez externa, los criterios de selección de los pacientes que se incluyen en el estudio deben ser un reflejo de las características de los pacientes con el mismo diagnóstico que no se incluyen en el estudio, es decir, han de ser representativos.

¹⁶ Kunz R. Randomized trials and observational studies: still mostly similar results, still crucial differences. J Clin Epidemiol. 2008; 61:207-208.

Adicionalmente, los resultados no deben estar fuertemente influidos por el efecto *Hawthorne* según el cual el hecho de que un sujeto participe en un estudio o se sienta observado, mejora su rendimiento. Otros factores que también afectan a la validez externa son: el número de pérdidas pre-aleatorización, o número de pacientes que cumpliendo los criterios de selección rechazan participar en el estudio, y el grado de cumplimiento o adherencia al tratamiento prescrito, sobre todo en tratamientos crónicos o de posología compleja.

Finalmente, la **relevancia clínica** del resultado buscado es el punto más importante donde deben confluir los aspectos antes comentados. Un diseño puede ser correcto en todos los puntos anteriores pero si el resultado carece de relevancia clínica, no estará nunca justificado. En la tabla 2 se pueden observar los aspectos metodológicos más importantes que afectan a la validez científica -interna y externa- de los ensayos clínicos.

Tabla 2. Aspectos metodológicos en los ensayos clínicos

<p>1. Validez interna – Credibilidad de los resultados.</p> <ul style="list-style-type: none">– Asignación Aleatoria– Enmascaramiento - Carácter ciego.– Tamaño de la muestra– Utilización de placebo.
<p>2. Validez externa - Generalización de los resultados.</p> <ul style="list-style-type: none">– Criterios de Selección.– Participación en el estudio (efecto <i>Hawthorne</i>).– Pérdidas pre-aleatorización– Cumplimiento terapéutico.
<p>3. Relevancia clínica.</p>

Además de la metodología correcta, es muy importante considerar otros aspectos éticos relacionados de forma independiente con los criterios metodológicos antes citados¹⁷. En la tabla 3 se especifican los principios éticos básicos descritos en el Informe Belmont, y los aspectos metodológicos que se relacionan con cada uno de ellos.

¹⁷ Galende Domínguez I. Problemas éticos de la utilización de seres humanos en investigación biomédica. Consecuencias sobre la prescripción de medicamentos. *Med Clin (Barc)* 1993; 101: 20-23.

Tabla 3. Principios éticos básicos y su relación con los aspectos metodológicos del ensayo clínico

<p>1.- NO MALEFICENCIA:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Validez científica: <ul style="list-style-type: none"> • Hipótesis plausible (justificación y objetivos) • Corrección metodológica (asignación aleatoria, placebo) • Tamaño de la muestra. - Competencia del equipo investigador. <p><i>* Ensayos clínicos sin beneficio terapéutico para el sujeto del ensayo</i></p>
<p>2.- JUSTICIA (DISTRIBUTIVA)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Criterios de selección (inclusión / exclusión) - Poblaciones vulnerables (menores e incapaces) - Previsión de compensación por daños (seguro) - Repercusión social y económica del ensayo.
<p>3.- RESPETO POR LAS PERSONAS O AUTONOMÍA:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Consentimiento informado: <ul style="list-style-type: none"> • Voluntariedad (sin presión externa ni influencia indebida) • Información • Comprensión - Confidencialidad.
<p>4.- BENEFICENCIA:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Relación beneficio / riesgo - Riesgo no superior al mínimo

Entre los **aspectos éticos** más relevantes, que ya fueron referidos por Bradford Hill en 1963¹⁸, y sobre los que no es fácil decidir, a la hora de hacer un análisis riguroso de un protocolo de investigación clínica, destacan: la asignación aleatoria, el uso del placebo y la información que se proporcionará a los sujetos del estudio para que el proceso de obtención del consentimiento informado sea adecuado.

En los últimos años, y debido principalmente al descubrimiento del genoma humano y sus implicaciones en Medicina, se ha generalizado el análisis genético en diferentes muestras biológicas a veces obtenidas para fines muy distintos de la investigación. La información que puede obtenerse, y las implicaciones de tipo no sólo médico, sino social y laboral, plantean problemas éticos relacionados con la confidencialidad de los resultados y con la intimidad de las personas.

¹⁸ Bradford Hill A. Medical Ethics and Controlled Trials. Br Med J 1963; 1: 1043

6.1 Ética de la asignación aleatoria

La asignación aleatoria a distintos grupos de intervención (terapéutica, diagnóstica u otra), es necesaria y fundamental si se quieren eliminar los posibles sesgos de selección, conscientes o inconscientes, por parte del investigador. Con ella se intenta que los resultados que se obtengan en los diferentes grupos a comparar sean debidos sólo a una u otra/s de las intervenciones realizadas, ya que se parte de la premisa de que un sujeto dado tiene la misma probabilidad de ser asignado a los diferentes grupos de intervención (cuando la asignación es 1:1).

Por tanto, actualmente se considera que cualquier estudio experimental, diseñado para demostrar posibles relaciones causales, necesariamente requiere una correcta asignación aleatoria. Es decir, un ensayo clínico, por definición, ha de ser aleatorizado.

Desde un punto de vista teórico, para que esté éticamente justificado que un determinado sujeto/paciente pueda recibir aleatoriamente uno u otro tratamiento, es necesario que ambos se consideren iguales en términos de eficacia y seguridad, o al menos, que esa posibilidad exista. Es lo que se conoce como *Clinical Equipoise*¹⁹, es decir, sobre la base de los datos disponibles, una comunidad de médicos competentes estarían satisfechos de tener a sus pacientes con cualquiera de las estrategias terapéuticas que se evalúan en un ensayo clínico aleatorizado, puesto que ninguna de ellas ha sido establecida claramente como preferible.

El médico tiene la obligación moral de proporcionar al paciente el mejor tratamiento disponible, ello obligaría a que si el médico-investigador tiene una duda razonable de que un determinado tratamiento es superior a otro no debería participar en ese proyecto de investigación. La posibilidad de que sus pacientes puedan ser asignados al grupo de tratamiento de “menor eficacia”, le llevaría a un conflicto de intereses por su doble función de médico e investigador^{20, 21}. Este conflicto es equiparable al establecido entre las teorías morales de *Kant*, y posteriormente *Rawls*, que consideran que los seres humanos, en virtud de su capacidad para pensar, están dotados de dignidad, y por tanto han de ser considerados como fines y no como medios, y las teorías utilitaristas de *Bentham* y *Stuart Mill*, que dicen que lo correcto es lo mejor para la mayoría²².

¹⁹ Freedman B. Equipoise and the ethics of clinical research. *N Engl J Med* 1987; 317: 141-145.

²⁰ Hellman S. and Hellman D.S. Of Mice but not Men. Problems of the Randomized Clinical Trial. *N Engl J Med* 1991; 324: 1585-1589.

²¹ Levine R.J. El ensayo clínico y el médico como agente doble. *ICB. Investigación Clínica y Bioética* 1996; 19: 9-12.

²² Galende Domínguez I. Valoración ética de los ensayos clínicos. *El Ensayo Clínico en Urología. Monografías Zeneca Farma. Madrid* 1997: 123-9.

El argumento generalmente utilizado para justificar la asignación aleatoria es que ésta proporciona la validación de los resultados de los ensayos clínicos, lo que no ocurre con las opiniones o creencias de los investigadores. Por tanto, lo que no ha sido probado mediante ensayos clínicos aleatorizados puede ser correcto o erróneo, y en consecuencia al no conocer qué tratamiento es el mejor, éste no se puede administrar al paciente. Esta situación nos conduce a que, entonces, es obligado informar adecuadamente al paciente. Pero además, que el grado de evidencia que proporcionan los ensayos clínicos aleatorizados sea el de mayor certeza, no quiere decir que otros tipos de estudios no proporcionen conocimientos valorables.

En definitiva, la pregunta ¿es éticamente aceptable la asignación aleatoria? debe ser contestada considerando si existe, o no, una determinada terapia que es admitida por la comunidad científica como tratamiento de elección para la patología en estudio. Pero esto nos llevaría a otro tema, no menos interesante y debatido, que es el grado de evidencia que proporcionan los diferentes tipos de estudios y a lo que se ha venido a denominar “Medicina basada en la evidencia” o mejor, la “Medicina basada en pruebas”.

6.2 Ética del placebo

La utilización de placebo, sustancia inerte sin actividad farmacológica, como comparador en los ensayos clínicos con asignación aleatoria, está metodológicamente justificada para evitar posibles sesgos de valoración por parte del investigador y/o paciente, o descartar posibles alteraciones / variaciones que ocurran durante el tratamiento y que estén relacionadas con la propia enfermedad u otros factores²³. También se han argüido otras razones como: establecer un punto de referencia, es decir, para saber si un nuevo tratamiento es mejor que nada, evitar decidir que tratamiento debe ser utilizado como control - no sólo en base a su eficacia- y demostrar más fácilmente significación estadística. Estos argumentos han sido rebatidos al considerar que no existe ningún principio científico que exija la comparación, en un ensayo clínico, con placebo ni en lugar de, ni asociado al tratamiento activo²⁴. Así, la cuestión es “conocer si un nuevo tratamiento es más o menos eficaz que el viejo, no si es más eficaz que nada” Además, valorar la eficacia por el grado de significación estadística (criterio seguido por la FDA) para algunos autores es un error. Considerando que la significación de una asociación depende de dos características: la fuerza de la asociación y la variabilidad estadística, “un débil efecto puede ser significativo, si hay poca variabilidad estadística en su medición, mientras que un fuerte efecto puede no ser significativo si existe variabilidad sustancial en su medición”. Las razones

²³ Spilker B. Patients Populations, Clinical Trial Environment, and Placebo Effect. En: Guide to Clinical Trials. Raven Press, New York 1991. pp: 78-84.

²⁴ Rothman K.J. and Michels K.B. The continuing unethical use of placebo controls. N Engl J Med 1994; 331: 394-8.

anteriormente apuntadas no son compartidas por toda la comunidad médica, como lo demuestra el gran número de cartas al editor de la revista en la que fueron publicadas.

Otros posibles problemas éticos asociados al uso del placebo en investigación clínica como: a) el engaño, b) el daño directo por la aplicación del placebo, c) el posible empeoramiento de la enfermedad al sustituir un fármaco activo por placebo, en los periodos de pre-inclusión, lavado y retirada, y d) el posible daño indirecto por privación de un tratamiento validado, han sido identificados por otros autores²⁵.

En la tabla 4 se presentan unas directrices para la toma de decisiones, elaboradas por un grupo de trabajo de la Asociación de Bioética Fundamental y Clínica.

Tabla 4. Algoritmo para la valoración ética del placebo como comparador.

Clinical Equipoise	Enfermedad Grave	Enfermedad Moderada	Enfermedad Leve
SI	Mínimo ¹	Mínimo ¹	Mínimo
DUDOSA ²	Mínimo ¹	Mínimo ¹	Mínimo
NO	Superior ³	Superior ³	Mínimo

1 Programar análisis intermedios;

2 Tratar de definirla (metanálisis u otros);

3 Minimizar los posibles riesgos: Criterios de retirada precoz, medicación de rescate, periodo de observación breve, variables intermedias validadas.

Hace unos años, se volvió a debatir la utilización de placebo con relación a su uso en ensayos clínicos realizados en países en vías de desarrollo. Hecho que motivo que en la última revisión de la Declaración de Helsinki (Edimburgo-2000), se redactara su artículo 29 en los siguientes términos: *“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.”*. Pero la interpretación literal de este artículo ha dado lugar a que muchos Comités de Ética para la Investigación Clínica (*Institutional Review Board, Local Research- or Independent- Ethics Committees*) hayan rechazado todos los proyectos de investigación en los que el tratamiento experimental se comparaba con placebo. Ante esta situación, la propia Asociación Médica Mundial ha matizado su significado mediante una nota (octubre 2001) en el sentido apuntado

²⁵ De Abajo F; Galende I; Hellín T; Alonso JL; y De los Reyes M. Evaluación ética del uso del placebo en investigación clínica. Una propuesta de directrices. En: La Bioética en la Encrucijada. Libro del Ier Congreso Nacional de la Asociación de Bioética Fundamental y Clínica (ABFyC). Madrid 1996; pag. 123-6.

anteriormente. En cualquier caso, es razonable considerar cada proyecto independientemente y valorar el riesgo, o el incremento de riesgo, y si éste es asumible y justificable.

Considerando el principio de *Clinical Equipoise* y la obligación moral del médico de proporcionar a cada paciente el mejor tratamiento disponible, la utilización de placebo como comparador sería, desde el punto de vista ético, difícilmente justificable en la mayoría de los ensayos clínicos. No obstante, en estudios en los que el riesgo para los sujetos sea menor o igual al mínimo podría utilizarse placebo, sobre todo si la patología en estudio es banal o se conoce respuesta terapéutica al placebo. Si el riesgo fuera superior al mínimo, la excepción para el empleo de placebo debería poder justificarse si los beneficios esperados superan los posibles riesgos y se han tomado las medidas necesarias para minimizar éstos.

6.3 Información para los posibles participantes en un proyecto de investigación. Consentimiento informado

La obtención del consentimiento informado previo a su inclusión en un ensayo clínico, además de un requisito legalmente establecido, es la aplicación práctica del principio de autonomía. Pero para que el consentimiento sea válido es preciso que el sujeto lo exprese libremente después de haber recibido y comprendido toda la información necesaria al respecto. Debe, por tanto, ser un proceso, en el que investigador responsable del estudio, proporcione la información necesaria sobre los objetivos del estudio, beneficios esperados, riesgos e incomodidades, alternativas posibles, voluntariedad de su participación, y resuelva cualquier duda formulada por el sujeto para que pueda tomar una decisión.

La cantidad y la calidad de la información son aspectos frecuentemente debatidos en los Comités Éticos de Investigación Clínica. Aunque el Real Decreto 561/93, especificaba cuales eran los apartados mínimos que debe contener una hoja de información para los posibles participantes en un ensayo clínico, la extensión y forma en que éstos deben redactarse no puede ser delimitada. En principio, el criterio más seguido es el de “la persona razonable”, es decir, se debe informar de todo lo que una “persona razonable” desearía saber antes de tomar una decisión, incluyendo los posibles riesgos graves y frecuentes. Esta persona razonable estaría representada por los miembros ajenos a las profesiones sanitarias de los CEIC.

Sin embargo, y en países con gran tradición autonomista como Estados Unidos, es todavía frecuente comprobar que la información dada a los participantes en ensayos clínicos no cumple los objetivos propuestos, ya que no siempre es comprendida en su totalidad^{26,27,28}.

²⁶ Lawson L. and Adamson H. Informed Consent Readability: Subject Understanding of 15 Common Consent Form Phrases. IRB 1995; 17:16-9.

²⁷ Waggoner WC. and Mayo DM. Who Understands?. A Survey of 25 Words or Phrases used in Proposed Clinical Trials Research Forms. IRB 1995; 17: 6-9

²⁸ Waggoner WC. and Sherman BB. Who Understands?. A Survey of 27 Words, Phrases, or Symbols Used in Proposed Clinical Research Consent Forms. IRB 1996; 18: 8-10.

Quizás lo más difícil para el investigador responsable del estudio sea informar al sujeto de cómo y por qué se le asignará de forma aleatoria a los posibles grupos de tratamiento, sin caer en el engaño, y justificarlo en base a la incertidumbre sobre cual de los tratamientos es más eficaz. Situación que se complica aún más en los ensayos comparativos con placebo, y/o enmascarados.

6.4 Análisis genético de muestras biológicas y confidencialidad

Cada vez con mayor frecuencia, se contempla en los protocolos de investigación la extracción de una muestra sanguínea, adicional o una alícuota de la extraída para otros fines y/o para “análisis genético”. En ocasiones se especifica que las muestras se procesarán de forma anónima y su análisis no será individualizado ya que lo que se pretende es determinar si existen “*Single Nucleotide Polymorphism -SNPs*”, que puedan estar relacionados con la respuesta al tratamiento de la enfermedad en estudio (farmacogenética). En otras ocasiones, sin embargo, se especifican las pruebas genéticas a realizar y si se informará de los resultados al médico-investigador (o no), o incluso se contempla la posibilidad de realizar futuros análisis sin determinar, en función de los avances de la ciencia.

Las situaciones descritas, desde el punto de vista ético, deben ser analizadas de forma individualizada. Siguiendo las recomendaciones de la *National Bioethics Advisory Comisión*²⁹, las muestras biológicas (no sólo las sanguíneas, sino también de tejidos u órganos procedentes de biopsias o intervenciones quirúrgicas) deben clasificarse en anónimas, anonimizadas, codificadas e identificadas.

Desde el punto de vista de las implicaciones éticas que el conocimiento de los resultados puedan afectar a la intimidad de la persona, y por tanto en relación con la confidencialidad (principio de autonomía) la NBAC considera que:

- La investigación con **muestras biológicas anónimas**, que no pueden ser en modo alguno, relacionadas con ninguna persona, no se debe considerar investigación en seres humanos. Aunque sus resultados pueden ser de interés científico, por ejemplo, en farmacogenética, no tienen repercusión clínica para ninguna persona individual. En este caso se incluye, por ejemplo, la investigación de muestras sin identificar almacenadas en serotecas.
- La investigación con **muestras anonimizadas**, es decir, muestras a las que se ha sometido a un procedimiento de disociación, aunque se consideran investigación clínica, puede no ser obligada la evaluación por un *Institutional Review Board -IRB-* o Comité de Ética en Investigación Clínica -CEIC, o bien éste puede seguir un procedimiento de revisión abreviado (si el riesgo es inferior al mínimo).

²⁹ National Bioethics Advisory Commission. Research Involving Human Biological Materials: Ethical Issues and Policy Guidance. En: <http://bioethics.georgetown.edu/nbac/pubs.html>. (vista en enero de 2008).

El Comité, en su caso, deberá comprobar si el procedimiento de disociación es adecuado, y que no interfiere con los resultados del estudio (no disminuye su valor) e incluso podrá considerar, si el estudio es retrospectivo, que no es necesario solicitar el consentimiento de las personas.

- La investigación con **muestras codificadas o identificadas**, en cualquier caso, requieren la aprobación por un IRB – CEIC, el cual deberá solicitar al investigador que justifique el diseño del estudio y que describa los procedimientos y las medidas a tomar para minimizar los riesgos. Además, la descripción detallada del modo de obtención de las muestras, el modo de acceso a la historia clínica y los mecanismos a seguir para maximizar la protección contra la liberación inadvertida de información confidencial. En todos los casos debe obtenerse siempre el consentimiento informado de las personas. Este consentimiento, voluntario, debe ser específico para el estudio de las muestras, e independiente del consentimiento para participar en otro estudio (no excluyente) y debe especificar las diversas opciones en relación con posibles investigaciones futuras.

Las recomendaciones de la NBAC también incluyen otras posibilidades como el caso de que el resultado del análisis genético de una muestra de una persona, de lugar a una información relevante para terceras personas (por ejemplo, el conocimiento de que la persona posee el gen relacionado con una enfermedad hereditaria autosómica dominante).

Recientemente se ha promulgado en nuestro país la Ley 14/2007, de Investigación Biomédica, que junto con lo establecido sobre la confidencialidad de datos de salud, en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal, y su Reglamento, el Real Decreto 1740/2007, publicado en enero de 2008³⁰, obligan a obtener siempre por escrito el consentimiento de la persona.

6.5 Investigación clínica en menores³¹

Tradicionalmente, a los niños, se les ha considerado poblaciones vulnerables, al igual que a los enfermos mentales, los presos o personas confinadas en centros y privados de libertad, y en algunos casos (no aceptados universalmente) los ancianos, las mujeres y los enfermos críticos.

En principio, son vulnerables las personas o grupos de personas que de forma absoluta o relativa no pueden proteger (defender) sus propios intereses. No están capacitados (forma absoluta) bien por ser menores de edad o por haber sido incapacitados judicialmente; o no son competentes (forma relativa), es decir, en el momento de tomar una

³⁰ BOE núm. 17, de 19 de enero de 2008. Págs.: 4103-36

³¹ Galende Domínguez, I. La investigación clínica en menores: aspectos éticos y legales. *Pediatría Integral* 2007. XI (10): 884-892.

decisión, esas personas no pueden valorar de forma adecuada el alcance de la misma, por no tener o no comprender la información que se les da, o por no ser realmente libres de tomar su decisión. Así la vulnerabilidad puede ser una condición transitoria, que debe ser valorada en cada caso particular.

La investigación clínica en niños ha pasado a lo largo de la historia por diferentes etapas, que sucesivamente se han ido condicionando unas a otras. En los siglos XVIII y XIX, los experimentos de Jenner, Lister o Pasteur fueron realizados en niños para estudiar la eficacia de algunas vacunas o el tratamiento de las infecciones de las heridas. Más tarde, ya en el siglo XX, los experimentos realizados en el Orfanato Judío de Nueva York para conocer cómo se producían el escorbuto y el raquitismo, o los ya comentados de la escuela estatal de *Willowbrook* (1958-1960), donde de forma deliberada se contagió la hepatitis a los niños allí internados con el fin de entender mejor la enfermedad, hizo que cuando estos hechos se conocieron se intentara proteger a los niños, excluyéndolos de los proyectos de investigación.

También la investigación y desarrollo de nuevos fármacos ha pasado por diferentes etapas en cuanto a su realización en la población pediátrica. Así, en las primeras décadas de 1900 se probaron, sin ningún control, algunos medicamentos. Un ejemplo es la formulación en jarabe de la sulfonamida, que para facilitar su administración en niños utilizó el dietilen-glicol. Su resultado fue numerosas muertes de niños a los que se les había administrado. Ello llevó a que en Estados Unidos se promulgara la famosa *Drug and Cosmetic Act* (1938) que exigía la correcta identificación de todos los componentes. A pesar de otros incidentes similares, hasta que ocurrió la denominada tragedia de la talidomida no se incorporó a la legislación americana la *Enmienda de Kefauver-Harris* (1962), fue a partir de entonces cuando comenzaron a exigirse estudios de seguridad antes de autorizar la comercialización de un medicamento.

Una consecuencia derivada de los anteriores sucesos fue considerar a los niños “población vulnerable” y por tanto la Sociedad debía protegerles de posibles abusos, también en la investigación. Las recomendaciones éticas, y la incorporación de las mismas en la legislación, consiguieron que no se realizara investigación en niños. Sin embargo, este hecho, muy al contrario de lo que se pretendía, volvió a situar a los niños en un exceso de riesgo al asumir que los resultados de la investigación en adultos eran directamente extrapolables a los niños.

Dejar fuera de los ensayos clínicos con medicamentos a los niños ha dado lugar a que alrededor del 70% de todos los fármacos autorizados por la FDA no incluyeran suficiente información para su utilización en niños. Además, según datos recientes, la mayoría de los niños en Estados Unidos están tomando fármacos, siendo el incremento en el porcentaje anual de gasto en medicamentos mayor en niños que en adultos³². Dicho de otra manera, sólo entre un 20 y un 30% de los fármacos autorizados por la FDA tienen

³² Steinbrook R. Testing medications in children. *N Engl J Med* 2002; 347: 1462-1470.

autorizado su uso en indicaciones pediátricas³³, Otros estudios realizados en Reino Unido apuntan en el mismo sentido al indicar que un tercio de los niños en edad pediátrica admitidos en un hospital general recibían uno o más medicamentos fuera de indicación (*off-label*)³⁴, es decir, en condiciones de uso (formulaciones, dosis o vías de administración) o para indicaciones no autorizadas. En los adultos la administración de medicamentos fuera de indicación es esporádica, sin embargo en niños es la regla. En nuestro medio, según datos no publicados³⁵ la proporción de fármacos que se utilizan fuera de indicación es cercana al 90% en Cuidados Intensivos Neonatales, el 70% en Cuidados Intensivos Pediátricos, el 50% en Digestivo, 47% en Cardiología, el 40% en Psiquiatría y el 36% en Pediatría General.

Otras razones como los frecuentes errores de medicación que se producen cuando se administran fármacos estudiados en adultos a los niños en base al peso (digoxina) o superficie corporal; y la mayor incidencia de efectos adversos y toxicidad (o ineficacia) como por ejemplo, la aparición del Síndrome Gris del recién nacido tras la administración de cloramfenicol o de Kernicterus tras el tratamiento con sulfamidas, han dado lugar a que las Agencias Reguladoras de países occidentales hayan tomado medidas para intentar que se realicen, con las debidas garantías, pero de forma prioritaria, ensayos clínicos con fármacos que son necesarios para el tratamiento de enfermedades predominantemente pediátricas.

Los Estados Unidos, Canadá y Europa, han establecido una serie de medidas para fomentar la investigación de los fármacos en menores si pretenden solicitar la autorización para poder prescribirse en niños. Paralelamente, tanto las Agencias Reguladoras como otras Autoridades Sanitarias y organizaciones e instituciones públicas internacionales, han elaborado una serie de recomendaciones para que estos estudios sean realizados respetando los principios y normas éticas básicas en investigación clínica, y particularmente en poblaciones vulnerables como los niños.

Existen **características diferenciales en la investigación clínica en menores** que hacen que los resultados de la experimentación en adultos no sea posible extrapolarla a los niños. Por un lado está la falta de modelos experimentales para determinadas enfermedades cuya prevalencia es casi exclusiva en los niños (síndrome de Down o fibrosis quística, por ejemplo), pero además, en la etapa infantil es cuando se desarrolla el lenguaje y otras funciones cognitivas. La **fisiología y fisiopatología** de las enfermedades que no son exclusivas de los niños, también son diferentes a las del adulto. Adicionalmente, el comportamiento de los fármacos para su tratamiento, también es diferente, lo que puede dar lugar tanto a ineficacia como a toxicidad grave (sulfixosazol y kernicterus;

³³ Meadows, M. Drug research and children. FDA Consumer, January-February 2003, 12-17.

³⁴ Turner S., Longworth A., Nunn AJ., Choonara I. Unlicensed drug use on paediatric wards. BMJ 1998; 16: 343-345.

³⁵ Muro M. Datos no publicados.

cloramfenicol y síndrome gris del recién nacido, oxígeno a elevadas concentraciones y fibroplasia retrolental y ceguera).

La **farmacocinética y la farmacodinamia** para muchos fármacos son diferentes en los niños, incluso en niños de diferentes tramos de edad (neonatos / escolares / adolescentes) respecto a las de los adultos. Factores como el crecimiento, la superficie corporal, la organogénesis, el desarrollo enzimático, la proporción de agua corporal, la fijación de los fármacos a las proteínas plasmáticas o a los tejidos, tiene gran importancia en la absorción, distribución, metabolismo y excreción de los fármacos, modificando su biodisponibilidad y, como consecuencia, la respuesta a los mismos. Una misma dosis de un fármaco dado, extrapolada de la dosis/kilo de peso del adulto, administrada a un niño en distintos tramos de edad puede ser tanto ineficaz como tóxica, dependiendo por ejemplo, de que se necesite metabolizar en un metabolito activo para ejercer su efecto terapéutico, o que se precise eliminar del organismo por un sistema enzimático que aún es inmaduro.

Esta **heterogeneidad en el grupo de los niños** y sus diferentes clasificaciones en función de la edad, ha hecho más difícil, si cabe, la generalización de los resultados de la escasa investigación que se ha hecho en niños. Algunos consideran 4 tramos diferentes: recién nacidos, pre-escolares, escolares, adolescentes, pero desde el punto de vista de la farmacocinética es más relevante separar los grupos de menor edad en, por ejemplo: 1) recién nacido prematuro (menos de 36 semanas de gestación) y 2) a término (de 0 a 27 días), caracterizado por una importante inmadurez en los órganos y sistemas; 3) lactantes y párvulos (de 28 días a 23 meses) en la que se producen cambios en el aclaramiento de los fármacos según el grado de madurez individual; 4) niños (de 2 a 11 años) en cuyos primeros tramos (pre-escolar: hasta los 5 años) la farmacocinética de una determinada sustancia es poco predecible ya que puede haber un mayor aclaramiento renal y hepático que en la edad adulta; y 5) adolescentes (de 12 a 17 años) en cuyo inicio puede haber interferencia por los cambios hormonales, y además ser ésta diferente en función del sexo.

Por otro lado, la consideración como población vulnerable, debido a que no se les reconoce la capacidad para tomar sus propias decisiones, obliga a que sean los padres o tutores quienes tomen la decisión por ellos (**decisiones por sustitución**), aunque, en función de la edad del niño se valora el grado de conformidad (asentimiento o disentimiento).

Se han identificado, además, una serie de **barreras éticas** que dificultan, y a veces impiden, el reclutamiento de los niños para participar en ensayos clínicos con medicamentos³⁶. En primer lugar, los abusos a la autonomía del menor, anteriormente comentados, y sus consecuencias que llevaron a las agencias reguladoras a dictar restricciones a

³⁶ Afshar K., Lodha A., Costei A. Vaneyke N. Recruitment in paediatric clinical trials: an ethical perspective. J. Urol. 2005; 174: 835-840.

esta participación de los niños en proyectos de investigación -sólo si la patología es exclusivamente pediátrica y se prevé un beneficio directo para los niños incluidos en el estudio-.

El tipo de investigación y si existe o no *equipoise*, entendida como la incertidumbre desde el punto de vista del investigador sobre qué tratamiento de los que se estudian es mejor (*Theoretical equipoise*), en lugar de ser referida a la aceptación por parte de un grupo de expertos sobre la eficacia de los tratamientos y que se mantiene a lo largo de todo el estudio (*Clinical equipoise*). La importancia de este punto es capital, como ya hemos visto antes (ver ética de la asignación aleatoria) ya que en ella se sustenta la justificación ética de la asignación aleatoria, característica distintiva de los ensayos clínicos. Un médico sólo debe dar a su paciente aquello que se considera la mejor opción disponible. La asignación aleatoria a diferentes grupos de tratamiento sólo puede ser admisible desde el punto de vista ético si cualquiera de las dos opciones en estudio tienen la misma probabilidad de ser igualmente eficaz para los sujetos participantes, puesto que ninguna de ellas se reconoce como la mejor opción. Algunos autores³⁷ consideran que se debe incluir también en la valoración de mejor tratamiento no solo los resultados de eficacia y seguridad, sino también las preferencias del paciente, el coste del tratamiento o la mayor facilidad de administración.

El **balance beneficio / riesgo** para los sujetos de la investigación propuesta ha sido, y sigue siendo, uno de los aspectos éticos más tenidos en cuenta en la valoración por parte de los Comités de Ética en Investigación Clínica (CEIC) de los proyectos de investigación, pero sobre todo cuando se trata de ensayos clínicos en niños. La valoración tanto de los beneficios esperables como, y sobre todo, de los riesgos previsibles está muy condicionada por la subjetividad. Aunque existe el acuerdo unánime sobre la necesidad de minimizar los riesgos, cuando se trata de considerar actividades que suponen un riesgo mínimo, existen muchas discrepancias. Un estudio³⁸ llevado a cabo en el año 2002, en una muestra de 188 *Institutional Review Board* en Estados Unidos, reveló que -a pesar de que el 62% decía conocer y estar de acuerdo con la definición de riesgo mínimo³⁹- cuando se trataba de clasificar diferentes actividades en función del riesgo las discrepancias entre los IRB eran considerables, e incluso una misma actividad (prueba cutánea de alergia, rutinaria en consultas) era clasificada como de ligero incremento sobre el riesgo mínimo por el 43% y más que un ligero incremento sobre el riesgo mínimo por el 27% de los IRB encuestados. De forma similar, la interpretación de lo que se consideran beneficios directos para los sujetos-niños por su participación en la investigación,

³⁷ Gifford F. Freedman's "clinical equipoise" and sliding-scale all dimension-considered equipoise. *J Med Philos* 2000; 25: 399-.

³⁸ Shah S., Whittle A., Wilfond B., Gensler G. Wendler D. How Do Institutional Review Boards Apply the Federal Risk and Benefit Standards for Pediatric Research. *JAMA* 2004; 291: 476-482

³⁹ Se define el **Riesgo Mínimo** como aquel encontrado en la vida diaria o durante la realización de un examen físico rutinario o la realización de un test psicológico en niños sanos.

el 60% contestó que recibir apoyo psicológico externo durante la investigación; el 51% realizar exámenes médicos y tratamientos adicionales, no necesarios para el objetivo de la investigación y el 10% compensación económica por su participación. Sin embargo, sólo los beneficios médicos derivados de los procedimientos de la investigación, se deberían considerar como beneficios directos para los niños.

Aunque daño y riesgo se utilizan por muchos con el mismo significado, otros siguiendo a Rowe, hacen una clara distinción entre ambos términos. Así, el daño -tanto físico como psicológico, e incluso económico- sería el resultado inesperado de una acción con dos componentes, su magnitud y su probabilidad. Esta última sería el equivalente de riesgo. Habitualmente la probabilidad de daño se puede calcular a partir de datos empíricos y se suele expresar como proporción. La magnitud, por otro lado, indica la gravedad o severidad del daño. En general, la percepción de daño, siendo siempre muy subjetiva, suele ser mayor cuando la magnitud es grande, aunque la probabilidad de que suceda sea muy baja. Sin embargo, para los expertos, normalmente, el daño se mide como morbilidad y mortalidad, mientras que la sociedad lo percibe más según su gravedad, si es o no reversible y como influye en su vida diaria o afecta a los descendientes, es decir, se valora también como el daño afecta, no sólo a los sujetos de la investigación, sino también a su familia y, en su caso, a la sociedad. En el caso de la investigación en niños, además, la valoración del daño es realizada por los padres, y en contadas ocasiones por los niños de mayor edad. Para algunos autores, este apartado debería considerar las preferencias del paciente, llegando a sugerir incluso que la valoración del riesgo es un derecho de los sujetos de la investigación. La propuesta es: se debería involucrar a los pacientes (padres y niños) en la valoración de la relación beneficio / riesgo de la investigación, y no dejar la decisión en manos del CEIC correspondiente.

El proceso del **consentimiento informado** y del **asentimiento del menor** son para muchos médicos investigadores el principal problema para incluir a niños en proyectos de investigación. Por un lado su consideración como sujetos incapaces para poder otorgar el consentimiento (por definición, son incapaces según la ley los menores de edad) y por otro, la dificultad a la hora de valorar la competencia para poder obtener su asentimiento. La capacidad de un sujeto está en función de su inteligencia, racionalidad, madurez y desarrollo del lenguaje; la competencia se refiere a la habilidad para comprender la información que se proporciona y poder valorar las consecuencias de una decisión, es una característica que admite diferentes grados y puede variar de acuerdo a la naturaleza de la decisión. Por tanto, es importante que la información que se proporcione a los niños, y a sus padres y/o tutores, sea acorde su nivel de entendimiento y en lenguaje fácilmente comprensible. Ello exige un doble esfuerzo pues será necesario explicar los objetivos del estudio, los posibles riesgos e incomodidades, los beneficios esperados, la voluntariedad de su participación, las alternativas disponibles en caso de no querer participar, la libertad para retirarse a lo largo del estudio, etc., tanto a los padres como a los niños, y en diferentes términos. No sólo es un proceso que consume un mayor tiempo de consulta, sino que requiere un esfuerzo adicional para asegurarnos que se ha comprendido lo que la participación del niño significa. Evidentemente, la edad del niño y

la patología en estudio son dos condicionantes muy importantes a la hora de obtener el consentimiento-asentimiento. Las enfermedades graves y de fatal pronóstico y los ensayos clínicos con vacunas (niños sanos) son los extremos que pueden ilustrar la mayor o menor predisposición para que un niño participe en un ensayo clínico.

En general se debe obtener tanto el consentimiento de padres o tutores como el asentimiento del niño, y no se podrá incluir un niño en un ensayo clínico aunque haya un consentimiento de los padres si el niño disiente. Sólo en circunstancias excepcionales no se respetaría este desacuerdo y sería suficiente con el consentimiento paterno. Las legislaciones de los diferentes países establecen el límite a partir del cual se debe obtener el asentimiento (la Academia Americana de Pediatría considera que los niños con edad mental de 7 ó más años deben dar su asentimiento, sin embargo algunos estudios indican que la mayoría de los niños menores de 9 años no entienden el proceso del consentimiento informado, aunque puede variar según la naturaleza del ensayo).

En los niños, el asentimiento-consentimiento tiene una serie de peculiaridades. De los elementos básicos del consentimiento informado, la información que se debe proporcionar y comprensión de la misma por el niño están fuertemente influidas por el desarrollo cognitivo o capacidad de razonamiento propio de la edad, pero que puede estar influenciada por la experiencia acumulada del niño a través de la educación, valores familiares o contactos anteriores con el médico o la investigación (sobre todo en niños con enfermedad crónica), lo que influirá decisivamente en la comprensión de la propuesta. La voluntariedad, puede verse afectada por influencia indebida o sutil por parte de los padres o de su médico y personal sanitario -de forma intencionada o no- en especial si la relación con estos últimos es prolongada, y también por la naturaleza de la decisión incluyendo: la gravedad de la decisión, la inmediatez de la necesidad de decidir y si las consecuencias de la decisión son reversibles o no.

También la garantía de **confidencialidad**, es decir, el compromiso por parte del investigador de respetar la decisión del menor, de sus padres o tutores, o de ambos, sobre la información a la que se puede tener acceso durante la realización de la investigación es un elemento importante a considerar, sobre todo en el periodo de la adolescencia. Algunas situaciones contempladas en la legislación pueden obligar al médico a romper la confidencialidad (enfermedades infecciosas de declaración obligatoria, intentos de suicidio u homicidio, malos tratos) sin embargo otras (información genética o sobre la paternidad) deben manejarse con especial cuidado y de acuerdo a los deseos de padres o tutores, siempre que ello no conlleve un riesgo adicional para el niño. El estudio de enfermedades de transmisión sexual o del aborto en adolescentes son situaciones que generan muchas dudas en cuanto a la obligación de mantener la confidencialidad, sobre todo respecto a los padres y tutores. El análisis de los casos de forma individualizada y una valoración objetiva de las posibles consecuencias deben guiar la pauta a seguir (¿romper la confidencialidad en beneficio del niño (adolescente), en contra de su voluntad?, ¿involucrar a otro adulto, diferente de los padres, en la toma de decisión?). En la tabla 5 se presenta una propuesta de cómo considerar la opinión del menor ante su participación en un proyecto de investigación.

Tabla 5. Cómo considerar la opinión del menor ante su participación en un proyecto de investigación.

	Permiso de los padres Consentimiento	Asentimiento del menor
Recién Nacidos	Único e imprescindible	No factible
Pre-escolar	Imprescindible	Al menos, Sí /No
Escolar (> 6-7años)	Necesario	Con información adaptada al menor. Valorar el rechazo (sobretudo en no terapéuticos)
Adolescentes	Legalmente requerido	Imprescindible. Respetar siempre la negativa

En nuestro medio, no parecen ser importantes los **aspectos económicos** que conlleva la participación de un sujeto, en este caso niño, en un ensayo clínico. Sin embargo, en otros países, la imposibilidad de pagar un tratamiento o asistencia sanitaria en caso de enfermedad, o la compensación económica por los gastos derivados de la participación en el estudio, hace que la decisión de incluir a un niño en un ensayo clínico pueda ser tomada sólo por razones económicas.

La principal **consecuencia de no realizar investigación en niños** es que estos no pueden beneficiarse de intervenciones (tratamientos farmacológicos) que podrían mejorar su situación clínica. En el caso de patologías que afectan tanto a adultos como a niños, ya se han comentado anteriormente los riesgos que se asumen al extrapolar los resultados (posibles reacciones adversas que aparecen sólo en niños, ineficacia o toxicidad por desconocimiento de la dosis óptima), y las dificultades adicionales que supone la administración de un tratamiento que ha sido formulado, por ejemplo en cápsulas, y que se pretende administrar a lactantes o niños. En esta situación, por otro lado muy frecuente, es preciso investigar para conocer qué pauta de tratamiento (dosis, intervalo y vías de administración) es la más idónea para los distintos grupos de edad.

En general a todos los padres les gustaría que los fármacos que se administren a sus hijos hayan sido estudiados en niños, pero no en sus hijos. Esta situación es tanto causa como consecuencia de la escasa investigación realizada en niños.

Cuando las enfermedades son predominantemente pediátricas, los niños pueden no tener otra opción que la administración de un fármaco fuera de indicación; el médico toma la decisión de prescribir el tratamiento en situación de incertidumbre (prueba ensayo-error). Es frecuente responsabilizar a la industria farmacéutica de este vacío aduciendo que la investigación en menores (enfermedades infantiles) además de las dificultades prácticas que conlleva (extracción de una muestra de sangre, por ejemplo), es más cara que la investigación en adultos, y además no es rentable porque

no permite recuperar la inversión que se ha hecho (hay menos niños y están menos enfermos).

Un caso especial es el de las enfermedades raras (aquellas que tienen una prevalencia menor de 1 por 2000 habitantes) que generalmente afectan a los niños, y que en el 80% de los casos son de origen genético. El desarrollo de tratamientos específicos para estas patologías es muy costoso, no permite -por su escasa prevalencia- realizar ensayos clínicos aleatorizados, y en general, son incurables por lo que los tratamientos van dirigidos a impedir la evolución de la enfermedad, tratar los síntomas y mejorar la calidad de vida.

Recientemente, la Organización Mundial de la Salud⁴⁰, ha publicado un documento, en el que identifica una serie de problemas con el tratamiento con medicamentos en niños y adolescentes en el mundo, y las consecuencias que la situación actual conlleva (ver tabla 6).

Tabla 6. Algunas consecuencias que actualmente se derivan del uso de medicamentos en niños¹⁰

1. Toxicidad a corto plazo o fracaso terapéutico, por dosificación errónea o administración equivocada.
2. No disponer de formulaciones pediátricas apropiadas obliga a, por ejemplo, diluir el contenido de una cápsula en agua para su administración, lo que conlleva a desconocer la verdadera biodisponibilidad, eficacia y/o toxicidad de los fármacos.
3. En el caso de neonatos o niños muy pequeños, se pueden cometer errores en la administración, o administrar dosis equivocadas, por tener que preparar diluciones o inyectar pequeños volúmenes, sobre todo en situaciones de urgencia o unidades de cuidados intensivos pediátricos (ej. en prematuros).
4. Riesgo de contagio de infecciones, u otro tipo de trastornos, al reconstituir las formulaciones con agua no estéril o prolongar su uso más allá de la fecha de caducidad de la preparación reconstituida.
5. Envases de medicamentos no adecuados para niños, que pueden llevar a intoxicaciones o envenenamientos accidentales.
6. Interacciones con remedios tradicionales o hierbas medicinales.
7. Las diferencias culturales pueden conducir a malas interpretaciones al leer las instrucciones de uso de los medicamentos
8. Desconocimiento de la seguridad a largo plazo.
9. Información disponible escasa o inadecuada

Criterios a seguir para poder realizar investigación clínica en menores:

Las recomendaciones éticas para la realización de investigación clínica en niños deben considerar, en primer lugar, la protección individual de cada niño sujeto de investigación, pero también deben permitir realizar la investigación necesaria para mejorar la medicina pediátrica.

⁴⁰ WHO Promoting safety of Medicines for Children. http://www.who.int/medicines/publications/essential-medicines/Promotion_safe_med_childrens.pdf (visto en enero de 2008)

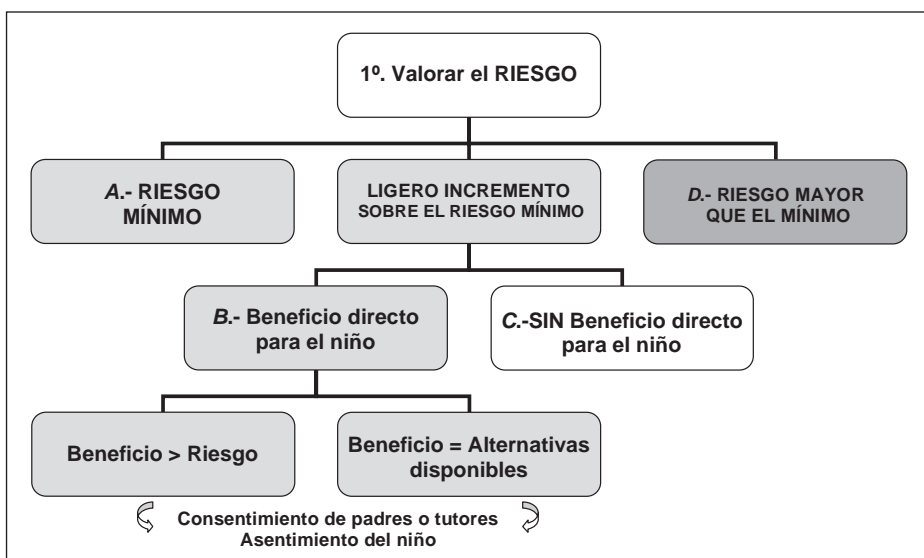
En el informe de la Comisión Nacional Americana (*National Commission, 1978*) se especifican los siguientes criterios que debe cumplir un protocolo de investigación a realizar en niños (ver tabla 7). Además, la legislación Federal Americana (*45 CFR 46 Subpart D; rev.2005*) clasifica la investigación en niños en 4 tipos, en función del riesgo para los participantes.

Tabla 7. Criterios que debe cumplir un protocolo de investigación en niños

1. El proyecto ha de ser científicamente válido y relevante.
2. Se dispone de los resultados previos de estudios en animales, en adultos y en niños mayores, antes de incluir a niños pequeños, siempre que sea posible.
3. Se ha minimizado el riesgo por medio de procedimientos seguros consistentes con el diseño del estudio, y dirigidos al diagnóstico y tratamiento, siempre que sea posible.
4. Se han tomado las medidas necesarias para garantizar la confidencialidad de los datos y de la identidad de los niños y de sus padres.
5. Se han seleccionado los sujetos de forma equitativa.

A. *Investigación que **no suponga un riesgo mayor que el mínimo***. Como se ha especificado antes, el riesgo mínimo se define como el encontrado en la vida diaria o durante la realización de un examen físico rutinario o la realización de un test psicológico en niños sano. Este tipo de investigación se podría realizar en niños siempre que un CEIC considere que se cumplen las recomendaciones referidas en la tabla III, se haya obtenido el Consentimiento de padres o tutores y el asentimiento del niño. (Fig. 1)

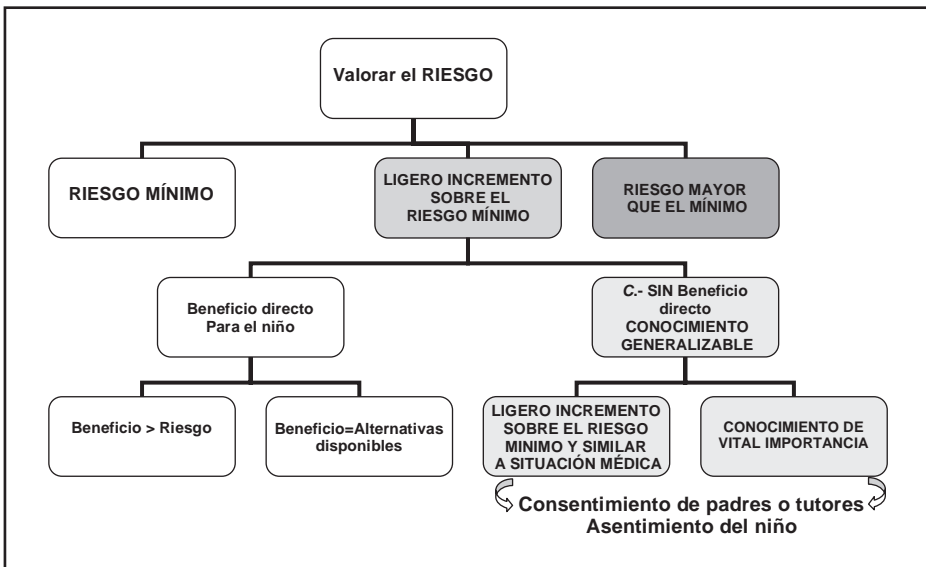
Fig. 1. El proyecto supone un ligero incremento sobre el riesgo mínimo, pero se espera un beneficio directo para el niño



B. Investigación que **supone un riesgo mayor que el mínimo**, pero con perspectiva de obtener un **beneficio directo** para cada sujeto que participe en la investigación. En este caso, además de los requisitos anteriores debe cumplirse que:

- i) **el riesgo** está justificado por el potencial beneficio para el sujeto y
- ii) **el potencial beneficio** es, al menos, equivalente al de las alternativas disponibles. (Fig. 2)

Fig. 2. El proyecto supone un ligero incremento sobre el riesgo mínimo, no se espera un beneficio directo para el niño, pero sí un conocimiento generalizable para mejorar la salud o el tratamiento de una enfermedad en niños



C. Investigación que supone un riesgo mayor que el mínimo, y **sin perspectiva de obtener un beneficio directo para cada sujeto** que participe en la investigación, pero proporcionará un conocimiento generalizable acerca de la patología en estudio. Las condiciones para poder justificar este tipo de investigación en menores deben incluir además todas las siguientes condiciones:

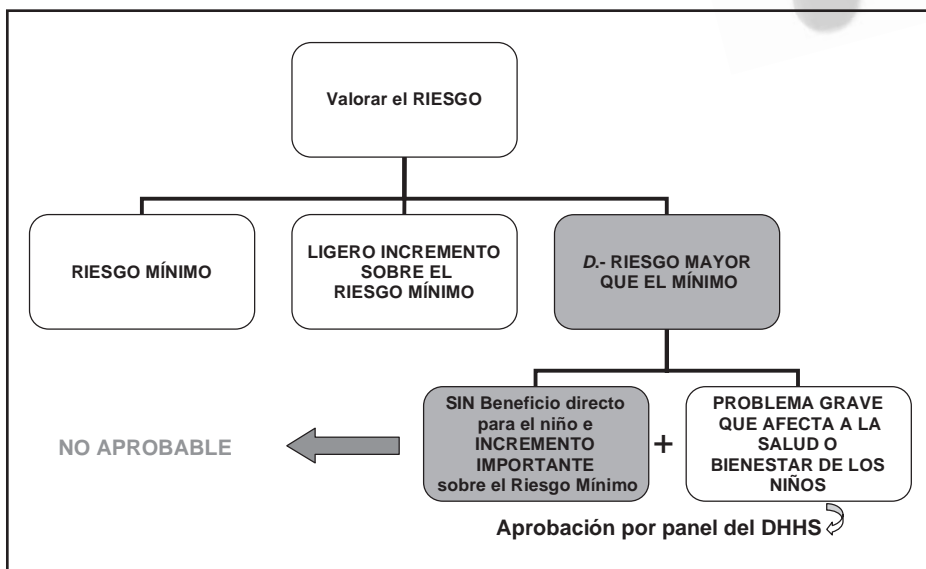
- (i) **el riesgo** supone sólo un ligero incremento sobre el riesgo mínimo, y
- (ii) es similar al experimentado en una **situación médica equivalente**, y
- (iii) **el conocimiento generalizable** que se espera obtener es vital para comprender y mejorar la patología en estudio. (Fig. 2)

Investigación que **no sería "aprobable"** ya que **no ofrece un beneficio directo para el sujeto y supone un incremento importante sobre el riesgo mínimo) pero que ofrece la**

oportunidad de entender, prevenir o aliviar un grave problema que afecta a la salud o bienestar de los niños.

(en este caso se precisarí la aprobación de un panel especial del DHHS). (Fig. 3)

Fig. 3. El proyecto supone un riesgo mayor que el mínimo



Por otro lado, **no se considerarían justificados los proyectos de investigación en niños que están bajo custodia del Estado, a menos que:**

- (1) La investigación esté relacionada con su situación de orfandad, de niños abandonados o similares.
- (2) La investigación se realiza en una escuela o equivalente en la que la mayoría de los niños implicados no están bajo la custodia del Estado. Además, si tal investigación es aprobada, el IRB debe solicitar que se nombre un representante para cada niño, con la facultad de intervenir como lo harían sus padres.

Los niños que se encuentran en instituciones para enfermos mentales o confinados en correccionales deberían participar en la investigación solo si se cumplen las condiciones de la misma en enfermos mentales institucionalizados, además de las anteriores.

Se han descrito, si no todas, muchas de las dificultades por las que es complicado realizar investigación en niños y, también, algunas razones por las que es necesario que esta se haga. También se ha mencionado lo poco rentable que puede resultar para la industria farmacéutica la investigación en esta población, tanto en patologías propiamente infantiles (y más si se trata de enfermedades raras) como en las que son comunes en los

adultos. Por ello, algunos países han puesto en marcha **iniciativas para potenciar la investigación en menores.**

En Estados Unidos, para intentar que se promocióne este tipo de investigación menos rentable, las autoridades competentes de los diferentes Estados han incentivado a las compañías farmacéuticas con diferentes medidas, unas económicas y otras relacionadas con el procedimiento de autorización de comercialización de los productos en investigación y otros de la misma compañía. Ya se ha hecho referencia a los medicamentos huérfanos para el tratamiento de las enfermedades raras. La calificación, por parte del Comité correspondiente de un fármaco como medicamento huérfano, no significa que ese medicamento sea autorizado en esa indicación si los resultados no son los esperados, pero sí facilita los tramites en el procedimiento de autorización y puede permitir un mayor tiempo de vigencia de la patente (evitando la puesta en el mercado de copias o genéricos).

En el caso de los ensayos clínicos en niños, en 1997, la *Food and Drug Administration (FDA)* puso en marcha una serie de incentivos para las empresas farmacéuticas que realizaran ensayos clínicos en niños, mediante la promulgación de la *FDA Modernization Act (FDAMA)*. En ella se establecía un programa de 5 años de incentivos (hasta 2002) con 6 meses de prórroga en la patente para los nuevos fármacos que realizaran ensayos clínicos en niños. En 1998, al amparo de la *Final Pediatric Rule Issued by FDA*, se solicitaron estudios en niños a más de 200 medicamentos autorizados y a más de 100 industrias. Esta exclusividad fue renovada en enero de 2002 y extendida hasta 2007 mediante la *2002 - Best Pharmaceuticals For Children Act (BPCA)*. En ella, y como consecuencia de que algunos grupos de fármacos y grupos de edad de los niños, permanecen sin estar adecuadamente estudiados, se permite la realización de estos estudios a terceros (diferentes de las compañías farmacéuticas propietarias de los fármacos para los que ha expirado la patente), financiados a través de la *Foundation for the National Institutes of Health*. En 2003, se promulgó la *Pediatric Research Equity Act (PREA)*.

Hasta diciembre de 2007, todas estas iniciativas habían llevado a la realización de más de 2000 ensayos clínicos en niños, que 144 fármacos hayan sido beneficiados por ese periodo de prórroga en la exclusividad⁴¹, y que 64 hayan modificado la información⁴². El 27 de septiembre pasado, el Presidente de Estados Unidos firmó la Ley H.R. 3580, *Food and Drug Administration Amendments Act of 2007*, junto con representantes del HHS y la FDA, y ha renovado la autorización de la *Pediatric Research Equity Act of 2007 (PREA)* y la *Best Pharmaceuticals for Children Act of 2007 (BPCA)* con el objetivo de seguir promoviendo la investigación y el desarrollo de los tratamientos para los niños, ya que con ambas normas se consigue beneficiar tanto a quienes desarrollan esos tratamientos como a aquellos que tienen que utilizarlos.

⁴¹ <http://www.fda.gov/cder/pediatric/exgrant.htm> (visto en enero de 2008)

⁴² http://fda.gov/cder/pediatric/Prea_label_post-mar_2_mtg.htm (visto en enero de 2008)

En Europa, las iniciativas son mucho más recientes. En 2006 se ha publicado el Reglamento 1901/2006 del Parlamento Europeo y del Consejo, y actualmente está en discusión el documento “Consideraciones Éticas para los ensayos clínicos en niños”.

El Reglamento⁴³, aplicable a todos los medicamentos que pretendan ser utilizados en niños, tanto si ya ha expirado su patente como sino, entró en vigor el 26 de enero de 2007. En el se establece la creación de un Comité Pediátrico, en el seno de la EMEA, que será quién evalúe y apruebe, si procede, los planes de investigación y las condiciones en las que se deben desarrollar. Se prevén incentivos como la ampliación de un año en la protección comercial del medicamento cuando se justifique, mediante resultados, el beneficio clínico que supone. También prevé la creación de una red de investigadores y centros a nivel europeo, así como una base de datos en la que se registren los ensayos clínicos en curso.

Las recomendaciones del grupo de trabajo para el desarrollo de la aplicación de la Directiva 2001/20/CE y las normas de buena práctica clínica, sobre las consideraciones éticas para los ensayos clínicos realizados en niños⁴⁴, constituyen un buen punto de referencia, al contextualizar la aplicación práctica de los principios éticos básicos en la investigación biomédica (consentimiento informado y asentimiento del menor, con sus peculiaridades según la edad del menor y otras situaciones relevantes como la urgencia médica) en el marco legal vigente en la Unión Europea y los Estados Miembros.

⁴³ Reglamento (CE) N° 190/2006 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 12 de diciembre de 2006 sobre medicamentos para uso pediátrico, y por el que se modifican el Reglamento (CEE) n° 1768/92, la Directiva 2001/20/CE y el Reglamento (CE) n° 726/2004. DOUE de 27.12.2006; http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol-1/reg_2006_1901/reg_2006_1901_es.pdf (visto en enero de 2008)

⁴⁴ Ethical considerations for clinical trials on medicinal products conducted with paediatric population. En: http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol-10/ethical_considerations.pdf (visto en enero de 2008)

Los Comités de Ética en Investigación Clínica 2

1. Introducción

Los aspectos éticos anteriormente expuestos, no son sino algunos de los múltiples posibles que se plantean en la investigación en o con personas, si bien son fundamentales al evaluar un protocolo de investigación.

La valoración de los citados aspectos éticos (junto con los metodológicos y legales) es una obligación moral, ya recogida en la Declaración de Helsinki de 1964, que es realizada por un grupo multidisciplinar e independiente de profesionales sanitarios y no sanitarios que constituyen los denominados Comités de Ética para la Investigación Clínica. Su función primordial es garantizar que se cumplen los principios y normas éticas básicas y que se respetan los Derechos Humanos.

2. Los Comités independientes para la evaluación de la investigación en seres humanos

Los comités independientes para la evaluación de la investigación en seres humanos surgen paralelamente en Reino Unido y Estados Unidos a mediados de los años 60, ante la necesidad de que los proyectos de investigación en los que participan seres humanos sean evaluados de forma imparcial, por un grupo de personas independientes del equipo investigador. Ello como consecuencia de hacerse públicos algunos experimentos realizados en personas (no sólo los realizados en los campos de concentración nazis durante la segunda guerra mundial, que dieron lugar a los juicios de Núremberg, sino también otros como los denunciados por *Henry Beecher*⁴⁵ en el *New England Journal of Medicine* en la década de los 60). En todos estos experimentos a los adultos y niños incluidos en ellos, no sólo se les ocultaba su participación en un proyecto de investigación sino que, además, se les sometía a unos riesgos no justificables ni por motivos metodológicos ni, por supuesto, desde el punto de vista ético.

En el Reino Unido, el *Medical Research Council* en 1953 publicó las primeras recomendaciones para quienes realizaban investigación en seres humanos, aunque éstas tuvieron una escasa repercusión. Sin embargo, su publicación de nuevo en 1963 fue seguida un año después por la Declaración de Helsinki. Unos años más tarde, en 1967, el *Royal*

⁴⁵ Beecher HK. Ethics and Clinical Research. *N Engl J Med* 1966; 274: 1354-60.

College of Physicians of London (RCPL) propuso, al entonces Ministerio de Salud, los procedimientos que deberían establecerse para que un proyecto de investigación en seres humanos fuera aceptado desde el punto de vista ético. Las publicaciones del *RCPL* de 1971 y 1973 recomendaban el establecimiento de unos Comités de Ética en Investigación (*Research Ethics Committees*) que deberían supervisar, principalmente desde el punto de vista ético, todos los proyectos de investigación en los que participaran seres humanos con el fin de salvaguardar su integridad y asegurar el respeto a los Derechos Humanos^{46,47}. Inicialmente sólo debían aprobar los proyectos que se realizaban en instituciones públicas (independientemente del origen de los fondos para su financiación). A partir de los años 70 la mayoría de las instituciones contaban con este tipo de Comités, aunque su composición y normas de funcionamiento no fueron establecidas por el *RCPL* hasta 1984 (revisadas en 1990 y 1996). Finalmente fueron publicadas de forma oficial por el Departamento de Salud en 1991^{48,49,50,51} denominándose a partir de entonces *Local Research Ethics Committees (LREC)*. Hace unos años se publicó un libro que describía la situación en los países del centro y este de Europa⁵².

En Estados Unidos, el *Public Health Service*, estableció en 1966 la necesidad de que los proyectos de investigación fueran sometidos a una revisión independiente. Estas directrices, revisadas en 1969 y 1971 no fueron apenas tenidas en cuenta hasta que en 1974, como consecuencia del conocimiento de los estudios de *Willowbrook* y *Tuskegee*, se promulgaron con rango de Ley. Ese mismo año se creó la *National Commission for the Protection of Human Subject of Biomedical and Behavioral Research* que publicó en 1978 un informe de trascendental importancia para estos comités⁵³.

⁴⁶ Neuberger J. Ethics and Healthcare: The role of Research Ethics Committees in the UK Kings Fund Institute Report 13, 1992

⁴⁷ Foster CG. Manual for Research Ethics Committees. London: Centre of Medical Law and Ethics. King's College. 1993.

⁴⁸ The Department of Health. Local Research Ethics Committees. London, DoH, 1991. HSG (91) 5.

⁴⁹ The Department of Health. NHS Training Division. Standards for Local Research Ethics Committees. A framework for Ethical Review. 1994

⁵⁰ Galende Domínguez I. Los Comités de Ética para la Investigación Clínica. Presente y Futuro. En: Ferrer JJ, Martínez JL (eds.). Bioética: un diálogo plural. Homenaje a Javier Gafo Fernández SJ. Madrid: Universidad Pontificia de Comillas; 2002.

⁵¹ Galende Domínguez I. Los Comités de Ética en Investigación Clínica en la Comunidad de Madrid. En: Martínez JL (eds.). Comités de Bioética. Dilemas Éticos de la Medicina actual, 16. Madrid: Universidad Pontificia de Comillas; 2003. p. 107-17.

⁵² Evered D. Ethics Committees - A New Phenomenon in Medicine and Health Care. En: J. Glasa (eds.). Ethics Committees in Central and Eastern Europe. Council of Europe. Bratislava: Charis-IMEB Fdn; 2000. p. 29-43.

⁵³ National Commission For The Protection Of Human Subjects Of Biomedical And Behavioural Research, Report and Recommendations: Institutional Review Boards, Bethesda, Md, DHEW Publ., 1978

El modelo de Comités recomendado por la *National Commission* tenía como función primordial asegurar el cumplimiento de los principios éticos básicos enunciados en el Informe Belmont (respeto por las personas, beneficencia y justicia) y el respeto de los Derechos Humanos. Así, los *Institutional Review Boards (IRB)*, deben revisar el diseño del estudio propuesto, la relación beneficio-riesgo y la obtención del consentimiento informado de los sujetos, previo a su inclusión en el proyecto de investigación. En 1981 se incluyeron en la reglamentación federal y desde entonces ésta ha sido revisada en varias ocasiones (1989, 1991, 1999, 2001 y 2005). Inicialmente los Comités en EE. UU. debían aprobar los proyectos que eran financiados con fondos públicos. Posteriormente, la *Food and Drug Administration (FDA)* también exigía el informe favorable de un *IRB* para cualquier proyecto de investigación en humanos, independientemente del origen en financiación del mismo.

3. De los Comités de Ensayos Clínicos (CEC) a los Comités de Ética en Investigación Clínica (CEIC)

En España, aunque en 1978 se publicó un Real Decreto⁵⁴ en el que se establecía la necesidad de que los ensayos clínicos con medicamentos fueran evaluados por el Comité de Ensayos Clínicos del centro hospitalario, fue realmente la Orden de 3 de agosto de 1982⁵⁵ del Ministerio de Sanidad, el primer documento en el que se establecía la composición de estos Comités, sus funciones, etc. Aún así, los entonces denominados Comités de Ensayos Clínicos (CEC) poco tenían que ver con los *IRB* ni tampoco con los actuales Comités de Ética en Investigación Clínica (CEIC).

El verdadero cambio se produjo con la entrada en vigor de la Ley 25/1990, de 22 de diciembre, del Medicamento, cuyo Título III estaba íntegramente dedicado a los ensayos clínicos con medicamentos⁵⁶. En él se recogía -no sólo el contenido aplicable de las Directivas Europeas hasta entonces promulgadas- sino también otros aspectos de normativas internacionales que hicieron que esta Ley fuera en su momento de las más completas y avanzadas, al permitir que en su desarrollo se incorporaran aspectos de tipo ético (consentimiento informado y hoja de información con contenido mínimo, actualización de los criterios en acreditación de los, a partir de entonces denominados, Comités Éticos de Investigación Clínica, aseguramiento de los sujetos del ensayo clínico, etc.), y otros de tipo administrativo o burocrático, como el trámite abreviado (“*silencio administrativo -positivo-*”) en autorización de determinados ensayos clínicos con productos en fase de investigación clínica -PEI-).

⁵⁴ Real Decreto 944/1978, de 14 de abril. BOE nº 108, 6 de mayo de 1978.

⁵⁵ Orden Ministerial de 3 de agosto de 1982 por la que se desarrolla el Real Decreto 944/1978. BOE nº 192, 12 de agosto de 1982.

⁵⁶ Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento. BOE nº 306, 22 de diciembre de 1990.

El reglamento que desarrolló el referido Título III de la Ley del Medicamento fue el **Real Decreto 561/1993**, de 16 de abril⁵⁷. En él se incorporaron a la legislación nacional Directivas de la UE (como la 91/507/CE) y algunas recomendaciones como las normas de Buena Práctica Clínica (BPC) de julio de 1990. El contenido de este R.D, bastante completo y muy explícito, determinaba además una serie de competencias de las Comunidades Autónomas, ya recogidas en la Ley del Medicamento, y que contaron con un plazo adicional de 1 año (hasta agosto de 1994) para su entrada en vigor. Entre éstas destaca la acreditación de los CEIC, estableciendo los criterios que deben cumplir y el ámbito geográfico de actuación en cada caso, así como velar por el cumplimiento de las normas de BPC.

La adaptación inicial a la legislación de 1993, fue lenta pero progresivamente cumplió los objetivos propuestos: dar a los CEIC el carácter de órganos colegiados, con una composición multidisciplinar -adaptada a los condicionantes de nuestra organización sanitaria y al tipo de ensayos clínicos que se realizaban en los centros hospitalarios-, y con unos procedimientos mínimos que aseguraban la revisión de su actuación (elaboración de actas, archivo de la documentación, por ejemplo).

No obstante, estas normas sólo especificaban los mínimos que debían cumplir los CEIC^{58,59,60,61} en cuanto a composición, funciones y normas de funcionamiento; los criterios para la acreditación, el ámbito de actuación y otros posibles aspectos eran y son competencia de las Comunidades Autónomas.

Competencias de las comunidades autónomas:

Como se ha dicho antes, compete a las comunidades autónomas, establecer los criterios para la acreditación, el ámbito de actuación y otros aspectos, lo que ha dado lugar a una gran heterogeneidad en los CEIC existentes en la actualidad en nuestro país.

Cuando se publicó el Real Decreto 561/1993, la gestión de los recursos sanitarios dependía en casi todo el territorio nacional del INSALUD, aunque en algunas CC. AA. coexistían centros adscritos a otras Administraciones Públicas estatales (hospitales militares, por ejemplo, dependientes del Ministerio de Defensa) y autonómicas (hospitales dependientes de las Diputaciones Provinciales o de los Servicios Regionales de Salud).

⁵⁷ Real Decreto 561/93, de 16 de abril, por el que se establecen los requisitos para la realización de ensayos clínicos con medicamentos. BOE nº 114, 13 de mayo de 1993.

⁵⁸ Galende I. Normativa legal española sobre ensayos clínicos con medicamentos. *Farmacoterapia* 1993; 6: 246-50.

⁵⁹ Galende I. La nueva legislación de ensayos clínicos: Real Decreto 561/1993. *Investigación Clínica y Bioética (ICB)* 1993; 6: 25-8.

⁶⁰ Galende I. Las normas de Buena Práctica Clínica y el investigador. *Neoplasia* 1993; 10: 140-3.

⁶¹ Galende I. Las normas de Buena Práctica Clínica de la Conferencia Internacional de Armonización y los Comités Éticos de Investigación Clínica. *Investigación Clínica y Bioética (ICB)* 1998; 35: 3-24.

Tabla 8. Normativa aplicable a los CEIC.

Legislación nacional	LEY 25/1990, DEL MEDICAMENTO - REAL DECRETO 561/1993	
Legislación autonómica	Antes de agosto de 1994	Después de agosto de 1994
Andalucía		DECRETO 468/1994, de 13 de diciembre. DECRETO 232/2002, de 17 de septiembre.
Aragón		Orden de 5 de diciembre de 1995. DECRETO 26/2003, de 14 de febrero.
Asturias		Resolución de 28 de noviembre de 1994.
Baleares		DECRETO 132/2000, de 15 de septiembre.
Castilla-La Mancha	Orden de 8 de junio de 1994.	
Castilla y León	Orden de 11 de marzo de 1994	
Cataluña	Orden de 26 de octubre de 1992.	
Extremadura		Orden de 5 de mayo de 1998.
Galicia		DECRETO 32/1996, de 25 de enero.
La Rioja		DECRETO 10/1995, de 2 de marzo.
Madrid	DECRETO 39/1994, de 28 de abril.	
Murcia		DECRETO 58/1998, de 8 de octubre.
Navarra	DECRETO Foral 308/1993, de 4 de octubre.	DECRETO Foral 252/1996, de 24 de junio.
País Vasco		Orden de 28 de septiembre de 1994. DE- CRETO 3/2005, de 11 de enero.
Valencia	Orden de 6 de julio de 1994.	

Además, algunas CC. AA. también tenían centros con gestión privada y, algunos de ellos, concertados con el Sistema Nacional de Salud.

En la Comunidad de Madrid, por ejemplo, coexistían todos estos tipos de centros, y además sólo tenía asumidas, las competencias de **desarrollo** legislativo, incluida la potestad reglamentaria y ejecución, en el marco de la legislación básica del Estado, en materia científica y técnica de interés en CM, sanidad e higiene y la coordinación hospitalaria, incluida la de la Seguridad Social, pero como el resto de Comunidades sólo tenían (y tienen) atribuida la **función ejecutiva** (no la legislativa) en materia de productos farmacéuticos.

Desde agosto de 1994, fecha en la que entró en vigor el título referido a los CEIC del Real Decreto 561/1993, los CEIC han sido acreditados por las Comunidades Autónomas en el ejercicio de sus competencias atribuidas en forma y contenido en la Constitución Española, que han ido dictando normas con diferentes criterios (ver tabla 8; nótese los diferentes rangos normativos) e incluso algunas de ellas no promulgaron normativa específica por lo que se les aplica, de forma supletoria, la legislación nacional.

En las referidas fechas (1994-2004) los CEIC acreditados por las diferentes Comunidades Autónomas, actuaban de forma independiente. Es decir cada protocolo de ensayo clínico era evaluado por el CEIC correspondiente al centro sanitario -generalmente hospital- en el que se pretendía realizar. Sólo algunas Comunidades Autónomas tenían un único CEIC (Navarra, Galicia, Aragón y posteriormente Baleares y otras Comunidades uni-provinciales como La Rioja, Asturias o Cantabria) y en otras comunidades convivían comités de diferente ámbito (institucional, de área sanitaria) con un CEIC de ámbito Regional (Madrid, Andalucía) o específico para los ensayos clínicos que se realizaran en Atención Primaria (áreas de Valencia y Alicante, y la Fundación Gol i Gurina) en las Comunidades de Valencia y Cataluña, respectivamente.

4. Acreditación de los Comités de Ética en Investigación Clínica

La mayoría de las CC. AA, establecieron procedimientos de acreditación de los CEIC, en base a la legislación nacional y/o autonómica, considerando la composición, funciones, etc. La Comunidad de Madrid, sin embargo, estableció en su norma⁶² algunas aportaciones novedosas, respecto a la legislación nacional y de otras Comunidades Autónomas destacando:

- a. Incluir en la composición mínima exigida un **profesional de Atención Primaria**, hecho ligado al ámbito de actuación de los CEIC, que se corresponde con el área sanitaria de referencia. Por tanto, no son CEIC institucionales sino de referencia para el área sanitaria y deben revisar todos los protocolos de EC que se prevean realizar en dicho ámbito territorial, con independencia de que los centros sean públicos, privados, de atención especializada y/o Atención Primaria.
- b. De los **miembros no sanitarios**, al menos 2 según el Real Decreto 561/1993, **uno de ellos no debe estar vinculado laboralmente al centro o institución** en la que se ubica el CEIC.
- c. Todos los CEIC deben disponer de unos **Procedimientos Normalizados de Trabajo** (PNT) mínimos en los que, entre otros, consten los siguientes apartados:
 - (1) composición y estructuración del CEIC,
 - (2) documentación a presentar para su evaluación y nº de copias,
 - (3) plazos de presentación de las solicitudes,
 - (4) periodicidad de las reuniones,
 - (5) plazos de evaluación y respuesta,
 - (6) procedimiento de evaluación, y
 - (7) criterios en toma de decisiones,
 - (8) seguimiento del EC. Así mismo, como
 - (9) anexos a los PNT deben figurar los **modelos** de: evaluación (listas guía, informes u otros), actas, intercomunicados y hoja de seguimiento de los EC autorizados.

⁶² Decreto 39/1994, de 28 de abril, de Consejo de Gobierno, por el que se regulan las competencias de la Comunidad de Madrid en materia de ensayos clínicos con medicamentos. BOCM nº 114, lunes 16 de mayo.

- d. La dotación de **medios materiales y humanos**, debe estar en función de la actividad del CEIC, para asegurar su correcto funcionamiento, y
- e. La creación de una **partida presupuestaria**, dentro de la correspondiente al centro donde se ubica el CEIC, destinada a atender los gastos extraordinarios de funcionamiento y actividades formativas.
- f. Cumplimiento de las normas de Buena Práctica Clínica (BPC), comprobando mediante las correspondientes **inspecciones**, tanto el funcionamiento de los CEIC, como el desarrollo del ensayo clínico en todos y cada uno de sus implicados (promotor e investigador, principalmente).

En la CM los criterios para la acreditación incluyeron el ámbito de área sanitaria (los CEIC debían incluir, para eso, entre sus miembros, al menos, a un profesional de Atención Primaria del área sanitaria correspondiente) y la actividad demostrable de los previos CEC.

La acreditación de los nuevos CEIC^{63,64,65} se realizó en dos fases: primero una **acreditación de carácter provisional** (después de la correspondiente visita de inspección) tras la cual cada CEIC comenzó la actividad siguiendo los PNT autorizados. La **acreditación definitiva** para un periodo de tres años, se produjo tras una nueva inspección que comprobó el funcionamiento del CEIC (cumplimiento de sus PNT, revisión de actas, archivo de documentación, plazos, etc.) durante entre 6 y 12 meses, y teniendo como base la memoria de actividades del CEIC. La re-acreditación debe ser solicitada cada 3 años. Cada visita de inspección llevaba implícito un protocolo de inspección “ad hoc”, el acta de inspección (hechos comprobados), un informe (valoración de los hechos) y la propuesta de resolución de acreditación (o no).

Aunque el criterio general fue acreditar CEIC en los hospitales terciarios, se acreditaros otros CEIC en otros centros: bien por su importante experiencia y tradición en la realización de ensayos clínicos; por su carácter monográfico (hospital infantil); o por la sobrecarga que suponían para un CEIC de área, siendo, por tanto, excepciones al criterio general.

Este modo de acreditar a los CEIC no tenía precedentes en España, ni en Europa, y fue bien recibido por los inspeccionados, ya que se planteaba más como un intercambio de experiencias y apoyo a los CEIC, que como un mero control legal y administrativo. Lo que no era óbice para que se obligara a tomar las medidas correctoras precisas, si eran necesarias.

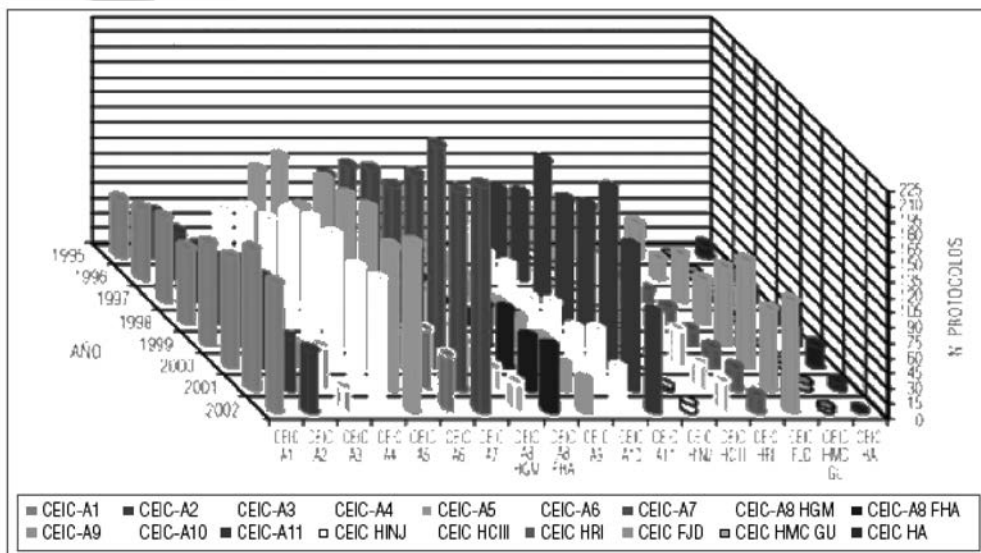
⁶³ Galende I, Escribano B. Los Comités Éticos de Investigación Clínica en la Comunidad de Madrid. *Med Clin (Barc)* 1995; 110: 39.

⁶⁴ Galende I, Sacristán JA. Inspections of Clinical Trials in Spain. *Good Clinical Practice Journal (GCPJ)* 6 (1999) 20-22.

⁶⁵ Galende I, Sacristán JA. Independent Ethics Committees in Spain. *Applied Clinical Trials* 1999, June 12-13.

El procedimiento antes descrito permitió hacer un seguimiento a largo plazo de los CEIC y conocer de forma comparativa sus características, su composición y estructuración y algunos datos generales de su actividad (ver figura 4).

Fig. 4. Actividad de los CEIC de la CM. 1995-2002



Actualmente en España, pero de forma similar en otros países de nuestro entorno como el Reino Unido, existen Comités de ámbito institucional o local junto con otros de ámbito regional⁶⁶, sin que esto signifique jerarquía alguna. De hecho, en algunos casos el ámbito regional de algunos Comités es sólo aplicable para estudios multicéntricos (de más de 4 ó 5 centros^{67,68}).

En España, y también en la Comunidad de Madrid, existen CEIC cuyo ámbito de actuación puede ser de lo más variado. Así existen:

1. CEIC **institucionales** (sólo evalúan y tutelan los proyectos de investigación que se realizan en la institución, incluye a los CEIC de algunos hospitales privados),
2. CEIC **de área sanitaria** (su ámbito incluye a centros públicos y privados, y tanto a hospitales -atención especializada- como a atención primaria),
3. CEIC **de centros monográficos** de referencia para distintas áreas (por ejemplo, un hospital infantil),
4. CEIC de centros pertenecientes a otras administraciones públicas (como los hospitales militares

⁶⁶ Galende Domínguez, I. and Martínez Trueba, A. "A Regional approach to ethics approval in Spain". Good Clinical Practice Journal (GCPJ) 3 (1996) 28-32.

⁶⁷ Galende I. y Asúnsolo A. Memoria de Actividades del CEIC-R de la Comunidad de Madrid 1995-2000.

⁶⁸ Galende I e Íñigo J. Procedimientos Normalizados de Trabajo del CEIC-R de la comunidad de Madrid. Diciembre 2002

del Ministerio de Defensa, que pueden ser **de referencia a nivel nacional**, aunque estén ubicados en una determinada Comunidad Autónoma), y

5. CEIC **de ámbito regional**, que coexiste con otros CEIC en la misma Comunidad Autónoma (por ejemplo, en Madrid hay otros 18 CEIC –todos ellos representados en el CEIC-Regional69) o no (por ejemplo en Galicia existe un único CEIC).

De la composición de los CEIC, destacar que aunque en su mayoría son médicos, las personas ajenas a las profesiones sanitarias suponen casi la cuarta parte del los miembros de los CEIC. Al menos, de forma teórica, se puede considerar que los intereses de los posibles participantes en los ensayos clínicos pueden ser bien “defendidos”.

En un estudio transversal realizado en febrero de 2004, se observó que los CEIC están principalmente constituidos por médicos, de especialidades denominadas “médicas” (60%), y sólo alrededor de un 12% a repartir entre las médico-quirúrgicas y las quirúrgicas. Esta característica es coherente con el tipo de proyectos que se evalúan y que rara vez se refiere a procedimientos quirúrgicos.

5. Los Comités de Ética en Investigación Clínica en la legislación española actual y en el contexto de la Unión Europea

La publicación una Directiva Europea⁷⁰ que se incorporó a la legislación española mediante el Real Decreto 223/004, modificó parcialmente algunos criterios básicos de los CEIC –composición, funciones y normas de funcionamiento-, además de establecer un procedimiento denominado de “Dictamen Único” para los ensayos clínicos multicéntricos, mediante el cual sólo es necesaria la opinión de un CEIC (CEIC de Referencia) por cada Estado Miembro de la UE. En la citada Directiva este tipo de Comités se denominan *Independent Ethics Committees (IEC)*, para diferenciarlos de los Comités de Ética para la Asistencia Sanitaria a los que denomina *Ethics Committees*.

En la Unión Europea actualmente, la Directiva 2001/20/CE es el documento que regula, por primera vez, los ensayos con medicamentos para todos los Estados Miembros (EM). En ella se incluye una importante referencia a los aspectos éticos: protección de los Derechos y la Dignidad del Ser Humano; información y confidencialidad; evaluación de riesgos y beneficios; y la obligación de disponer de un **Dictamen** sobre un protocolo por parte de un Comité de Ética en Investigación e incluso, valorar la aptitud de los investigadores y la adecuación de las instalaciones.

⁶⁹ Ver: <http://www.madrid.org/comite.regional.htm>

⁷⁰ Directiva 2001/20/CE. Diario Oficial de las Comunidades Europeas 2001. L 121: 34-44. En: http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol-1/dir_2001_20/dir_2001_20_es.pdf (visto en enero de 2008)

Aunque no define los criterios de acreditación de los citados Comités, ya que considera que es competencia de los EM, sí establece unas normas básicas de funcionamiento y unos **plazos en evaluación de los protocolos de ensayos clínicos** (60 días desde la recepción de una solicitud válida hasta el dictamen, ampliable en caso de terapia génica, celular o somática y celular xenogénica).

Con el fin de agilizar el procedimiento de evaluación, obliga a establecer un sistema que permita la opinión única por un Comité de referencia, con independencia del número de Comités Éticos existente en cada EM, en los ensayos clínicos multicéntricos. Finalmente, y para verificar el cumplimiento de las normas de Buena Práctica Clínica, establece la realización de Inspecciones a los ensayos clínicos.

La opinión del Comité Ético debe considerar, en particular, los aspectos siguientes:

- a. La pertinencia del ensayo clínico y de su diseño.
- b. Que la evaluación de los riesgos y beneficios previsibles se ajusta al criterio de protección de los sujetos del ensayo indicado en el art. 3a) de la Directiva.
- c. El protocolo.
- d. La idoneidad del investigador y de sus colaboradores.
- e. El manual del investigador.
- f. La idoneidad de las instalaciones.
- g. La idoneidad de la información escrita para los sujetos del ensayo y el procedimiento de obtención del consentimiento informado, y la justificación de la investigación en personas incapaces de dar su consentimiento informado.
- h. Las previsiones de indemnización o compensación en caso de lesión o muerte atribuible al ensayo clínico.
- i. Los seguros o indemnizaciones que cubran la responsabilidad del investigador y promotor.
- j. Las cantidades y, en su caso, previsiones de remuneración o compensación para los investigadores y sujetos del ensayo y los aspectos relevantes de cualquier acuerdo entre el promotor y el centro.
- k. El plan previsto para el reclutamiento de los sujetos.

Real Decreto 223/2004

La legislación vigente en España hasta el citado 1 de mayo de 2004, era considerada, en general, y por todos los implicados, como una norma que cumplía los objetivos que la motivaron, y todos los aspectos básicos que debe cumplir un reglamento sobre investigación en seres humanos (protección de las personas, principios éticos básicos, comités de ética en investigación clínica, entre otros). Además, delimitaba de forma clara las responsabilidades de cada agente implicado en la realización de ensayos clínicos con medicamentos (promotor, monitor, investigador) y establecía los procedimientos administrativos necesarios para cada caso concreto. El único aspecto importante que debía ser mejorado era la agilización de dichos procedimientos.

La entrada en vigor, el 1 de mayo de 2004, de la Directiva Europea obligó a revisar nuestra legislación y a incorporar una serie de cambios en la Ley del Medicamento (mediante

la incorporación del artículo 125 en la Ley 53/2002), y que permitieron la promulgación del Real Decreto 223/2004⁷¹.

El RD 223/2004 incluyó algunas modificaciones sobre la legislación nacional en relación con los CEIC que afectan a su composición, a las funciones y a las normas de funcionamiento hasta entonces vigentes. En la tabla 9 se recogen las principales funciones y normas de funcionamiento comunes a los CEIC establecidas en este RD.

Tabla 9. Funciones y normas de funcionamiento de los CEIC según el RD 223/2004

Funciones - CEIC	Normas de Funcionamiento - CEIC
<ol style="list-style-type: none"> 1. Evaluar los aspectos metodológicos, éticos y legales de los ensayos clínicos que le sean remitidos. 2. Evaluar las modificaciones relevantes de los ensayos clínicos autorizados. 3. Realizar el seguimiento del ensayo, desde su inicio hasta el informe final. <p>Criterios de Evaluación:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Pertinencia: del ensayo, del diseño y del número de sujetos. 2. Criterios de selección y de retirada. Selección equitativa. 3. Justificación de riesgos e inconvenientes previsibles, para el sujeto, otros pacientes y la comunidad. 4. Justificación del grupo control. 5. Previsiones para el seguimiento. 6. Idoneidad de la información escrita y procedimiento de obtención del CI. 7. Seguro o garantía financiera. 8. Plan previsto para el reclutamiento de sujetos 9. Idoneidad del equipo investigador y de las instalaciones. 10. Cantidad y previsiones de remuneración o compensación para los investigadores y sujetos. 11. Aspectos relevantes del contrato entre promotor y centro 	<p>Procedimientos Normalizados de Trabajo:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Composición y calificación de sus miembros. 2. Periodicidad de las reuniones –mensual- 3. Procedimiento de convocatoria 4. Aspectos administrativos. Documentación requerida. 5. Procedimientos de revisión rápida y abreviada. 6. Evaluación inicial y seguimiento. 7. Toma de decisiones 8. Preparación y aprobación de las actas de reuniones <p>Archivo y conservación de toda la documentación</p> <p>Asesoramiento externo, para:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Procedimientos quirúrgicos - Técnicas diagnósticas - Productos sanitarios - Menores - Sujetos incapacitados. <p>Acta:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Asistentes - Ponderación de los aspectos del RD - Decisión adoptada para cada estudio <p>Incompatibilidades:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Intereses derivados de la fabricación y venta de medicamentos y productos sanitarios; - Remuneración directa o indirecta por el promotor

La principal consecuencia de aplicar esta normativa fue el cambio radical en el funcionamiento de todos los CEIC, sin excepción, derivado por un lado, de la exigencia de cumplir

⁷¹ Real Decreto 223/ 2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos. BOE n° 33, 7 de febrero de 2004.

unos plazos para emitir el dictamen, pero sobretodo de la necesidad de establecer el procedimiento para que ese dictamen lo emita sólo un CEIC (en representación de todos los demás del país, que participen en la evaluación-seguimiento) en los ensayos clínicos multicéntricos. Es el denominado procedimiento de **Dictamen Único** que, en teoría, pretende que la evaluación de los protocolos sea homogénea, pero sobre todo ágil.

La entrada en vigor del procedimiento de Dictamen Único era esperada, sobre todo por los promotores de la Industria Farmacéutica, como el remedio que pondría fin a las preocupaciones. Sin embargo, varios factores, pero principalmente, que no se contó con los CEIC durante toda la larga y penosa tramitación de la Directiva ni después, en la elaboración del Reglamento español y la premura con la que se transpuso la Directiva a la legislación nacional, han supuesto múltiples problemas en el funcionamiento de los CEIC, y por tanto en la aplicación del Dictamen Único, en el que teóricamente pueden participar los más de 130 CEIC acreditados en España, pero que en realidad menos del 50 % de los mismos han sido Comité de referencia alguna vez⁷².

Algunas otras modificaciones menores fueron, por ejemplo, en relación a la composición de los CEIC. Así deben ser, al menos 9 miembros (antes eran 7, excepto en algunas Comunidades Autónomas que ya habían ampliado a 9 el número mínimo de miembros⁷³) que garanticen la independencia, competencia y **experiencia**, entre los que debe haber médicos con actividad asistencial no sólo hospitalaria, sino también extra-hospitalaria (por ejemplo en la Comunidad de Madrid, profesionales de Atención Primaria).

La intervención administrativa para los ensayos clínicos multicéntricos establecida en el Real Decreto 223/2004 obliga en los siguientes aspectos:

1. Un **único dictamen independiente del número de CEIC implicados**, que posteriormente deberán realizar el seguimiento en su correspondiente ámbito de actuación.
2. El plazo para **verificar una solicitud será de 10 días naturales**, en los que habrá que comunicar la admisión o no admisión a trámite, y el calendario previsto para la evaluación y emisión del dictamen.
3. Obligación de emitir un **dictamen motivado, en 60 días naturales**, que se notificará al Promotor, a la AEMPS y a los demás CEIC.
4. Todos y cada uno de **los CEIC implicados informarán al CEIC de Referencia** sobre los **aspectos locales** y cualquier otro que consideren relevante.
5. Se podrá solicitar al promotor información complementaria sólo una vez. A partir de ese momento se inicia un periodo que no se contabiliza para el plazo de

⁷² Datos no publicados, remitidos a los CEIC por el Centro Coordinador de CEIC, de forma periódica.

⁷³ Ver nota al pie 18.

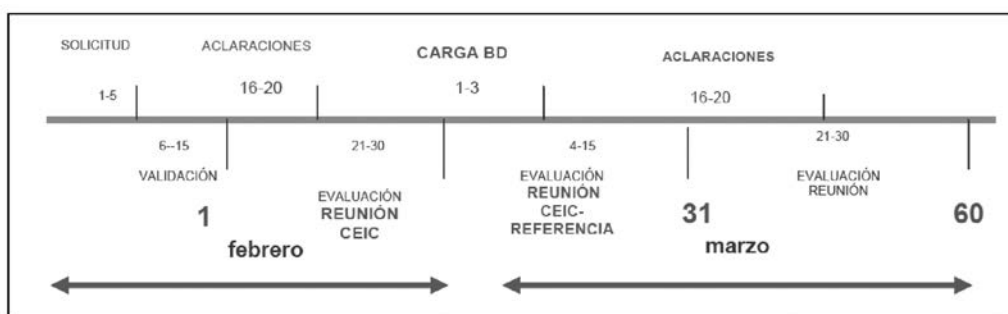
emisión del dictamen. Es decir, se produce una parada de reloj. Las respuestas del promotor se enviarán a todos los CEIC implicados.

6. Del resultado de evaluación por parte de los CEIC implicados, solo serán vinculantes para el CEIC de Referencia los aspectos locales. Sin embargo, podrá tener en cuenta otros y deberá emitir un dictamen motivado.
7. Los estudios de terapia génica, celular somática o con organismos modificados genéticamente dispondrá de un plazo de 90 días naturales, que podrán ser ampliados a otros 90 en el caso de solicitar la evaluación por un experto.
8. Los estudios de terapia celular xenogénica no están sujetos a plazos.

Hasta ahora, el procedimiento ha establecido que sea el promotor el que seleccione el Comité de Referencia, sin establecer criterios explícitos para ello. Así, un promotor puede seleccionar no sólo los investigadores y centros en los que se realizará el ensayo, sino también el comité que deberá juzgar o evaluar todos los aspectos metodológicos, éticos y legales. El resto de CEIC locales implicados pueden opinar sobre el protocolo pero su decisión sólo es vinculante en el caso de no ser aceptado por razones locales.

El sistema de comunicación establecido obliga a delimitar los días en los que se recibe la documentación, se valida, se evalúa (primera reunión del CEIC) y se emite una primera opinión (aprobación, aclaraciones, rechazo) que deberá transmitirse al promotor. Una vez el promotor contesta, la decisión final o dictamen será favorable o desfavorable (2ª reunión del CEIC de referencia) para cada comité, según éstos lo hayan comunicado al CEIC de referencia. (Ver figura 5).

Fig. 5.- Representación esquemática de la secuencia y plazos de la actividad de un CEIC



6. Composición, Funciones y Normas de Funcionamiento de los CEIC. Procedimientos Normalizados de Trabajo

La **composición** mínima debe ser multidisciplinar, incluyendo personas de profesiones sanitarias y no sanitarias (o de áreas no científicas) y de ambos sexos. En España, pero

no en otros países, la legislación vigente especifica en la composición mínima de los CEIC las profesiones sanitarias que deben estar representadas. Así, obliga a que entre los miembros del CEIC debe haber un/a médico/a especialista en Farmacología Clínica, un/a enfermero/a, un/a farmacéutico/a de hospital y otro de Atención Primaria⁷⁴, ⁷⁵ y uno o varios médicos/as con labor asistencial. Además, especifica que entre los miembros no sanitarios (2), al menos uno debe ser licenciado en Derecho.

En la Directiva Europea antes mencionada se especifica que al menos debe haber un miembro en el Comité que no esté vinculado con la institución. Este punto no contenido en la legislación nacional si que se halla recogido en algunas normas autonómicas como es el Decreto 39/1994 de la Comunidad de Madrid.

Quizás la explicación a lo anteriormente mencionado venga dada por el reparto de funciones que dichas profesiones sanitarias tienen en los centros sanitarios de nuestro país y por las tradicionales relaciones entre ellas. También tiene que ver, y en mi opinión de forma decisiva, el hecho de que los CEIC en España se enmarquen no en una legislación sobre investigación, ni siquiera sobre investigación biomédica sino en una forma muy específica de investigación clínica como son los ensayos clínicos con medicamentos. Es decir, deja fuera de las obligaciones de los CEIC la investigación en seres humanos que no implique el uso de medicamentos (pero tampoco incluye otros estudios con medicamentos de tipo observacional o de farmacoeconomía con diseño diferente del ensayo clínico). Otros estudios epidemiológicos, de terapias conductuales en psicopatología, estudios sobre muestras biológicas o sobre datos de salud, o de los denominados *outcome research* (resultados en salud), por citar algunos, no son habitualmente evaluados por los CEIC en nuestro país.

Es razonable que tanto en la composición como en las normas de funcionamiento se considere importante la presencia de un representante de la Comisión de investigación o del Comité de Ética para la Asistencia Sanitaria (si existieran en la institución) con el fin de que dichas personas sirvan de nexo entre los distintos Comités con funciones, sino compartidas, sí bastante afines.

En relación con las **funciones**, ya se ha comentado antes que, dado que los CEIC están enmarcados en las leyes relacionadas con los medicamentos, las funciones que se establecen como obligatorias tienen que ver con los ensayos clínicos con medicamentos, principalmente. Sin embargo, el cambio de nombre que supuso la nueva legislación tenía la intención de que su función incluyera, además de los medicamentos y los productos sanitarios, otros estudios que se realizaran en personas, aunque sin especificar cuales.

⁷⁴ Ley 29/2006, de Garantías y Uso Racional de los Medicamentos.

⁷⁵ Orden SCO 256/2007 de 5 de febrero, por la que se establecen los principios y las directrices detalladas de buena práctica clínica y los requisitos para autorizar la fabricación o importación de medicamentos en investigación de uso humano. BOE núm. 38, de 13 de febrero de 2007

En general los Comités (CEIC, IRB, LREC, IEC) pretenden mediante la evaluación del proyecto de investigación, asegurar que se respetan los principios éticos básicos y se garantiza el respeto a los Derechos Humanos, velando por la integridad física y psíquica de los posibles participantes.

Los **aspectos metodológicos** que evalúan los miembros de los CEIC incluyen: el diseño del estudio que se considera más apropiado para contestar a la hipótesis formulada, siempre en relación con el objetivo propuesto; la variable de respuesta más adecuada considerando sobre todo la relevancia clínica y la objetividad en la medición de la misma; el análisis estadístico previsto en función del tamaño de la muestra (número de personas a incluir en el estudio), características de las variables de respuesta (cuantitativa o cualitativa y su distribución en la población, por ejemplo). Otros aspectos metodológicos importantes son la asignación aleatoria y el enmascaramiento en los estudios experimentales (ensayos clínicos) o la representatividad de la población, tanto en los estudios experimentales como en los estudios observacionales.

De los **aspectos éticos** que mayor atención requieren por parte de los CEIC en nuestro medio destacan: la información que se proporciona a las personas a las que se les propone su participación en el proyecto de investigación, la utilización del placebo como comparador, la confidencialidad de los datos y la existencia, y condiciones, de la póliza de seguro para cubrir los posibles daños para las personas derivados de su participación en el ensayo clínico.

En cuanto a la información, se evalúa tanto la cantidad de la información que se debe proporcionar (al menos, los apartados básicos especificados en la legislación vigente -objetivos y características del estudio, riesgos e incomodidades previsibles, beneficios esperados, alternativas existentes, confidencialidad de los datos, etc.-) como la comprensibilidad de la misma. Es decir, la información mínima debe adaptarse al nivel de entendimiento de las personas a las que va dirigida.

Los miembros no sanitarios de los CEIC deben velar para que la información que se proporcione a los posibles participantes sea fácilmente comprendida y, sobre todo, sea veraz y completa de acuerdo a lo descrito en el protocolo.

Otro aspecto relevante y que genera gran discusión en las reuniones de los CEIC es el empleo de placebo como comparador. El placebo no es un tratamiento sino que es una sustancia que, en principio, no tiene actividad farmacológica y se utiliza para enmascarar el tratamiento activo que se está administrando a otro grupo de personas. Generalmente, ni el paciente ni el médico (estudios a “doble ciego”) conocen si un determinado paciente está tomando el fármaco en estudio o el placebo, para así valorar de forma más objetiva los resultados del tratamiento. Sin embargo, ante cualquier problema (por ejemplo un efecto adverso grave) se puede saber de forma inmediata si se ha administrado el fármaco o el placebo.

La confidencialidad de los datos personales, de salud, de los resultados del tratamiento y, sobre todo, la información genética obtenida a partir de muestras biológicas extraídas

a lo largo del estudio, es otro de los aspectos que está presente en todas las evaluaciones realizadas por los miembros de un CEIC.

Otra función, que incorpora como novedad la Directiva, es la obligatoriedad de evaluar los anuncios para el reclutamiento de pacientes. Este modo de reclutamiento mediante anuncios es bastante infrecuente en nuestro entorno, ya que a mayoría de los ensayos clínicos se realizan todavía en el ámbito hospitalario y en la sanidad pública (de cobertura casi universal), por lo que el reclutamiento de pacientes lo hace habitualmente el médico a partir de su consulta. Otras funciones, al menos de forma teórica, están ya reflejadas en la legislación española desde 1993.

En cuanto a las **normas de funcionamiento**, la legislación nacional tendrá que modificarse con la nueva directiva (aún no lo ha hecho, ya que las directrices de la AEMPS no tienen rango legal, en sensu estricto). Para empezar, los CEIC deberían ya tener elaborados unos **Procedimientos Normalizados de Trabajo** (PNT) o Reglamento Interno (los CEIC de la Comunidad de Madrid⁷⁶ tienen establecidos los procedimientos mínimos y comunes a todos los CEIC, que en general, se ajustan a lo especificado en la Directiva). Pero el punto más conflictivo, y aún sin resolver, es el procedimiento por el que se elige el CEIC de Referencia. Actualmente es el promotor de un ensayo quien decide el CEIC de referencia que evalúa su ensayo clínico multicéntrico, lo que debería contemplarse como un conflicto de intereses.

Los Comités deben emplear un **proceso deliberativo** para su toma de decisiones según la ética racional, con sus dos momentos: el de los principios y el de las consecuencias. Así, la valoración ética de un proyecto de investigación, y después de comprobar la corrección metodológica, requiere analizar en un primer momento el respeto a cada uno de los principios éticos básicos y, a continuación, las consecuencias para los sujetos y para la sociedad en caso de hacerse o no hacerse el estudio. Finalmente, si se hace alguna excepción a alguno de los principios es necesario justificarla mediante argumentos sólidos.

Los conflictos éticos deben valorarse de forma individualizada para cada proyecto de investigación, en cada uno de sus apartados, lo que -a su vez- exige conocer cual es la "evidencia científica", en base a revisiones sistemáticas. Algunos autores han propuesto que para que las revisiones sistemáticas sean completas y contribuir a reducir el sesgo de publicación, los citados comités condicionen su aprobación a la intención de publicar los resultados⁷⁷ y/o a la inclusión del ensayo en un registro de ensayos clínicos, que posteriormente pueda ser consultado⁷⁸

⁷⁶ Ver nota al pie 18.

⁷⁷ Pearn J. Publication: An Ethical Imperative. Br Med J 1995; 310: 1313-5. 23.

⁷⁸ Herxheimer A. Clinical Trials: Two neglected ethical issues. J Med Ethics 1993; 19: 212-8.

SITUACIÓN ACTUAL DE LOS CEIC EN ESPAÑA

En España, en relación con los CEIC, existen una serie de “problemas” que será preciso abordar para que puedan realizar de forma efectiva su función como garantes de los derechos e integridad de las personas que participan en los proyectos de investigación biomédica. Entre otros merecen destacarse los siguientes:

1. El **excesivo número de CEIC** que pueden evaluar ensayos clínicos (alrededor de 130), para el número de ensayos que anualmente se presentan para su autorización a la Agencia Española del Medicamento (alrededor de 600).
2. Los **diferentes criterios de acreditación** de las Comunidades Autónomas para con los CEIC en su territorio,
3. La **falta de homogeneidad en los criterios de evaluación** -quizás como consecuencia de la **falta de formación**, al menos de formación **estructurada**- de los miembros que constituyen los CEIC,
4. Los **escasos recursos** con los que cuentan los CEIC, tanto de personal administrativo como de medios materiales, para poder desarrollar su función de forma eficiente,
5. La **falta de reconocimiento por el trabajo realizado**, tanto por parte de los directivos de las instituciones como de los propios compañeros. No se puede ignorar que los miembros de los CEIC, cuando evalúan los proyectos de investigación, además de sus conocimientos y experiencia, dedican un tiempo extra para leer la abundante documentación que se presenta con cada proyecto, y en muchas ocasiones revisan de forma sistemática la bibliografía existente (no aportada por el promotor) antes de emitir el correspondiente informe. Además, no es raro que las reuniones de los CEIC se realicen por las tardes después de finalizar la jornada laboral.
6. Finalmente, pero no menos importante, los miembros de los CEIC se sienten frecuentemente **presionados por los promotores** de los ensayos clínicos (generalmente la industria farmacéutica) sobre todo para que emitan su informe con rapidez. Los **tiempos de evaluación y respuesta** por parte de los CEIC, que a veces parecen ser la única preocupación de los promotores, son casi siempre un fiel reflejo de la calidad (interés y presentación) del proyecto que se evalúa.
7. La **falta de coordinación a nivel nacional** hace que no se corrijan las posibles discrepancias en el funcionamiento de los CEIC, y que se produzcan evaluaciones “paradójicas” ante un mismo proyecto. Es obvio que un mismo proyecto puede ser evaluado de diferente forma por distintos CEIC ya que en la evaluación intervienen, además de los **aspectos metodológicos, éticos** y legales,

otros aspectos prácticos o de factibilidad durante su realización (posibilidad de reclutamiento de los pacientes, idoneidad del equipo investigador, medios técnicos disponibles, prioridades de la institución, etc.). Pero esas evaluaciones “paradójicas” se refieren a aquellas situaciones que no dependen de las características locales, sino generales del proyecto y que afectan a su validez interna y externa (posibilidad de generalización de los resultados). Por ejemplo, el diseño del estudio (controlado con asignación aleatoria), la variable principal de valoración para la evaluación de la respuesta (clínicamente relevante y lo más objetiva posible), los criterios de selección (inclusión y exclusión), el control o comparador elegido (fármaco activo o placebo), el tamaño de la muestra, etc.

7. Dictamen Único. Actividad de los CEIC

Inicialmente, e interpretando lo especificado en el Real Decreto 223/2004 de un modo positivo, se auguraba que la norma conseguiría: agilizar los trámites; homogeneizar la documentación y respetar los plazos; mejorar la evaluación por parte de los CEIC con criterios cada vez más próximos; facilitar una coordinación entre los CEIC de las diferentes Comunidades Autónomas por parte del Centro Coordinador de CEIC en el Ministerio de Sanidad –creado por el Real Decreto 223/2004-; y, en definitiva, mejorar el nivel de competitividad en la Unión Europea.

Sin embargo, el seguimiento y análisis realizado tanto por una parte de la Industria Farmacéutica, promotores el 80 % de los ensayos clínicos multicéntricos, y por los propios CEIC dan unos resultados muy diferentes de los esperados.

En la tabla 10 se recogen algunas opiniones de los laboratorios farmacéuticos (Encuesta realizada por AMIFE -Asociación de Médicos de la Industria Farmacéutica Española- en noviembre de 2004) y de los CEIC (encuesta realizada por el CEIC de Euskadi, en septiembre de 2005). En ambos casos el periodo al que se refieren es al primer año de funcionamiento del DU (o lo que es lo mismo, al primer año en vigor del Real Decreto 223/2004).

EVOLUCIÓN DE LA ACTIVIDAD DE LOS CEIC CON EL DICTAMEN ÚNICO

En los primeros 6 meses de funcionamiento del Dictamen Único, el número de protocolos de ensayos clínicos multicéntricos presentados a los CEIC para su evaluación fue de 250. El más del 75% de los casos incluían menos de 11 centros, y en más del 50% , 6 ó menos centros.

Tabla 10. Problemas surgidos tras un año de la entrada en vigor del Real Decreto 223/2004, detectados por encuestas a los implicados

Opiniones en la encuesta de AMIFE	Opiniones en la encuesta del CEIC-E
<p>ASPECTOS POSITIVOS:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Se establece un límite de tiempo para obtener respuesta del CEIC 2. Se conocen <i>a priori</i> de fechas del proceso 3. Se permite el envío de la documentación a la AEMPS, en paralelo a los CEIC. 4. Los plazos mejoran pero sólo en función de la agilidad de las Gerencias <p>ASPECTOS NEGATIVOS:</p> <p>Algunos CEIC de Referencia no asumen su función centralizadora</p> <ol style="list-style-type: none"> 2. Algunos CEIC locales no asumen su nueva función y siguen haciendo valoración metodológica y de diseño 3. Falta reconocimiento mutuo entre CEIC (no están acostumbrados) 4. Envíos simultáneos a los centros (restricción logística) 5. Dificultad de solicitud a la AEMPS en paralelo (resuelve negativamente hasta aprobación CEIC) 6. Incremento del tiempo de aprobación del primer CEIC 7. Incremento de obligaciones burocráticas 8. Problemas con periodos vacacionales 9. Hay que esperar Dictamen Único para añadir centros 10. Incertidumbre respecto al centro nacional coordinador de CEIC 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Actuaciones muy diferentes por parte de los CEIC en el procedimiento de obtención del DU 2. El informe negativo de un CEIC implicado impide la realización del EC en el propio centro (aunque no sea por motivos locales). 3. Se precisa unificar criterios de evaluación y establecer procedimientos comunes. 4. Es necesario modificar el calendario propuesto para ajustarnos a los plazos establecidos. 5. Se requiere mejorar la aplicación informativa que actualmente impide conocer la situación real en el procedimiento. 6. Desarrollar el RD 223/2004, en los campos en el no definidos.

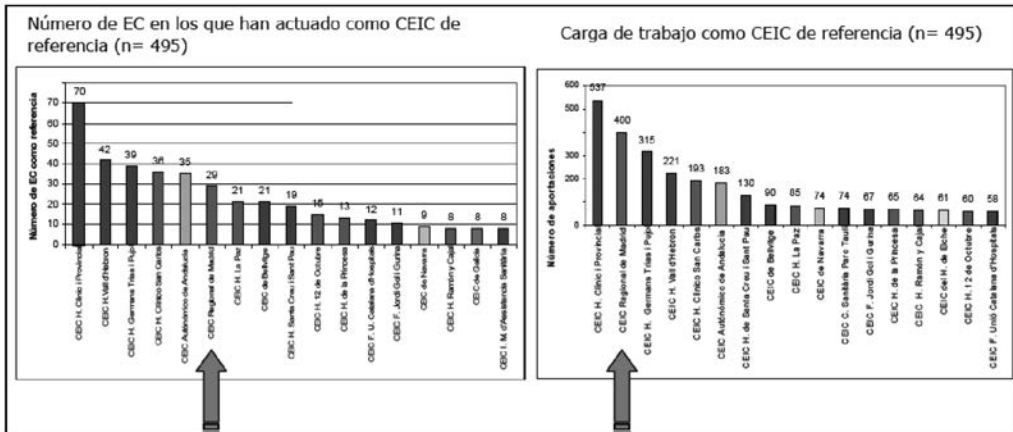
El CEIC que con más frecuencia fue CEIC de Referencia fue el del Hospital Clínico de Barcelona (41) y con un promedio de CEIC implicados en la evaluación de los protocolos de 5. Le seguían el CEIC del área 7-H. Clínico San Carlos de Madrid (20 protocolos y un promedio de 4.4 CEIC implicados); el H. Vall d'Hebron (19-3.8); el Comité Andaluz de Ensayos Clínicos (que actúa como ventanilla única para toda Andalucía, con 17 – 3.8); el

H. Germans Trias i Pujol (16 – 6.4) y el CEIC-R de la Comunidad de Madrid (14 veces de referencia con un promedio de 11 CEIC implicados).

En términos generales 15 CEIC de Referencia cubrían el 76 % de los ECM presentados y el promedio de CEIC implicados en general para estos estudios fue de 4.7. Si se consideran sólo los CEIC acreditados en la CM, de los 13 CEIC que han actuado en este primer semestre de Dictamen Único como CEIC de Referencia, el promedio de CEIC implicados es de 7.4.

Estos resultados fueron corroborados en un análisis posterior al año de vigencia del Dictamen Único (mayo de 2005), como se puede observar en la figura 6, y son muy similares a los más recientemente comunicados por la AEMPS (ver figura 7).

Fig. 6.- Datos primer año de vigencia Real Decreto 223/2004 - DU



Las previsiones de que los CEIC que emitieran el informe favorable con menos requerimientos y de forma más rápida serían los elegidos por los promotores para cumplir la opinión única por Estado Miembro en los estudios multicéntricos, se han cumplido totalmente. La saturación de algunos de estos CEIC, ha proporcionado a otros CEIC la actuación como CEIC de referencia, como se desprende de los datos que periódicamente envía a los CEIC la AEMPS.

Algunas Comunidades Autónomas han optado por constituir Comités de ámbito regional (Andalucía, Aragón, Baleares, Euskadi, y las uni-provinciales de Asturias, Cantabria y La Rioja) como respuesta al dictamen único. Otras como Madrid, Galicia y Navarra, ya disponían de CEIC regional previamente.

Figura 7a.- Dictamen Único - CEIC DE REFERENCIA e IMPLICADOS

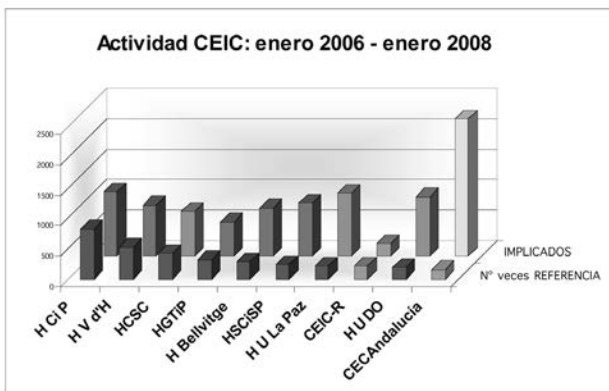


Figura 7b.- Dictamen Único - PROTOCOLOS

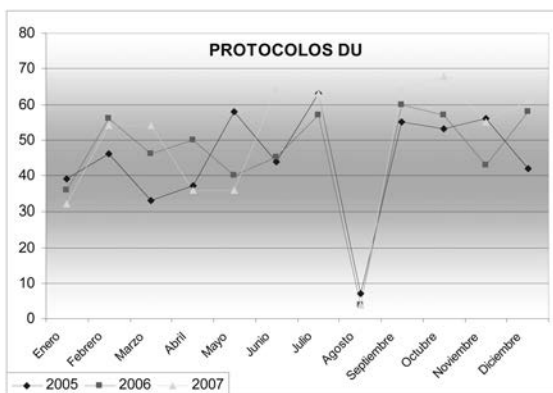
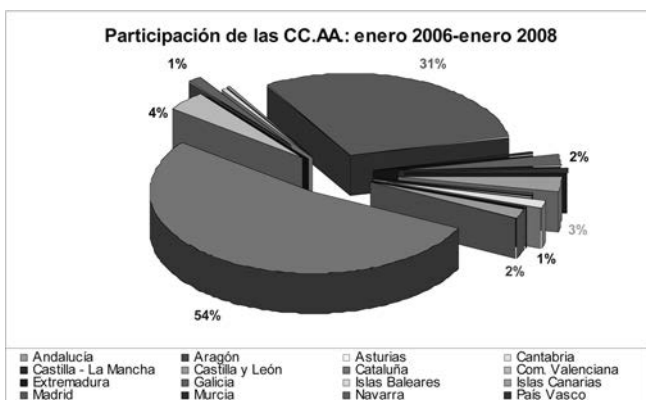


Figura 7c. Dictamen Único - comunidades autónomas



Fuente: CC-CEIC. DGF y PS

En cualquier caso, parece razonable establecer una coordinación de todos los CEIC existentes que podría hacerse a distintos niveles. Así por ejemplo, la acreditación de los CEIC debería estar basada en criterios comunes a seguir por todas las Comunidades Autónomas. La experiencia de la Comunidad de Madrid⁷⁹ mediante inspecciones previas a la acreditación y para su renovación podría ser un ejemplo a seguir. Además, no sólo a nivel de la Comunidad Autónoma, sino a nivel nacional se deberían coordinar o establecer criterios comunes (al igual que en el resto de actividades de formación continuada) para que los miembros de los CEIC tuvieran acceso a programas de formación y actualización en metodología, en ética de la investigación y también en cuanto a la legislación aplicable. Esto último podría complementarse con reuniones periódicas (anuales o bianuales) en las que se debatieran problemas prácticos o temas de interés para los CEIC, y con publicaciones especializadas para los miembros de los CEIC en las que se pongan en común experiencias o comenten problemas surgidos en la evaluación de casos concretos.

8. Tareas pendientes e iniciativas de mejora

Considerando la trayectoria seguida y los resultados que se van viendo, es preciso que todos, aunque cada uno en lo que le compete y / o afecta, reflexione sobre las tareas pendientes para poder proponer soluciones, o al menos, algunas mejoras.

Centro coordinador de CEIC – [Ministerio de Sanidad y Consumo]

Varios agentes han identificado que algunos aspectos no han sido incluidos en la normativa (ni en los procedimientos o instrucciones elaborados por la AEMPS) y deberían ser considerados. Por ejemplo, cuando un CEIC de Referencia emite un Dictamen desfavorable ¿tiene el promotor la posibilidad de recurrir su decisión?, ¿Dónde? ¿En qué circunstancias? ¿Qué pasa con el Centro Coordinador de CEIC?

La experiencia del Reino Unido, sería un ejemplo a seguir en la coordinación de los *Research Ethics Comité -REC-*, como puede entenderse si se visita la web del actualmente denominado *National Research Ethics Service*⁸⁰ (antes *Central Office for Research Ethics Comités -COREC-*) que contiene también una sección dirigida a los pacientes *Nacional Patient Safety Agency*.

Aunque sus principios no fueron fáciles: inicialmente se propuso la creación de un órgano consultivo de ámbito nacional para coordinar los distintos comités locales, realizar programas de entrenamiento y de actualización periódicos; en marzo de 2004 se anunció un nuevo modelo de solicitud de la Oficina Central para los Comités Éticos de Investigación, pero no tardaron en sur-

⁷⁹ Ver notas al pie 18,19 y 20.

⁸⁰ National Research Ethics Service (antes Central Office for Research Ethics Committees). <http://www.nres.npsa.nhs.uk> (vista en abril de 2008).

gir críticas al mismo acusándolo de excesivamente burocrático y complejo⁸¹. Según los autores de la cita anterior, tras haber sometido un ensayo clínico a todo el proceso mediante la nueva propuesta, la conclusión es: “tanto el COREC como la Directiva Europea dicen que apoyan la investigación, pero sus formularios de ética sirven más para obstaculizar la investigación que para proteger a los pacientes. Los actuales requisitos del COREC sumado al nivel de regulación, ha incrementado la dificultad para que los clínicos prácticos realicen investigación clínica a pequeña escala. Se necesita urgentemente tomar medidas para reducir la burocracia que ha hecho que se pierda el objetivo del paciente, avanzar en el conocimiento y mejorar los cuidados médicos”.

El Centro Coordinador de CEIC en España, se puede decir que no ha interferido negativamente en la labor ni de los CEIC ni de los investigadores. En realidad no ha funcionado como centro coordinador ya que -exceptuando algunas actividades formativas dirigidas a los miembros de los CEIC y/o investigadores, y la propuesta de algunos modelos para los promotores (i.e. solicitud), CEIC (i.e. dictamen) e investigadores (i.e. compromiso)- no se puede afirmar que ha ejercido dicha labor de coordinación. Esta, en ocasiones ha sido asumida por algunas Fundaciones con un ámbito regional⁸² o nacional⁸³. En el anexo 1 se presentan las conclusiones de la I Jornada de los CEIC de la Comunidad de Madrid organizada el CEIC del área 1- Hospital General Universitario Gregorio Marañón y la Fundación para la Investigación Biomédica del Hospital Gregorio Marañón: *Los CEIC de la Comunidad de Madrid en el procedimiento de Dictamen Único. Un año de aprendizaje*. En este documento se ponen de manifiesto las deficiencias en el funcionamiento y se apuntan algunas posibles actuaciones para mejorar el procedimiento, a las que se ha hecho referencia más arriba.

Comunidades autónomas

Las comunidades autónomas deberían actualizar sus normas, para adaptarlas a este ya no tan nuevo procedimiento e intentar coordinarse, entre sí y con el Ministerio de Sanidad y Consumo, para evitar que las competencias de unos y otros sean impedimentos para el correcto funcionamiento de los CEIC, por otro lado garantes de que la investigación propuesta en el protocolo cumple los principios éticos básicos y los criterios metodológicos y requisitos legales adecuados.

Procedimientos normalizados de trabajo de los CEIC

Aspectos más concretos como establecer Procedimientos Normalizados de Trabajo (PNT) comunes para todos los CEIC, modelos de documentos e informes, etc. ayudarían al

⁸¹ Wald DS. Bureaucracy of ethics applications. Br Med J 2004; 329: 282-5.

⁸² Oficina Técnica del CEIC-A1- Fundación para la Investigación Biomédica Hospital Gregorio Marañón - Madrid

⁸³ Fundación AstraZeneca. Reuniones Nacionales de CEIC (2007), <http://www.astrazeneca.es/fundacion-AZ/> (vista en abril 2008)

objetivo final del Dictamen Único. Algunos CEIC han revisado sus procedimientos y los han actualizado para adaptarse en su funcionamiento a las obligaciones y modo de trabajo común que exige el Dictamen Único. Así han considerado, por ejemplo, los casos y el procedimiento a seguir para una revisión abreviada por un “subcomité” del CEIC, que permite una evaluación ágil de aquellas circunstancias que han considerado, bien de riesgo menor que el mínimo para los sujetos de investigación o por ser trámites principalmente burocráticos. El CEIC del área 1- ubicado en el HGU Gregorio Marañón de Madrid⁸⁴, es un ejemplo.

También la Comunidad de Madrid, mediante grupos de trabajo constituidos por miembros de diferentes CEIC acreditados en la CM⁸⁵ han elaborado diferentes propuestas de procedimientos (para la evaluación de proyectos de investigación, para la toma de decisiones, para el seguimiento de los EC) que ya han implantado algunos CEIC.

Base de datos común informatizada para la gestión de la información

Algunas iniciativas de mejora como la aplicación informática GIDEC^{86,87} (**G**estión **I**nformatizada **D**e **E**nsayo y **C**omités) que intenta garantizar que todos los procesos administrativos y legales en relación con los EC (evaluación, archivo, informes y cumplimiento de todas las normas BPC) y el funcionamiento de los CEIC (composición, convocatorias, actas, informes y seguimiento) se realicen con la mayor garantía de calidad, y que si existen fallos se puedan detectar y proponer actuaciones de mejora continua.

La aplicación está diseñada para introducir la información de forma lógica y secuencial, por lo tanto no permite que, sin haber realizado la validación de la solicitud, cargar la evaluación de un proyecto; o modificar un protocolo sin que previamente se haya emitido dictamen sobre él –por citar dos ejemplos.

Formación de los miembros de los CEIC

La formación de los miembros de los CEIC es muy diversa, como su calificación y experiencia. Cuando se incorporan nuevos miembros a los CEIC, es frecuente que en las primeras reuniones, sobre todo si la incorporación de nuevos miembros es numerosa,

⁸⁴ Galende Domínguez I (coordinadora-Oficina Técnica CEIC-A1). Procedimientos Normalizados de Trabajo. CEIC-A1 FIBHGM. M-37423-2005

⁸⁵ PNT-11 para la evaluación de EE.CC., y otros proyectos de investigación; PNT-12 para la toma de decisiones; PNT de seguimiento. DGF y PS. Consejería de Sanidad y Consumo. Comunidad de Madrid. No publicados

⁸⁶ Pérez A. Cantero M y Galende I. GIDEC, gestión informatizada de ensayos y comités. Comunicación Oral. Inforsalud 2006 Madrid 28, 29 y 30 de marzo.

⁸⁷ <http://www.gidec.org>. Se puede “bajar” de forma gratuita la aplicación GIDEC de la web.

que se evidencie esta situación, realizándose la formación de los nuevos miembros habitualmente a través del trabajo diario dentro de sus CEIC.

Hasta hace, relativamente poco tiempo, la oferta de cursos de formación específica para los miembros de los CEIC era testimonial. En la actualidad hay varias iniciativas en marcha, generalmente por parte de instituciones públicas. Una formación reglada, acreditada, y ajustada a las necesidades de cada CEIC, posibilitará una evaluación más homogénea y de mayor calidad, y por tanto ejercerá una mayor protección sobre los sujetos de investigación.

Conflictos de intereses en los CEIC

Los conflictos de intereses que pueden afectar a los CEIC pueden aparecer en dos niveles distintos: en su conjunto como CEIC con la institución que los acredita o a la que asesoran, y los posibles conflictos de sus miembros en sus relaciones profesionales y personales.

Recientemente la prestigiosa revista *New England Journal of Medicine* ha publicado un editorial⁸⁸ al respecto. Aunque en el artículo⁸⁹ publicado en el mismo número de la revista se indica que muchos IRB tienen establecida la obligatoriedad de declarar los posibles conflictos de intereses de sus miembros (ej. si han colaborado con la industria que presenta un proyecto o con su competidor) la mayoría de las personas que respondieron a la encuesta desconocen si el IRB al que pertenecen tiene establecida esa política de transparencia.

Desde un punto de vista ético, es preciso alentar a desvelar las relaciones que los miembros de los CEIC tienen con los promotores de los estudios, generalmente la industria farmacéutica, para así poder identificar los conflictos de intereses y establecer mecanismos que puedan evitarlos. Pueden ser útil conocer los resultados publicados recientemente respecto a las relaciones que los miembros de los IRB identificaron como posibles generadoras de conflictos de intereses en la citada encuesta⁴⁴.

En uno de los últimos números del boletín *IRB: Ethics & Human Research*⁹⁰ se presentan algunas propuestas de abordar el tema, para que los IRB-CEIC puedan identificar los posibles conflictos de intereses

Otros posibles conflictos de intereses pueden afectar a los pacientes voluntarios que participan en los estudios, a la industria farmacéutica y a las agencias o autoridades sanitarias que deben garantizar el bienestar de los sujetos participantes.

⁸⁸ Elizabeth G. Nabel, M.D. Conflict of Interest — or Conflict of Priorities?. *NEJM* 2006. 355:22-24.

⁸⁹ Campbell EG, Weissman JS, Vogeli C, et al. Financial relationships between institutional review board members and industry. *N Engl J Med* 2006;355:2321-9.

⁹⁰ Kevin P. Weinfurt, Jennifer S. Allsbrook, Joëlle Y. Friedman, Michaela A. Dinan, Mark A. Hall, Kevin A. Schulman, and Jeremy Sugarman, "Developing Model Language for Disclosing Financial Interests to Potential Clinical Research Participants," *IRB: Ethics & Human Research* 29, no. 1 (2007): 1-5.

9. Comités de Ética en Investigación y Ley de Investigación Biomédica

La recientemente publicada Ley de Investigación Biomédica⁹¹ (LIB) ha venido a cubrir un espacio vacío con relación a la valoración ética de los proyectos de investigación en personas, diferentes de los ensayos clínicos con medicamentos. Si bien es una ley necesaria, ha habido algunos aspectos que no han sido incorporados en ella, y que siendo investigación que afecta o puede afectar de forma importante a los sujetos de investigación, deberían haber sido regulados. Este es el caso de los estudios epidemiológicos -sobre todo a partir de datos recogidos en historias clínicas o en bases de datos informatizadas.

Es obvio que para los estudios de seguimiento prospectivo, es obligado y generalmente factible solicitar el consentimiento informado previo a la inclusión en el estudio. Pero cuando es preciso acceder a los datos recogidos con anterioridad para analizarlos de forma conjunta, no es fácil poder llegar a las personas titulares de la información para solicitarles su consentimiento. Estos casos, quedarían al mejor juicio -dictamen- de los CEI, si se hubiera especificado tal circunstancia en la norma (LIB). Sin embargo, no ha sido así.

Por otro lado, la incorporación de los Comités de Ética de la Investigación en la citada norma viene a cumplir con uno de los aspectos más necesario: la valoración de todo tipo de proyectos de investigación, incluso la posibilidad de que los centros que realizan investigación biomédica -básica o no clínica- deban contar con un CEI. Sin embargo, la existencia de la disposición adicional tercera según la cual, los CEIC “*dejarán de existir a partir del momento en que se constituyan los Comités de Ética de la Investigación*” ha complicado notablemente algo inicialmente sencillo.

La situación es como sigue: los ensayos clínicos con medicamentos están fuera de esta norma (no le es aplicable); los CEIC están regulados por la misma norma que los EC con medicamentos; y la disposición de la LIB dice que los CEIC desaparecerán cuando estén acreditados los CEI. Esto nos obliga a hacer algunas reflexiones: ¿es necesario que los CEIC dejen de existir?, ¿pueden dejar de existir, teniendo en cuenta que son el pilar sobre el que asienta el Dictamen Único, a nivel europeo?, ¿deberían coexistir?, o incluso que ¿podría un mismo Comité incorporar las funciones de ambos -CEIC y CEI- en un mismo ámbito (centro u otros)?

Considerando la lenta evolución que ha habido de los Comités de Ensayos Clínicos a Comités de Ética en Investigación Clínica, desde agosto de 1994 hasta ahora, parece razonable pensar que las cosas no van a cambiar de forma drástica por la entrada en vigor de la Ley de Investigación Biomédica.

El cómo se cumpla la disposición adicional tercera, en cuanto a la desaparición de los CEIC y su sustitución por los nuevos CEI, dependerá mucho de cómo se considere -en cada Comunidad Autónoma- el desarrollo de sus competencias.

⁹¹ Ley 14/2007, de 3 de julio de 2007, de Investigación Biomédica. BOE nº 159, 4-7-2007

La tarea no es fácil, como no lo fue la puesta en marcha de los CEIC en 1993, ni la aplicación del Dictamen único en 2004. En el caso de los CEIC el marco legal a nivel nacional era mucho más explícito ya que el Real Decreto 561/1993 establecía criterios comunes y plazos para que las CC. AA. acreditaran a los entonces nuevos CEIC. Sin embargo, actualmente y después de 1 año en vigor, la Ley de Investigación Biomédica no ha sido desarrollada mediante un Reglamento más explícito y por tanto no existen procedimientos con criterios comunes ni se han establecido plazos para su desarrollo y/o cumplimiento.

¿Qué deberían ser los CEI?

Para poder garantizar públicamente que los proyectos de investigación en los que participan seres humanos cumplen con los principios éticos y se respetan los Derechos humanos deberían:

1. Incluir entre sus funciones la **evaluación de cualquier proyecto de investigación en el que participen seres humanos**, independientemente de que se trate de estudios experimentales u observacionales, con medicamentos o sin ellos, estudios epidemiológicos o sobre muestras biológicas, datos de salud, etc. Los aspectos metodológicos, éticos y legales a considerar pueden ser ligeramente diferentes, pero en todos los casos es necesario asegurar, de forma independiente del equipo investigador, que cualquier proyecto de investigación cumple los criterios necesarios para que “a priori” se considere adecuado, no se someta a las personas a riesgos graves o no justificados y las personas den su consentimiento para participar.
2. Establecer, y participar en, programas de **formación continuada obligatoria** para todos sus miembros y para los investigadores, en aspectos metodológicos, éticos y legales sobre investigación biomédica.
3. Contar con los **medios adecuados** para facilitar la labor de evaluación de sus miembros (material bibliográfico, acceso a fuentes de información, etc.) además de otros medios materiales como espacio físico para la lectura y evaluación de los proyectos y el archivo de la documentación e informes, accesible pero preservando su carácter confidencial.
4. Establecer criterios claros y **procedimientos normalizados de trabajo** aceptados por todos los miembros del CEI para el correcto funcionamiento del mismo.
5. Contar con el **reconocimiento institucional**, por ejemplo, mediante el incentivo a sus miembros -si es posible también económicamente⁹²- facilitando su disponibilidad para asistir a las reuniones, su acceso a la formación continuada, reconocimiento público de su importante función, etc.

⁹² Orden de 5 de diciembre, del Consejero de Hacienda. BOCM nº 295. 12 diciembre de 2001.

6. Es importante, también, el **reconocimiento social** de la función de los miembros de los CEI por cuanto que los proyectos de investigación que no consideren adecuados no llegan a ser propuestos a las personas, evitando así que se realicen estudios de elevado riesgo o que, en cualquier caso, supongan riesgos innecesarios. Sin embargo, el funcionamiento actual de muchos CEIC debe ser mejorado y ello implica no sólo a los CEIC sino también a las administraciones sanitarias y a las instituciones en las que se ubican.

Los Comités de Ética en Investigación deben ser los guardianes de la buena práctica en investigación. Pero ello no exime a cada médico de la responsabilidad personal de practicar la medicina según el estado de la ciencia y de los más altos estándares de la ética médica, y únicamente presentar un proyecto de investigación cuando crea que los cumple.

M. Turner-Warwick

Anexo 1



FUNDACIÓN PARA LA INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA
DEL HOSPITAL GREGORIO MARAÑÓN



CONCLUSIONES

PRIMERA JORNADA DE LOS CEIC DE LA COMUNIDAD DE MADRID:
"Los CEIC de la Comunidad de Madrid en el procedimiento de Dictamen Único. Un año de aprendizaje"

El pasado día 2 de junio se celebró, en el Salón de Actos del Hospital Materno-Infantil del HGU Gregorio Marañón, la primera jornada de CEIC de la CM a la que fueron convocados todos los miembros de los CEIC acreditados en la Comunidad de Madrid. A la reunión, organizada conjuntamente por la Fundación de Investigación Biomédica del Hospital Gregorio Marañón y la Fundación AstraZeneca, asistieron más de 60 personas.

Teniendo en cuenta que, según la legislación vigente, los Comités de Ética en Investigación Clínica son organismos independientes cuya función es velar por la protección de los derechos, seguridad y bienestar de los sujetos que participan en un ensayo y de ofrecer garantía pública al respecto, los asistentes a dicha jornada consideran que:

1ª.- La legislación aplicable a la investigación clínica está excesivamente dirigida a los ensayos clínicos con medicamentos, y no hace referencia –como en otros países de nuestro entorno- a la función de los CEIC en la revisión de otros proyectos de investigación en los que participan personas. Sin embargo, normas de ámbito más general como la *Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal (LOPD)* y la *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*, pueden ser restrictivas para la realización de estudios, principalmente, de carácter epidemiológico. Se considera necesario que la investigación biomédica sea regulada en su conjunto y se defina claramente el papel de los CEIC al respecto.

2ª.- Sería deseable que –puesto que el Dictamen debe ser único por Estado Miembro- todos los CEIC acreditados por las autoridades competentes, tuvieran unos procedimientos comunes a nivel nacional, además de exigir a sus miembros una formación mínima y continuada (en aspectos metodológicos, éticos y legales de la investigación en seres humanos) para poder mejorar la concordancia en la evaluación de los proyectos de investigación.

3ª Las Autoridades Sanitarias también tienen que asumir las responsabilidades que la Directiva 2001/20/CE les encomienda respecto a los CEIC, y poner ya en funcionamiento el Centro Coordinador de CEIC, con la independencia necesaria para ejercer las funciones que le fueron asignadas en el Real Decreto 223/2004.



FUNDACIÓN PARA LA INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA
DEL HOSPITAL GREGORIO MARAÑÓN



4ª.- El procedimiento actual de dictamen por el CEIC de Referencia es más de consenso entre los distintos CEIC implicados en la evaluación de un ensayo clínico multicéntrico, que de reconocimiento mutuo de la decisión, lo que no parece ser coherente con el mandato de la Directiva.

5ª.- A este respecto, y para propiciar la emisión del Dictamen único, los CEIC de la Comunidad de Madrid proponen que:

1. Se tengan siempre en cuenta las opiniones de los CEIC implicados en la evaluación inicial del ensayo,
2. Se incluyan, en la solicitud de aclaraciones al promotor, aquellas que sean coherentes con la evaluación propia del CEIC que actúa como referente,
3. Se remitan directamente al promotor las consideraciones locales
4. Se emita el dictamen definitivo -una vez recibidas y valoradas las respuestas del promotor- sin esperar los comentarios de los CEIC implicados sobre las respuestas del promotor a las aclaraciones.

6ª.- Tras analizar el funcionamiento y el cumplimiento de los plazos establecidos según el calendario acordado a nivel nacional, los CEIC de la CM han detectado que en la mayoría de las ocasiones no se están cumpliendo los 60 días establecidos en la legislación vigente, por lo que proponen que:

1. Se modifique el calendario, reduciendo el tiempo de validación de la documentación,
2. Se evalúe la respuesta a las aclaraciones solicitadas sólo por el CEIC de referencia según su calendario de reuniones,
3. Se inicie la tramitación de los contratos de forma paralela a la evaluación del ensayo.

7ª.- La aplicación SIC-CEIC, que en este primer año ha permitido "conocerse" a los CEIC mediante las aportaciones que cada uno hace en la valoración de un mismo ensayo, adolece de una serie de dificultades entre las que destacan:

1. El entorno para la carga y visualización de la información es bastante mejorable, y no previene errores en la carga de datos
2. Requiere dar de alta de nuevo un protocolo cuando se produce una modificación
3. La ampliación de un nuevo centro (CEIC) es dada de alta por el CEIC de referencia como *modificación*, lo que no permite al nuevo CEIC acceder a las evaluaciones previas por el resto de CEIC implicados, ni conocer la situación administrativa del ensayo (pendiente de aclaraciones, aprobado u otras).
4. No permite ni consultas ni análisis de la actividad del propio CEIC, por lo que obliga a mantener otra base de datos, con la duplicidad de carga



FUNDACIÓN PARA LA INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA
DEL HOSPITAL GREGORIO MARAÑÓN



8ª.- Sería deseable un nuevo entorno informático que resuelva los problemas detectados en la aplicación actual y que permitiera el análisis individualizado para cada CEIC, por Comunidad Autónoma y a nivel nacional, con diferentes grados de accesibilidad pactada.

9ª.- La legislación nacional debe ser escrupulosamente respetada por todos los implicados, y especialmente por los CEIC y por las autoridades sanitarias, y no ser reinterpretada continuamente y de forma intuitiva por ninguno de los agentes implicados. Para ello, sería conveniente que se desarrollaran cuanto antes los reglamentos o disposiciones pertinentes por las autoridades competentes, haciendo partícipes a los CEIC en los procesos de discusión y toma de decisiones que les afecten.

10ª.- Es necesario un mayor apoyo a la investigación clínica (especialmente la independiente) y a los CEIC por parte de las Administraciones Sanitarias competentes: Consejerías de Sanidad de las diferentes Comunidades Autónomas y de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios -de la que ha pasado a depender el Centro Coordinador de CEIC- .

Madrid, 2 de junio de 2005



Fundación AstraZeneca

