



Congreso
ANCEI

Zaragoza, 8 de junio de 2015

Libro de **PONENCIAS** y **COMUNICACIONES**



Asociación Nacional de
Comités de Ética de la Investigación



Congreso
ANCEI

Zaragoza, 8 de junio de 2015

Libro de **PONENCIAS** y **COMUNICACIONES**

Edición coordinada por Inés Galende Domínguez



Asociación Nacional de
Comités de Ética de la Investigación

Cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación de esta obra solo puede ser realizada con la autorización de sus titulares, salvo excepción prevista por la ley. Diríjase a CEDRO (Centro Español de Derechos Reprográficos, www.cedro.org) si necesita fotocopiar o escanear algún fragmento de esta obra.

© 2015 ANCEI y sus autores

Edita: ERGON. C/ Arboleda, 1. 28221 Majadahonda (Madrid)

ISBN: 978-84-16270-49-1

Depósito legal: M-19026-2015



Presentación

De nuevo, es para mí motivo de satisfacción y orgullo, escribir un breve preámbulo al libro de *Ponencias y Comunicaciones* del 2º Congreso de la Asociación Nacional de Comités de Ética de la Investigación.

En esta edición, desde la Junta Directiva de ANCEI, hemos querido abordar algunos temas que preocupan a los CEI, ante lo que parece será la próxima regulación de los ensayos clínicos con medicamentos y la organización de los CEI, en sendos Real Decreto, actualmente en diferente estado de tramitación administrativa.

Nuestra aproximación a las futuras normas ha sido desde el punto de vista ético (si se quiere, más teórico), pero sin olvidar los aspectos legales.

Así, en la primera mesa, las ponencias versan sobre la valoración del riesgo al que se exponen los pacientes en investigación clínica: cómo se cuantifica, cómo se percibe, qué significa riesgo mínimo, cuánto riesgo es asumible –y en qué medida– por los participantes en un proyecto de investigación, cuál es el papel del CEI –en función del grado de riesgo, población en estudio, y otras características–, qué riesgos deben estar cubiertos por un seguro, qué establece la legislación al respecto, cuál es el papel de los Servicios de Salud en los estudios de “bajo riesgo”, etc. Los ponentes, de reconocido prestigio, abordan estos y otros aspectos desde diferentes ópticas, y con propuestas muy interesantes para facilitar la difícil tarea que tienen los CEI al respecto.

En la segunda mesa, los participantes nos aportan algunas ideas respecto al papel que deben jugar los pacientes en los CEI: si deben representar a asociaciones de pacientes, a organizaciones de consumidores y usuarios u otras, si es bueno que sean o no pacientes de la misma institución que el CEI, qué tareas deben desarrollar en la evaluación de los ensayos clínicos y proyectos de investigación, como se “aprecia” su participación por el CEI y por los Servicios de Atención al Paciente, etc. La experiencia de los ponentes, es de gran valor para establecer un debate abierto en el seno de ANCEI, que sin duda ayudará a definir –al menos de forma aproximada– cuál debe ser el rol de esta nueva incorporación a la composición legalmente establecida de los CEI.

En la Conferencia Magistral del Congreso, cuyo ponente es un reconocido experto que ha validado al español los cuestionarios más frecuentemente utilizados en la valoración de la capacidad, se expone cómo y cuándo se debe evaluar la capacidad mental para otorgar el consentimiento informado en investigación clínica, y se presentan algunas herramientas que pueden ser de utilidad para los investigadores y para los CEI, que –cuando consideren procedente– podrían solicitar que se utilizaran para evaluar la capacidad de los participantes en determinados estudios, o grupos de pacientes a incluir en un estudio.

Como en el primer Congreso de ANCEI, hemos reservado un tiempo para las comunicaciones libres, que nos permite conocer y difundir las actividades realizadas por los CEI. En este segundo Congreso, los temas que se han presentado incluyen aspectos como: el grado de comprensión que tienen los participantes (pacientes y voluntarios sanos) de lo que es la investigación clínica, y los términos relacionados; aproximaciones y medios para realizar el seguimiento de los estudios evaluados por el CEI; factores asociados al reclutamiento de pacientes por parte de los investigadores (número de estudios que realiza el investigador, grupo de fármacos a evaluar, incentivos, etc.) y características de los estudios en pediatría, entre otros.

Finalmente, y como novedad, se presentarán los documentos elaborados en los Grupos de Trabajo constituidos en el seno de la Asociación, sobre algunos de los temas que se acordaron en la Asamblea General del primer Congreso: Propuestas Legislativas, Eficiencia de los PNT, Memorias de Actividad y Necesidades Formativas. Los textos inicialmente consensuados en los Grupos, quedan abiertos a la revisión e incorporación de sugerencias tanto de los asociados como de otras personas que deseen colaborar. Desde la Junta Directiva queremos agradecer el esfuerzo y dedicación de todos los participantes en esta iniciativa, que esperamos tenga continuidad y sea un ejemplo para nuevas incorporaciones.

Nuestro agradecimiento también para los ponentes, miembros de los comités organizador y científico, instituciones y para todos los que, de una u otra forma, han contribuido al éxito de este 2º Congreso ANCEI.

Y, una vez más, nuestro reconocimiento para todas las personas que –día a día– en los CEIC y CEI, trabajan para mejorar la calidad de la investigación biomédica, asegurando que se cumplen los principios éticos básicos y se respetan los Derechos Humanos.

Muchas gracias a todos.

Inés Galende
Presidenta de ANCEI



Congreso ANCEI

Zaragoza, 8 de junio de 2015

09:00-09:30

Inauguración

09:30-10:45

Mesa

“Valoración del riesgo al que se exponen los pacientes en investigación clínica”

Moderadora: Coloma Moreno Quiroga

- **Valoración del riesgo individual**
Francisco de Abajo Iglesias. *CEIC Hospital Universitario Príncipe de Asturias. CEI Universidad de Alcalá de Henares.*
- **Percepción del riesgo**
Carlos Aibar Remón. *CEIC de Aragón.*
- **Aseguramiento**
Eduardo Asensi Pallarés. *CEIC Hospital Infantil Niño Jesús. Madrid.*

10:45-11:15

Pausa Café

11:15-12:30

Mesa

“Participación de los pacientes en los CEI”

Moderadora: Iciar Alfonso Farnós

- **Consideraciones por parte del CEI**
Pablo Hernando Robles. *CEIC Parc Tauli. Sabadell.*
- **Qué piensa un paciente miembro de un CEI**
Eva Garrido García. *CEIC Hospital Universitario La Paz. Madrid.*
- **¿Tienen algún papel los servicios de atención al paciente?**
María Jesús Blecua Lis. *CEIC de Aragón.*

12:30-13:45

Comunicaciones libres

Moderadora: Emma Fernández De Uzquiano

13:45-14:45

Pausa-Comida ligera

14:45-16:00

Grupos de trabajo

Moderadora: M^a Concepción Martín Arribas

- **Propuestas legislativas**
Emilia Romero de San Pío. CEIC de Asturias.
- **Eficiencia y procedimientos normalizados de trabajo**
María González Hinjos. CEIC de Aragón.
- **Memoria de actividades**
Santos Puerta Cruz. CEIC Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.
- **Actividades formativas**
María Rodríguez Velasco. CEIC de Euskadi.

16:00-17:00

Conferencia Magistral:

“La evaluación de la capacidad mental para otorgar el consentimiento informado en investigación clínica”

Tirso Ventura. CEA Hospital Miguel Servet. Zaragoza.

17:00-18:30

Asamblea general de socios - ANCEI

PONENTES:

- **FRANCISCO DE ABAJO IGLESIAS.** *Médico especialista en Farmacología Clínica. CEIC Hospital Universitario Príncipe de Asturias. CEI Universidad de Alcalá de Henares*
- **CARLOS AIBAR REMÓN.** *Médico especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública. CEIC de Aragón.*
- **ICIAR ALFONSO FARNÓS.** *Médico especialista en Farmacología Clínica. CEIC de Euskadi.*
- **EDUARDO ASENSI PALLARÉS.** *Abogado. CEIC Hospital Infantil del Niño Jesús. Madrid.*
- **MARÍA JESÚS BLECUA LIS.** *Diplomada Universitaria en Enfermería. CEIC de Aragón.*
- **EMMA FERNÁNDEZ DE UZQUIANO.** *Farmacéutica. CEIC Hospital Universitario La Paz. Madrid.*
- **EVA GARRIDO GARCÍA.** *No sanitario (Paciente). CEIC Hospital Universitario La Paz. Madrid.*
- **MARÍA GONZÁLEZ HINJOS.** *Farmacéutica. CEIC de Aragón.*
- **PABLO HERNANDO ROBLES.** *Psicólogo Clínico. Comité de Ética Asistencial. Corporación Sanitaria Parc Taulí. Sabadell.*
- **M^a CONCEPCIÓN MARTÍN ARRIBAS.** *Enfermera. Comité de Ética y Bienestar Animal. Instituto de Salud Carlos III. Madrid.*
- **COLOMA MORENO QUIROGA.** *Médico especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública. CEIC Corporación Sanitaria Parc Taulí. Sabadell.*
- **SANTOS PUERTA CRUZ.** *Oficina Técnica. CEIC Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.*
- **MARÍA RODRÍGUEZ VELASCO.** *Farmacéutica. CEIC de Euskadi.*
- **EMILIA ROMERO DE SAN PÍO.** *Enfermera. CEIC de Asturias.*
- **TIRSO VENTURA FACI.** *Médico especialista en Psiquiatría. CEA Hospital Miguel Servet. Zaragoza.*

COMITÉ ORGANIZADOR:

César Loris Pablos
Carlos Aibar Remón
María González Hinjos
Inés Galende Domínguez
M^a Concepción Martín Arribas
Emma Fernández de Uzquiano
Iciar Alfonso Farnós
Pablo Ferrer Salvans
Coloma Moreno Quiroga

COMITÉ CIENTÍFICO:

Inés Galende Domínguez
M^a Concepción Martín Arribas
Emma Fernández de Uzquiano
Pablo Ferrer Salvans
Montserrat Solanilla Puértolas
Lourdes Chocarro González
F. Javier Álvarez González
Mireia Navarro Sebastián
Agustín Gómez de la Cámara
Marina Soro Domingo
Esperanza Segura Molina



Índice

PONENCIAS

1. Valoración del riesgo al que se exponen los pacientes en investigación clínica 3
Coloma Moreno Quiroga
2. Valoración del riesgo al que se exponen los pacientes en investigación clínica:
valoración del riesgo individual 5
Francisco J. de Abajo
3. Valoración del riesgo al que se exponen los pacientes en investigación clínica:
percepción del riesgo 17
Carlos Aibar-Remón
4. Valoración del riesgo al que se exponen los pacientes en investigación clínica:
aseguramiento 23
Eduardo Asensi Pallarés
5. Participación de los pacientes en los Comités de Ética de la Investigación 31
Iciar Alfonso Farnós
6. Participación de los pacientes en los CEI: consideraciones por parte del CEI 33
Pablo Hernando Robles
7. Participación de los pacientes en los CEI: qué piensa un paciente, miembro
de un CEI 37
Eva Garrido García
8. Participación de los pacientes en los CEI: ¿tienen algún papel los Servicios
de Atención al Paciente? 43
María Jesús Blecua Lis

CONFERENCIA MAGISTRAL

- La evaluación de la capacidad mental para otorgar consentimiento informado en
investigación clínica 51
Tirso Ventura Faci, Beatriz Baón Pérez

COMUNICACIONES

- **Patrones de reclutamiento en los ensayos clínicos de una Comunidad Autónoma** 63
María González Hinjos, Daniel Bordonaba Bosque, Isabel Gutiérrez Cía, Mónica Torrijos Tejada, Ángela Idoipe Tomás, Carlos Albar Remón
- **Seguimiento de proyectos: evaluación de una herramienta disponible en la intranet del CEIC** 73
Montse Granados Plaza, Francisco Javier Ruiz Moreno, Montserrat Bielsa Antúnez, Louisa García Bonillo, M^a Ángeles Rivas Fernández, Màrius Trèmols Esmel
- **Preparándonos para el futuro o lo que hemos aprendido al fusionar 2 Comités Éticos de Investigación Clínica** 79
M^a Estrella Barceló Colomer, Rafael Azagra Ledesma, Jamil Ajram Maksoud, José Javier Bara Casaus, Olga Manrique Rodríguez, Cristina Sagrera Felip
- **Novedades en los sistemas electrónicos de gestión integral de Comités Éticos de Investigación** 81
Begoña Gómez Pérez, Neus Riba García, Alicia Bernal Pérez, Mireia Mensa Vendrell, Carlos Codina Jané
- **Aspectos a considerar en la realización de registros epidemiológicos** 85
Alexis Rodríguez Gallego
- **Análisis de la evolución de los ensayos clínicos en pediatría en los últimos diez años** 91
Marta Ruiz de Hoyos, Tamara Roldán Sevilla, Elena Villamañán Bueno, Margarita Ruano Encinar, Pilar Gómez Salcedo, Alicia Herrero Ambrosio
- **Comités de Ética de la Investigación (CEI): necesidad de un seguimiento exhaustivo de los proyectos de investigación** 101
Isabel Pérez de Laborda Hurtado de Saracho, María Rodríguez Velasco, Nerea Egúés Olazabal, Iciar Alfonso Farnós, Jon Iñaki Betolaza San Miguel
- **SATORI - Stakeholders Acting Together On the ethical impact assessment of Research and Innovation** 113
Leyre de Sola Perea, M^a Concepción Martín-Arribas, Laura Herrero Olivera
- **Mobilisation and Mutual Learning (MML) como herramienta de trabajo de los Comités de Ética de la Investigación** 117
Laura Herrero Olivera, M^a Concepción Martín-Arribas, Leyre de Sola Perea
- **Comprensión del consentimiento informado de ensayos clínicos: encuesta a pacientes y a voluntarios** 121
Itziar de Pablo López de Abechuco, María Ángeles Gálvez Múgica, Mónica Aguilar Jiménez, Amaya Revilla Monaj, Elisa Lorente Páramo, Marta del Álamo Camuñas, María Luisa Serrano Olmeda
- **Aspectos éticos, legales y sociales en la comunicación de resultados de la secuenciación masiva en estudios de enfermedades multifactoriales familiares** . . . 131
Enrique Caso Peláez, Zaira Caracuel Ríos

GRUPOS DE TRABAJO

- **Propuestas legislativas** 135
Emilia Romero de San Pío (coordinadora), María de la Coba Navarrete, Joan Costa Pagés, Emma Fernández de Uzquiano, Pablo Ferrer Salvans, Itziar de Pablo López de Abechuco, Isabel Pérez de Laborda, Octavio Rivero Lezcano, Alexis Rodríguez Gallego, Iciar Alfonso Farnós (coordinadora Grupos de Trabajo ANCEI)
- **Cómo aumentar la eficiencia de los CEIC. Propuestas para recoger en los PNT.** . 145
María González Hinojos (coordinadora), Emma Fernández de Uzquiano, Concepción Martín Arribas, Mireia Navarro Sebastián, Itziar De Pablo López de Abechuco, Santos Puerta Cruz, Marta Riera Junca, Alexis Rodríguez Gallego, Iciar Alfonso Farnós (coordinadora Grupos de Trabajo ANCEI)
- **Memoria de actividades CEIC/CEI** 153
Santos Puerta Cruz (coordinador), María de la Coba Navarrete, Inés Galende Domínguez, María González Hinojos, Jesús López-Torres Hidalgo, Mireia Navarro Sebastián, Itziar de Pablo López de Abechuco, María Rodríguez Velasco, Emilia Romero de San Pío, Montserrat Solanilla Puértolas, Iciar Alfonso Farnós (coordinadora Grupos de Trabajo ANCEI)
- **Formación para los miembros de los CEIC** 157
María Rodríguez Velasco (Coordinadora), Pablo Ferrer Salvans, Jesús López-Torres Hidalgo, César Loris Pablo; Itziar de Pablo López de Abechuco; Isabel Pérez de Laborda Hurtado de Saracho, Octavio Rivero Lezcano, Emilia Romero de San Pío, Montserrat Solanilla Puértolas, Iciar Alfonso Farnós (coordinadora Grupos de Trabajo ANCEI)

Ponencias



Valoración del riesgo al que se exponen los pacientes en investigación clínica

Coloma Moreno Quiroga
CEIC Corporación Sanitaria Parc Taulí

Los Comités de Ética de Investigación (CEI) fueron creados para velar por los pacientes y voluntarios sanos que participan en los estudios de investigación. Tradicionalmente se ha considerado que los CEI deben evaluar los riesgos a los que se someten los pacientes, y valorar el equilibrio beneficio/riesgo que aporta el estudio.

La valoración del riesgo no es fácil de realizar por estar sujeta a una variabilidad importante en su evaluación por aspectos subjetivos y de conocimiento y evidencias previas.

Rid et al. publicaron en 2010⁽¹⁾ un sistema automatizado de evaluación del riesgo en investigación (SERR). El método sigue 4 pasos que incluyen: la identificación de los potenciales daños, la magnitud y la probabilidad de los mismos y se comparan con la probabilidad del daño con la intervención habitual.

Recientemente, Mazur y Goldfarb⁽²⁾ ha descrito 13 preguntas que los CEI deben tener en cuenta en la evaluación de los riesgos, con preguntas sobre el conocimiento de los mecanismos por los que se produce el riesgo, la evaluación de manera objetiva, el equilibrio riesgo/beneficio, y la explicación de los riesgos a los participantes para su correcto entendimiento, entre otros.

Diversos autores están poniendo en tela de juicio el manejo de la evaluación del riesgo por los CEI, y la decisión final para permitir que los estudios se lleven a cabo, bajo la hipótesis de una actuación excesivamente protectora del paciente y no permitiendo que los participantes ejerzan el principio de autonomía en la toma de decisión.

En 2003 Edwards et al.⁽³⁾ publicaron un artículo sobre los Comités de Ética de Investigación y el paternalismo adoptado por los mismos. Afirman que no se deben rechazar estudios de investigación por los riesgos implícitos sin permitir que los participantes competentes puedan decidir por ellos mismos, asumiendo que las personas se exponen voluntariamente a riesgos en la vida cotidiana. En el artículo se afirma que los CEI no deben juzgar la competencia de los participantes, lo cual queda a las manos de los investigadores y psiquiatras, y que, realmente, el papel protector debe tenerse en los participantes vulnerables y sin capacidad para tomar decisiones.

En la misma línea, Shaw afirma en su artículo⁽⁴⁾ que un CEI no debe rechazar ningún estudio por el hecho de exponer a un riesgo elevado a los participantes en el mismo, debiendo velar por que los riesgos y los potenciales beneficios estén bien explicados. Considera Shaw que todo el mundo tiene el derecho a participar en investigación sin que se tomen decisiones

paternalistas sobre el riesgo, y que la decisión la deben poder tomar los participantes tras haber sido debidamente informados.

En nuestro país, el término “riesgo” asociado a los ensayos clínicos está de plena actualidad al haberse introducido en la normativa Europea y en la Española (en trámite) el concepto de “Ensayo clínico de bajo nivel de intervención” en el cual se asume que los procedimientos de diagnóstico o seguimiento que se lleven a cabo entrañan un riesgo mínimo para la seguridad de los sujetos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rid A, Emanuel EJ, Wendler D. Evaluating the risks of clinical research. *JAMA*, 2010; 304: 1472-9.
2. Mazur DJ, Goldfarb NM. Thirteen questions for an IRB to Ask when evaluating risk. *Journal of Clinical Research Best Practices*, 2015; 11.
3. Edwards SJ, Kirchin S, Huxtable R. Research ethics and paternalism. *J Med Ethics*. 2004; 30: 88-91.
4. Shaw D. The right to participate in high-risk research. *The Lancet*. 2014; 383: 1009-11.



2 Valoración del riesgo al que se exponen los pacientes en investigación clínica: valoración del riesgo individual

Francisco J. de Abajo
CEIC Hospital Universitario “Príncipe de Asturias”
CEI Universidad de Alcalá de Henares

INTRODUCCIÓN

La valoración del riesgo al que se exponen los sujetos que participan en una investigación es un elemento capital de la evaluación ética de cualquier proyecto de investigación científica. Los Comités de Ética de Investigación (CEI) tienen, por tanto, en dicha valoración uno de sus cometidos más importantes.

El diccionario de la Real Academia Española otorga a la palabra “riesgo” varios significados, todos ellos con connotaciones negativas y relacionadas con un posible daño (“contingencia o proximidad de un daño”). Esto es así en la mayoría de las lenguas europeas modernas que toman como referencia la palabra italiana *rischio*, que tiene ese significado. Este origen común hace que todas las palabras se parezcan (*risque* en francés, *risk* en inglés, *risco* en portugués; *risiko* en alemán, *rhizikon* en griego). La tesis más aceptada es que el *rischio* italiano procedía de la palabra árabe *rizq* que vino a significar “lo que depara la providencia”, y estaba muy ligada a los viajes marítimos. La providencia podía deparar venturas dichosas o desgraciadas, pero con el paso a otras lenguas parece que solo se retuvo el aspecto negativo del significado original⁽¹⁾.

La evaluación de los riesgos en investigación clínica (pero lo mismo podríamos afirmar para la propia práctica clínica), no puede desligarse de la evaluación de los beneficios potenciales de las intervenciones que se van a estudiar. Por eso, en todas las directrices y regulaciones, desde el informe Belmont⁽²⁾, hacen referencia a la valoración de la **relación beneficio-riesgo** como una de las normas éticas fundamentales de la investigación.

Aunque es tradicional enmarcar esta norma (la evaluación de la relación beneficio-riesgo) en el principio de no-maleficencia (“primero de todo no dañar”) también cabe darle una perspectiva autonomista (la relación beneficio-riesgo interpretada por el propio sujeto de investigación), una perspectiva beneficentista (en el sentido de “maximización del beneficio”), y por último, pero no menos importante, una perspectiva desde el principio de justicia (tanto las cargas como los beneficios de la investigación tienen que estar repartidos de forma equitativa entre los miembros de una sociedad). Este último aspecto tiene que ver, entre otros, con el concepto de **vulnerabilidad**, otro elemento clave en la evaluación ética de cualquier proyecto de investigación. Es norma universalmente admitida que cuando la investigación se hace en poblaciones vulnerables, el dintel de riesgo debe ser, en general, inferior al que se acepta cuando la investigación se realiza en poblaciones no vulnerables.

TABLA 1. Naturaleza de los daños

Individuales

Físicos

- Daño debido a la retirada de una medicación eficaz
- Daño debido a la privación de terapias validadas (p. ej., en el caso de una terapia experimental ineficaz o de placebo)
- Daño debido a la exposición a la intervención experimental, bien por su toxicidad intrínseca, bien por la respuesta idiosincrásica del sujeto
- Daño debido a la retirada del producto experimental (p. ej., fenómenos de rebote)
- Daño derivado por los procedimientos de diagnóstico o de seguimiento o de evolución de la respuesta (p. ej., pruebas diagnósticas específicas de la investigación, estancias más prolongadas)

Psíquicos

- Efectos adversos de la intervención (p. ej., confusión, delirio, alucinaciones, insomnio etc.)
- Ansiedad originada por los procedimientos de la investigación (p. ej., la aleatorización en situaciones graves, o la solicitud del consentimiento cuando hay poco tiempo para decidir en situaciones urgentes)
- Ansiedad originada por el desvelamiento de una enfermedad grave en las hojas de información al sujeto de investigación (p. ej., pacientes con cáncer)

Sociales

- Daño a terceros provocado por la investigación (p. ej., extensión de una infección)
- Desvelamiento de la identidad de una comunidad a la que afecta de manera muy prevalente una enfermedad (p. ej., SIDA)
- Información prematura de determinadas investigaciones (p. ej., relación entre la estatura y la inteligencia)

Tomado en parte de Levine⁽³⁾

La relación beneficio-riesgo tiene muchas caras y su estimación es todo un reto metodológico, pero este es aún mayor en investigación clínica, donde la **incertidumbre** respecto a los efectos de las intervenciones que se estudian suele ser máxima, especialmente en las fases iniciales (de hecho, conocer dichos efectos, beneficiosos y adversos, es la justificación lógica de la investigación). En esta ponencia comenzaré por describir en primer lugar las distintas dimensiones del riesgo y del beneficio en investigación, y después propondré un marco de análisis ético de la relación beneficio-riesgo que tendrá en cuenta el grado de vulnerabilidad de los sujetos de investigación.

LAS DIMENSIONES DEL RIESGO

El riesgo en investigación, como posibilidad de daño debido a la misma, puede analizarse desde tres dimensiones fundamentales: su naturaleza, su magnitud y su frecuencia⁽³⁾.

Naturaleza del daño

Una investigación puede producir en los sujetos de investigación (riesgos individuales) daños físicos o psíquicos. En la tabla 1 se describen algunos ejemplos. A veces se incluyen

también los daños “morales”, es decir, la posibilidad de perjudicar a una persona por no respetar sus derechos, por ejemplo una quiebra en la confidencialidad de los datos de carácter personal, pero esto invadiría el terreno de otras normas éticas e introduciría elementos de confusión en el análisis.

La investigación puede dañar no solo al sujeto de investigación individual, sino además puede dañar a terceros, o al grupo social al que pertenece (daños o riesgos “sociales”). Por ejemplo, imaginemos que se ha realizado una investigación en relación con una enfermedad estigmatizante que afecta de forma especial a un determinado grupo social. Aunque se haya respetado escrupulosamente la confidencialidad de los datos de carácter personal de los sujetos individuales, si en la publicación o divulgación de los resultados se identifica claramente a dicho grupo social, este puede quedar notablemente perjudicado.

Los daños pueden derivar de las intervenciones cuyos efectos se investigan (p. ej., un medicamento), o bien pueden ser debidos a los procedimientos de evaluación o de seguimiento que se han establecido (p. ej., una biopsia, una punción lumbar, etc.).

Magnitud del daño

Por magnitud del daño se han de entender diversos aspectos que tienen que ver con la repercusión que tiene en el sujeto. Incluimos, por tanto, la gravedad del daño, por ejemplo, si puede provocar la muerte, o poner la vida a riesgo, o producir hospitalización o incapacidad. Otras facetas serían la duración y la reversibilidad del daño. También aquí cabría distinguir, por el distinto grado de repercusión que podría tener, el tipo de sujeto afectado, por ejemplo si pertenece a la población general o a poblaciones especiales como niños o mujeres embarazadas, por citar unos ejemplos.

Las molestias de la investigación a veces se consideran como una categoría diferenciada del riesgo en algunas recomendaciones. Se ha argumentado que esta separación permite tenerlas en cuenta cuando la magnitud de los riesgos dominantes tiene mucha importancia clínica y eclipsa las posibles molestias para los sujetos de investigación⁽⁴⁾. El problema es que, en ocasiones, no es fácil establecer una clara distinción entre riesgo y molestia. Por ejemplo, el miedo que pueden experimentar los sujetos con determinados procedimientos de investigación, especialmente los niños, puede ser considerado como una molestia o como un riesgo psíquico.

Frecuencia o cuantificación del daño

La cuantificación del riesgo es uno de los aspectos cruciales y, al mismo tiempo, de los más complejos que se tiene que afrontar. La dificultad es fundamentalmente metodológica debido a dos razones, que están a su vez imbricadas: 1) *La base empírica puede ser insuficiente*: a menudo no se tiene una estimación precisa de la frecuencia de un acontecimiento adverso, especialmente cuando se está desarrollando un nuevo producto, porque no se ha reunido un número suficiente de sujetos, o el tiempo de exposición de los sujetos a la intervención ha sido demasiado corto (a veces los riesgos son duración-dependientes), o los grupos de expuestos han sido demasiado homogéneos (p. ej., se han excluido determinados grupos de edad, sexo, o pacientes con ciertas patologías, o que utilizan concomitante ciertos medicamentos); con no poca frecuencia la única información de la que se dispone es la notificación de algunos acontecimientos adversos, o incluso la información procede de investigaciones no clínicas, o de medicamentos o productos relacionados con el que se investiga, pero no con el producto

TABLA 2. Cómo expresar los riesgos

- Riesgo absoluto = Incidencia entre los expuestos
- Riesgo relativo = I_1 / I_0
- Riesgo atribuible (RA) = $I_1 - I_0$

Donde, I_1 = Incidencia del acontecimiento entre los *expuestos* al producto (o riesgo absoluto), e I_0 = Incidencia del acontecimiento entre los *no-expuestos* al producto (o riesgo basal)

- NNH (*Number Needed to Harm*) = $1 / RA$

Ejemplo: si la incidencia de un acontecimiento entre los expuestos es de 8 casos por cada 100 y en el grupo placebo ha sido de 3 por cada 100, el RA sería de 5 por cada 100 y el NNH de 20. Este último se interpretaría como que por cada 20 pacientes expuestos a la intervención de interés se produciría un acontecimiento adverso atribuible a dicha intervención.

mismo; 2) *La relación de causalidad puede ser incierta:* el hecho de que un acontecimiento adverso ocurra después de una intervención en proceso de investigación no necesariamente implica que la intervención sea la causa del acontecimiento adverso. A veces es sencillo establecer la causalidad, por ejemplo cuando se trata de reacciones adversas cuya frecuencia basal es baja y ocurren con una secuencia temporal estrecha con el producto (vgr. reacciones anafilácticas o reacciones en el punto de inyección), pero esto suele ser la excepción más que la norma. En sentido estricto, la estimación del riesgo solo debería hacerse una vez que se ha establecido la relación de causalidad, o cuando esta se considere, al menos, razonable.

Otra cuestión de interés es cómo expresar esta frecuencia. Cuando un acontecimiento adverso tiene una frecuencia basal elevada en la población de la que se trate, por ejemplo un infarto agudo de miocardio, es incorrecto proporcionar la frecuencia absoluta (acontecimientos adversos que han ocurrido dividido por la población expuesta al producto) como una estimación del riesgo, porque puede que la mayor parte de dicha frecuencia no sea atribuible a la exposición al medicamento, sino que solo lo sería una parte. En estos casos es mejor utilizar el llamado *riesgo atribuible* (que sería la diferencia entre el riesgo absoluto entre los pacientes expuestos y el riesgo absoluto entre los no expuestos, por ejemplo en el grupo placebo). El *Number Needed to Harm* (NNH), o número de sujetos que sería necesario tratar para tener un acontecimiento adverso atribuible al producto, es otra manera sencilla y clara de expresar el riesgo atribuible (es el inverso del riesgo atribuible). La interpretación es fácil: cuanto más pequeño es el NNH, mayor sería el impacto del riesgo desde el punto de vista de su frecuencia⁽⁵⁾.

El riesgo relativo o algunas de las medidas de asociación relacionadas (como el *hazard ratio*, el *odds ratio* o la razón de tasas de incidencia) son medidas muy utilizadas para expresar los resultados de ensayos clínicos o de estudios epidemiológicos, porque tienen un gran valor para establecer el grado de asociación, que a su vez es un elemento clave para establecer la relación de causalidad entre la exposición y el acontecimiento, pero no se consideran apropiadas para expresar el impacto que un determinado acontecimiento tiene en una población.

Mencionábamos anteriormente la cuestión de la incertidumbre respecto a la existencia o no de un riesgo en cuestión. En farmacovigilancia hoy día se exige a las compañías farmacéuticas que presenten un documento conocido como Plan de Gestión de Riesgos (PGR) que contiene tres partes: 1) las especificaciones de seguridad; 2) el plan de farmacovigilancia; y

TABLA 3. Propuesta de plantilla para expresar los riesgos identificados y potenciales relevantes en un protocolo de investigación. Serían necesarias dos tablas, una para los riesgos de las intervenciones que se estudian y otra para los procedimientos de evaluación y seguimiento

Riesgos derivados de las intervenciones que se estudian	
1. Riesgo identificados	
Riesgo k_1	
<i>Naturaleza</i>	Descripción del riesgo. Indicar si el riesgo es debido a un efecto adverso la intervención que se estudia, o a alguno de los procedimientos de evaluación o seguimiento
<i>Frecuencia</i>	Riesgo atribuible y NNH.
<i>Magnitud</i>	Gravedad, duración, reversibilidad, poblaciones donde el riesgo puede ser mayor
2. Riesgos potenciales	
Riesgo k_1	
<i>Naturaleza</i>	Descripción del riesgo
<i>Frecuencia</i>	Riesgo atribuible y NNH
<i>Magnitud</i>	Gravedad, duración, reversibilidad, poblaciones donde el riesgo puede ser mayor

3) el plan de minimización de riesgos. En la primera parte se hace una descripción y valoración de los riesgos, los cuales, en función de la información disponible se dividen en *riesgos identificados* y *riesgos potenciales* del medicamento. Para los primeros se considera que hay una relación de causalidad razonable, en cambio para los segundos la relación de causalidad es todavía incierta, algunos han sido sugeridos por estudios no clínicos, otros proceden de notificaciones de casos aislados detectados en ensayos clínicos, otros han sido detectados con otros productos similares, pero no el producto investigador, etc. Sería interesante que en la parte del protocolo del estudio donde se describen los riesgos se utilizara una clasificación similar. Otra enseñanza de los PGR, que puede ser provechosa para los protocolos de investigación clínica, sería la de utilizar una plantilla para expresar y describir cada uno de los riesgos en función de las dimensiones apuntadas (véase una propuesta en la Tabla 3).

LA VALORACIÓN DE LOS BENEFICIOS POTENCIALES

Cabe distinguir dos tipos de beneficios potenciales de la investigación: los *beneficios directos*, que se aplican a los sujetos de investigación y los *beneficios indirectos*, que serían aquellos derivados del conocimiento adquirido y que se aplicarían a la sociedad en su conjunto. Conviene analizar ambos por separado, dado que su mezcla podría dar lugar a que estudios de mucho riesgo para los participantes se consideraran que tienen una relación beneficio-riesgo muy favorable cuando los beneficios potenciales para la sociedad fueran muy grandes, pero no para los sujetos de investigación. Con ello se estaría haciendo una concesión flagrante al

utilitarismo más descarnado que hoy día nadie defiende. Esto no significa que los beneficios sociales de la investigación no se tengan en cuenta en la evaluación ética. Todo lo contrario: la obtención de un conocimiento generalizable y su utilidad social es la justificación primaria de la investigación⁽⁶⁾. Lo que se está diciendo es que, el avance en el conocimiento y la utilidad social de la investigación se deben evaluar de forma independiente a la evaluación beneficio-riesgo, la cual solo debería tener en cuenta las consecuencias para el sujeto de investigación. Luego habrá que deliberar sobre qué norma ética prevalece en cada caso concreto: la relación beneficio-riesgo para los participantes o la utilidad social, pero sin mezclas inapropiadas.

Entre los beneficios potenciales directos tendríamos aquellos derivados de la intervención experimental –en el supuesto de que se muestre eficaz– y aquellos derivados de la propia participación en el ensayo: un trato especial y un seguimiento más estrecho que el que tiene lugar en la práctica clínica habitual. Este último beneficio es, evidentemente, discutible y puede tener otras connotaciones éticas negativas, como que puede suponer una influencia indebida para que el sujeto otorgue más fácilmente el consentimiento, o puede resultar en un perjuicio para los sujetos que no entran en el ensayo. En ocasiones se añade un tercer tipo de beneficio de tipo psicológico que pueden sentir determinadas personas al pensar que su participación beneficiará en el futuro a otros con su misma enfermedad, a su familia en caso de una enfermedad hereditaria, a los de su etnia o pueblo o en general a la humanidad (*"kinship benefits"*)⁽⁹⁾. En la investigación con voluntarios sanos se puede pretender poner en el platillo del beneficio la ganancia económica que el voluntario obtiene y que según las encuestas es la razón fundamental de su participación. La justificación ética de este tipo de investigación, y del incentivo económico, requiere capítulo aparte y no podemos extendernos en ello ahora, pero digamos al menos que si bien la investigación sin beneficio personal directo podría justificarse sobre la base de la utilidad social de la investigación, la selección equitativa de la muestra y la obtención de un consentimiento informado auténtico, el incentivo económico, cuando es entendido como pago por el riesgo asumido y no como compensación por el tiempo empleado, hace perder pié a esta justificación al condicionar tanto la selección de la muestra (siempre acudirán los que más lo necesiten) como la obtención de un consentimiento verdaderamente libre y voluntario (el pago pueda actuar como un elemento coactivo). Conviene, pues, no considerar la compensación económica entre los beneficios para no corromper el análisis ético.

En términos operativos, es útil comparar el beneficio potencial directo de la investigación con el que se produciría en la práctica clínica en el caso de que el sujeto no participara en la investigación^(4,5). Así los beneficios potenciales directos de la investigación pueden ser menores, equivalentes o superiores a la práctica clínica habitual. Es importante recalcar que estamos hablando de una expectativa de beneficio, que luego se podrá demostrar o no, pero que tiene que estar basada en pruebas.

EVALUACIÓN DE LA RELACIÓN BENEFICIO-RIESGO

Criterios generales

El concepto relación beneficio-riesgo es complejo, y normalmente no puede reducirse, con el solo manejo de los datos, a una categoría única e inequívoca. Esto es así, en parte, por la dificultad expuesta de poner en juego todos los datos disponibles y los que no lo están, pero también debido a la circunstancia de que en la evaluación de la relación beneficio-riesgo se

deben considerar dos momentos: uno *factual* (la exposición de los hechos) y otro *estimativo* o *valorativo*. Si bien el primero debe ser lo más objetivo posible, el segundo tiene un fuerte componente personal (que no necesariamente subjetivo: Ortega y Gasset definía los valores como una “sutil casta de objetividades”). Evidentemente el punto de vista que más importa es el del propio sujeto de investigación (luego volveremos sobre ello), pero nadie escapa a su propia subjetividad, tampoco los decisores, por ejemplo los miembros de un CEI. Por tanto, cabe la posibilidad de que no haya una única valoración sino varias y ser todas correctas y válidas, en principio. No hay que empeñarse, por tanto, en hacer ver que “nuestra” valoración es la correcta. En lo que hay que empeñarse es en exponer del modo más claro, inteligible y objetivo posible los hechos y sus potenciales consecuencias, para que los diferentes agentes que intervienen en la valoración de la relación beneficio-riesgo puedan concluir, a través de un proceso de deliberación racional, si la juzgan favorable o no y en qué condiciones mejoraría dicha relación⁽⁷⁾. Los hechos no deciden, las personas sí, aunque las personas solo pueden realizar decisiones inteligentes si poseen los datos precisos. Las personas son capaces de integrar la información y realizar una evaluación sobre situaciones aparentemente inconmensurables.

No hay, por tanto, reglas infalibles en la evaluación beneficio-riesgo. Todos los datos deben ser integrados por el decisor, el cual introspectivamente realizará la estimación oportuna. En los últimos años se han hecho esfuerzos por tratar de cuantificar lo máximo posible la relación beneficio-riesgo de los medicamentos a la hora de juzgar si deben ser autorizados o no para su comercialización, o si deben ser retirados o ser restringido su uso, cuando han surgido nuevos datos de seguridad después de su comercialización⁸. Pero estamos todavía lejos de encontrar una fórmula aceptable. En investigación, donde la incertidumbre es mucho mayor, es todavía más complicado. Hay, no obstante, algunos criterios que se pueden manejar como referencia, especialmente por parte de los CEI.

El primero sería el ***criterio de proporcionalidad***: los riesgos que el sujeto asume deben ser proporcionales a los beneficios potenciales directos. Cuanto mayor el riesgo, mayores habrán de ser los beneficios esperados. Debe tenerse en cuenta que los beneficios y riesgos no tienen porqué ser iguales para todos los sujetos de investigación (por ejemplo cuando hay un grupo experimental y un grupo placebo la relación beneficio-riesgo puede ser diferente para cada grupo, o por ejemplo cuando la investigación incluye adultos capaces y menores), por eso los beneficios y riesgos se deben hacer para cada grupo.

El segundo es el ***criterio de riesgo mínimo***, fundamental para la valoración ética de muchas investigaciones de beneficio directo nulo para el sujeto de investigación como los ensayos clínicos controlados con placebo, los ensayos de fase I y, sobre todo, para aquellas investigaciones que se realizan en menores e incapaces. Este criterio, junto con los de “*incremento menor sobre el riesgo mínimo*” e “*incremento mayor sobre el riesgo mínimo*” (Tabla 4) aparecieron por primera vez en la legislación norteamericana sobre investigación pediátrica⁽⁹⁻¹⁰⁾. Los CEI en la Unión Europea utilizan con frecuencia estos criterios, e incluso aparecen en algunas recomendaciones, como las guías éticas de ensayos clínicos en población pediátrica⁽¹¹⁾, pero no tienen respaldo legal. En realidad, en Europa, las legislaciones nacionales, como nuestra Ley 14/2007 de Investigación Biomédica, siguiendo el Protocolo adicional al Convenio para la protección de los derechos humanos y biomedicina concerniente a la investigación biomédica⁽¹²⁾, han incluido una definición de riesgo mínimo más conservadora que solo tiene en cuenta la gravedad y duración, pero no la probabilidad (riesgo mínimo es *aquel cuyos efectos solo tienen un carácter leve y temporal*), lo cual puede dar lugar a conflictos.

TABLA 4. Definiciones de riesgo mínimo y categorías relacionadas en diversas normativas y directrices

	Riesgo mínimo	Incremento menor sobre el riesgo mínimo	Incremento mayor sobre el riesgo mínimo
Legislación norteamericana ⁽⁶⁾ y directrices éticas europeas sobre ensayos clínicos en población pediátrica ⁽¹¹⁾	<p><i>“the probability and magnitude of harm or discomfort anticipated in the research are not greater in and of themselves than those ordinarily encountered in daily life or during the performance of routine physical or psychological examinations or tests”.</i></p> <p>(“la probabilidad y magnitud del daño o el grado de molestia esperado en la investigación no son mayores que los que ocurren en aquellas situaciones que se encuentran ordinariamente en la vida diaria, o durante la realización de pruebas o exámenes físicos o psicológicos habituales”.)</p> <p>Interpretación absoluta: <i>“Vida diaria del niño sano promedio”</i></p> <p>Interpretación relativa: <i>“Vida diaria de los niños que participan en la investigación”</i></p>	<p>Se menciona, pero no se define</p> <p>Algunos autores lo interpretan como <i>un riesgo que siendo mayor que el mínimo se encuentra dentro de los niveles que se consideran socialmente aceptables para los niños⁽⁶⁾</i></p>	Se menciona, pero no se define
Ley 14/2007	“Los impactos en la salud y las molestias que puedan sufrir los sujetos participantes en una investigación, y cuyos efectos solo podrán ser de carácter leve y temporal.”	No se contempla	No se contempla
RD 223/2004	No se define	No se contempla	No se contempla
Protocolo adicional a la Convención sobre derechos humanos y biomedicina, relativo a la investigación biomédica ⁽¹²⁾	<p><i>“The research bears a minimal risk if, having regard to the nature and scale of the intervention, it is to be expected that it will result, at the most, in a very slight and temporary negative impact on the health of the person concerned”.</i></p> <p>(“La investigación tiene un riesgo mínimo si, teniendo en cuenta la naturaleza y la magnitud de la intervención, es esperable que resulte, a lo sumo, en un impacto negativo leve y temporal sobre la salud de la persona afectada”)</p>	No se contempla	No se contempla

Por ejemplo, cuando una intervención o procedimiento entraña el riesgo remoto de un daño potencial muy grave o la muerte, la legislación norteamericana lo consideraría como mínimo dado que utiliza como referencia "las situaciones que se encuentran ordinariamente en la vida diaria" como un viaje en coche o en avión, que entrañaría un riesgo de accidente o de muerte, pero muy poco probable; con la definición europea y, en particular, con la española, se podría concluir, en cambio, que todo riesgo grave, aunque fuera muy remoto, sería superior al mínimo. La normativa española de ensayos clínicos con medicamentos utiliza también el criterio de *riesgo mínimo* para la investigación con menores e incapaces, aunque no lo define.

Como indicábamos anteriormente, la relación beneficio-riesgo se ha de juzgar no solo en el contexto del principio de no-maleficencia y beneficencia, también se ha de hacer en el contexto de los principios de autonomía y justicia. Cuando a juicio de los miembros del CEI la relación beneficio-riesgo es, al menos, no desfavorable para el individuo y se cumplen el resto de normas éticas, se debe confiar en el criterio del propio sujeto de investigación para que este evalúe la relación beneficio-riesgo desde su autonomía personal. En este sentido es fundamental aplicar un tercer criterio, que podríamos llamar *el criterio de transparencia*: los datos expuestos deben ser completos, veraces e inteligibles para el sujeto de investigación. De ahí la importancia de una información adecuada.

Desde otra perspectiva, debe valorarse si la relación beneficio-riesgo de las intervenciones y procedimientos que se aplican en cada uno de los grupos de investigación es equilibrada entre ellos y respecto a los pacientes que no participan en la investigación, es decir, si los beneficios potenciales y las cargas se están repartiendo de un modo justo. El criterio básico a aplicar en este contexto es el *criterio de equiponderación clínica* (*clinical equipoise*), que se define del siguiente modo: "en virtud de los datos disponibles una comunidad de médicos competentes estaría de acuerdo en ofrecer a sus pacientes cualquiera de las estrategias de tratamiento evaluadas en un ensayo concreto, debido a que ninguna de ellas se ha establecido como la más apropiada"⁽⁶⁾.

La vulnerabilidad

Se entiende que forman parte de grupos vulnerables aquellos pacientes que presentan una incapacidad para otorgar un consentimiento informado, libre y voluntario. Entre ellos se encuentran los menores de edad, los deficientes mentales, las personas inconscientes, los privados de libertad, o algunos pacientes con enfermedades psiquiátricas y neurológicas. También se considera que son potencialmente vulnerables aquellos grupos de población que presentan alguna característica por la que podrían ser objeto de discriminación como los analfabetos, los institucionalizados, las minorías raciales, los muy enfermos, los económicamente más débiles o las poblaciones de países en vías de desarrollo. Se desprende por sí mismo que a todos estos sujetos vulnerables se les debe proteger de un modo especial, en mayor o en menor medida según el caso, desde la regulación y desde los CEI⁽¹³⁾.

En estos grupos el criterio de transparencia tiene sus limitaciones, dado que el propio individuo no puede evaluar por sí mismo de forma satisfactoria la relación beneficio-riesgo y debe haber, en muchos casos, una decisión sustitutiva por parte del representante o tutor legal. Cobran, por tanto, más peso los demás criterios. En general, las investigaciones que no entrañan la posibilidad de un beneficio directo proporcional para el sujeto de investigación, y presentan un riesgo superior al mínimo, no deberían ser aceptadas en grupos vulnerables más que de modo excepcional, por ejemplo cuando la investigación no tenga sentido rea-

lizarla en sujetos plenamente autónomos y los beneficios potenciales del conocimiento que se pretende adquirir fueran muy importantes para entender o tratar la enfermedad de dicho grupo poblacional (además del respeto al resto de normas éticas).

Debe entenderse que la protección especial solo se justifica si favorece al sujeto vulnerable. Cuando le perjudique es obvio que no debe aplicarse. Durante años se ha hecho una interpretación rigorista y equivocada de la especial protección, para excluir sistemáticamente a los menores de los procesos de investigación, lo que a la larga se ha demostrado perjudicial para los propios menores porque ha impedido que se desarrollen medicamentos específicos o formulaciones adecuadas para ellos, o que no sepamos siquiera, en algunos casos, cual es la posología apropiada que se debe utilizar.

MARCO DE ANÁLISIS ÉTICO DE LA RELACIÓN BENEFICIO-RIESGO

La evaluación de la relación beneficio-riesgo (RBR) tiene que integrar el beneficio potencial directo (BPD), el riesgo potencial directo (RPD) y el grado de vulnerabilidad. Tal como hemos dicho anteriormente, es útil medir el BPD en comparación con el beneficio de la práctica clínica habitual (PCH), aunque este concepto a veces no esté muy claro y tenga necesariamente que llegarse a un acuerdo previo. Así tendríamos tres categorías posibles: 1) BPD mayor que el de la PCH; 2) BPD equivalente al de la PCH; y 3) BPD menor que la PCH. A esto habría que añadir una cuarta posibilidad, la de BPD nulo, cuando la investigación no tiene ninguna perspectiva de beneficio para los sujetos de investigación (por ejemplo, ensayos de fase I o estudios fisiopatológicos). Para las investigaciones con un BPD superior o inferior al de la PCH utilizaremos el criterio de proporcionalidad para describir los riesgos derivados de la investigación. Estos, por tanto, pueden ser “proporcionales a los beneficios” o “desproporcionales” (se podrían plantear algunas diferencias según el grado de desproporcionalidad). Cuando de la investigación no cabe esperar un BPD diferente al de la PCH, o cuando no es esperable beneficio directo alguno, se utilizaría el criterio de riesgo mínimo y las categorías relacionadas (incremento menor e incremento mayor sobre el mínimo). Si llevamos estos criterios a una tabla se podría otorgar un valor a la RBR, según la combinación de BPD y RPD, en una escala de 5 categorías desde -2 (RBR muy desfavorable) a +2 (RBR muy favorable) (Tabla 5). Cuando la RBR es -2 la investigación sería maleficiente y no tendría justificación en ninguna circunstancia, es decir, se rechazaría en el nivel I (nivel de los principios de no-maleficencia y justicia) y ni siquiera se plantearía que se juzgara en el nivel II (principios de autonomía y beneficencia) por el sujeto de investigación⁶. Una RBR de -1 tampoco lo sería, pero se podría intentar justificar una excepción si se dan otras circunstancias muy favorables y permitir que la decisión final se adopte en el nivel II. Las categorías 0, +1 y +2, permitirían superar la evaluación en el nivel I y pasar la decisión final al sujeto de investigación (nivel II).

La vulnerabilidad modularía algunas de las valoraciones realizadas anteriormente (Tabla 6). El grado de vulnerabilidad se ha simplificado al máximo (no vulnerable, capaz pero vulnerable e incapaz), por lo que admite gradaciones ulteriores. Por ejemplo, los menores se encontrarían en la tercera categoría, pero convendría distinguir grupos en función de la edad, como mínimo dos: menores de 12 años y entre 12 y 15 años. Los mayores de 15 años se encontrarían normalmente en la primera o segunda categoría. La segunda categoría implica que formalmente la persona es capaz pero reúne algún criterio que le hace vulnerable, por ejemplo, la institucionalización, o el tipo de enfermedad (crónica, rara, debilitante, etc.) o situación de

TABLA 5. Integración de beneficios potenciales directos (BPD) de la investigación con los riesgos potenciales directos (RPD) para estimar la relación beneficio-riesgo en una escala de 5 categorías: -2 (muy desfavorable), -1 (desfavorable), 0 (nula), +1 (favorable) y +2 (muy favorable)

BPD de la investigación	RPD de la investigación		
	Proporcional	Desproporcional	
> PCH ^a	+2, +1, 0	-1, -2	
< PCH ^b	+1, 0	-1, -2	
	Nulo o mínimo	Incremento menor sobre el mínimo	Incremento mayor sobre el mínimo
= PCH ^d	0	-1	-2
Nulo ^e	0	-1	-2

^aPor ejemplo, estudios en los que se prueba un nuevo tratamiento en una enfermedad que carece de tratamiento.

^bPor ejemplo, estudios en los que se compara un tratamiento nuevo con un placebo, cuando existe una terapéutica estándar aceptada. En este caso el beneficio potencial del placebo sería a priori inferior al de la práctica habitual.

^cEl riesgo podría ser proporcional en el caso de que se probara un nuevo tratamiento cuya expectativa de beneficio fuera menor que el tratamiento estándar, pero con un perfil de reacciones adversas mucho más favorable.

^dPor ejemplo cuando se compara un tratamiento nuevo con el tratamiento estándar y se espera un beneficio similar.

^ePor ejemplo, estudios de fase I o estudios fisiopatológicos en los que se estudian los mecanismos de enfermedad y no es esperable un beneficio potencial directo para el sujeto de investigación.

TABLA 6. Aceptabilidad de una investigación en función de la relación beneficio-riesgo y del grado de vulnerabilidad (aparte se tendrían que juzgar las otras normas éticas^(6,9))

Vulnerabilidad	Relación beneficio-riesgo				
	+2	+1	0	-1	-2
No vulnerable	Gris	Gris	Gris	Blanco	Negro
No incapaz, pero vulnerable	Gris	Gris	Blanco	Blanco	Negro
Incapaz	Gris	Gris	Blanco	Negro*	Negro

Gris: aceptable; Blanco: Precaución; Negro: Inaceptable.

*En la mayor parte de las circunstancias estas investigaciones en incapaces no serían aceptables, porque se entiende que hay un perjuicio potencial neto más allá del mínimo, pero la decisión final ha de tener en cuenta, en cada caso concreto, la importancia del conocimiento que se pretenda adquirir y el cumplimiento de las otras normas morales.

la misma (fases terminales), el seno familiar (familia desestructurada) etc. Estos criterios se pueden aplicar a todos y cada uno de los grupos o personas que participan en la investigación, pero al menos hay que hacerlo con el grupo que a priori parezca más desfavorecido.

En las áreas grises de la tabla 6 se puede tener una razonable seguridad de que al sujeto de investigación no se le perjudica objetivamente con la investigación. En las áreas negras, en cambio, se sugiere que el sujeto sale netamente perjudicado. Las áreas blancas exigen afinar mucho más para resolver el problema. El grado de vulnerabilidad modifica, naturalmente, la aceptabilidad de una investigación en el nivel I, tendiendo a ser más proteccionistas cuanto más vulnerable sea el sujeto de investigación.

Es evidente que el resultado del método descrito es meramente orientativo para el CEI y, quizá, el único mérito que pueda tener sea el de sistematizar el análisis. El CEI, por otra parte, puede proponer cambios en el protocolo que mejoren el balance beneficio-riesgo.

BIBLIOGRAFÍA

1. De Epalza M. Nota sobre la etimología árabe-islámica de riesgo. Edición digital a partir de Sharq Al-Andalus, núm. 6. Alicante: Universidad, Departamento de Literatura Española; 1989. p.185-92. Edición digital de la Biblioteca Virtual Miguel de Cervantes por cortesía del editor. Disponible en: <http://www.cervantesvirtual.com/obra/notas-sobre-la-etimologia-rabeislamica-de-riesgo-0/>.
2. National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research. Belmont Report: Ethical Principles and Guidelines for the Protection of Human Subjects of Reserch. Federal Register, 1979. Disponible en: <http://ohsr.od.nih.gov/guidelines/belmont.html> (traducción al castellano disponible en: http://ier.isciii.es/er/pdf/er_belmo.pdf.)
3. Levine RJ. Ethics and regulation of clinical research, 2nd ed, New Haven: Yale University Press; 1988.
4. Canimas J (coord.). Guía Investigación Clínica 2013 – Aspectos éticos y jurídicos a tener en cuenta en los estudios clínicos de fase II y III. Documenta Universitaria, Universitat de Girona, 2012.
5. Maguire A, De Abajo FJ. Evaluación de la relación beneficio-riesgo de los medicamentos: evidencia, cuantificación e incertidumbre- Hacia la objetividad y transparencia. En: Dal-Re R, Carné X, Gracia D (eds.). Luces y sombras de la investigación clínica. Triacastela, 2013. p. 347-70.
6. De Abajo FJ. El progreso responsable: bases lógicas y éticas de la investigación clínica. En: Gracia D, Martínez JA, eds. Bioética en la educación secundaria. Colección: Aulas de verano. Serie: Ciencias. Ministerio de Educación y Ciencia. Secretaría General Técnica, 2006. p. 51-91.
7. Gracia D. La deliberación moral: el método de la ética clínica. Med Clín (Barc). 2001; 117: 18-23.
8. Department of Health and Human Services. Code of Federal Regulations Title 45 Public Welfare Part 46 Protection of Human Subjects, Subpart D: Additional Protections for Children Involved as Subjects in Research. Disponible en: <http://ohsr.od.nih.gov/guidelines/45cfr46.html>.
9. De Abajo FJ. Ética de la investigación clínica con niños: historia, fundamentación y método. En: De los Reyes M, Sánchez-Jacob M, eds. Bioética y Pediatría. Proyectos de vida plena, Sociedad de Pediatría de Madrid y Castilla-La Mancha. Madrid: Ergon; 2010. p. 559-74.
10. Wendler D, Emanuel EJ. What is a “minor” increase over minimal risk? J Pediatr. 2005; 147: 575-8.
11. Ethical considerations for clinical trials on medicinal products conducted with the paediatric populations. Disponible en: http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-10/ethical_considerations_en.pdf.
12. Additional Protocol to the Convention on Human Rights and Biomedicine, concerning Biomedical Research. Disponible en: <http://conventions.coe.int/treaty/en/treaties/html/195.htm>.
13. De Abajo FJ, Cabrero L. Vulnerabilidad y riesgos en investigación pediátrica. En: De Abajo FJ, Navajas A (eds.). Investigación pediátrica clínica y traslacional en la era genómica. Madrid: Instituto Roche; 2012.



3

Valoración del riesgo al que se exponen los pacientes en investigación clínica: percepción del riesgo

Carlos Aibar-Remón
CEIC de Aragón

Los riesgos de la investigación clínica: no es lo mismo medir que percibir

INTRODUCCIÓN

El riesgo se define en el Diccionario de la Real Academia Española como la contingencia o proximidad de un daño. En el campo de la investigación clínica el término está ligado a la asociación causal, y a la probabilidad de que ocurran hechos como fallecimiento, agravamiento, incidentes, accidentes, curación, mejoría, etc.

Además del aspecto epidemiológico, cuantificable mediante distintos indicadores, el riesgo tiene una dimensión de aceptabilidad social y de apreciación individual, relacionada con la forma en que se comunica, factores que afectan a la percepción del mismo y a la posibilidad de participar en la toma de decisiones al respecto.

LOS RIESGOS DE LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Una condición esencial que debe cumplir un ensayo clínico en su formulación es que exista una duda razonable sobre la relación beneficio/riesgo que puede acontecer en cada una de las opciones comparadas. Esta afirmación, que puede parecer numéricamente evidente, a la hora de interpretarla está sujeta a subjetivismo y distinta percepción por parte de los involucrados en la investigación clínica: promotores, investigadores que colaboran en su implementación, pacientes que aceptan participar y los comités de ética de la investigación clínica, que tienen como obligación velar porque se cumplan los principios de no maleficencia y autonomía del paciente, entre otros. Percepción que tiene poco que ver con la precisión que proporcionan los indicadores de riesgo y sus correspondientes intervalos de confianza.

No podemos obviar, así mismo, la influencia que pueden tener los medios de comunicación sobre la percepción del riesgo de profesionales y pacientes. La causa pueden resumirse en una palabra: sensacionalismo⁽¹⁾. La interpretación desmesurada del alcance y beneficios de la investigación, no es exclusiva de los periodistas, sino que se extiende, a veces de forma interesada, a investigadores, revistas científicas, gabinetes de prensa de institutos de investigación, industria, etc.

TABLA 1. Matriz del riesgo: combinando magnitud y trascendencia

Probabilidad	Trascendencia: impacto y gravedad de las consecuencias				
	Insignificante	Tolerable	Moderado	Importante	Catastrófico
Frecuente	**	**	**	****	****
Probable	**	**	**	***	***
Ocasional	*	**	**	**	***
Infrecuente	*	*	**	**	***
Rara	*	*	**	**	**

*: riesgo bajo; **: riesgo moderado; ***: riesgo importante; ****: riesgo intolerable.

Si bien es previsible un acuerdo en los rasgos que determinan que una investigación es bienintencionada y no supone riesgos excesivos, es más improbable que ante la presentación de unos datos cuantitativos, todos tengan la misma apreciación y capacidad de evaluación de riesgos y, particularmente, su magnitud y trascendencia a través de una matriz de riesgos. (Tabla 1).

Tal como han puesto de manifiesto estudios realizados en diferentes ámbitos asistenciales⁽²⁻⁵⁾ tenemos evidencias de que la asistencia sanitaria implica riesgos no siempre fáciles de cuantificar. Algunos de ellos pueden incrementarse en relación con la investigación.

LA PERCEPCIÓN DEL RIESGO ENTRE LOS PROFESIONALES SANITARIOS

La percepción del riesgo por los profesionales de la salud está determinada por más factores que los estrictamente epidemiológicos. En un destacado editorial sobre los riesgos para la salud y la gestión de los mismos, Keeney destacaba, entre otros, una serie de hechos –constatables por cualquier profesional con años de experiencia– como los siguientes⁽⁶⁾:

- Actuaciones dirigidas a reducir riesgos pueden traer consigo otros insuficientemente evaluados. Como ejemplo puede mencionarse la utilización de nuevas pruebas diagnósticas que mejoran la precisión de las utilizadas hasta un determinado momento, pero que pueden suponer una mayor iatrogenia, sin incrementar la utilidad para el paciente.
- El elevado coste de algunas actuaciones eficaces dirigidas a reducir riesgos poco probables, que puede suponer la imposibilidad de actuar sobre otros riesgos más frecuentes, presentando una deficiente relación coste-oportunidad.
- La probabilidad medida estadísticamente tiene un significado diferente cuando se convierte en probabilidad “ocurrida” o en un caso conocido. En este sentido, el fallecimiento por una reacción adversa a un medicamento en el propio entorno de trabajo o en un familiar próximo, condiciona una percepción distinta de los problemas ligados al uso de medicamentos a partir de ese momento.

Asimismo, la insuficiente competencia de valorar el significado de indicadores de riesgo por parte de algunos profesionales, ha sido destacada como uno de los factores que pueden

contribuir a distorsionar la percepción del riesgo, de determinadas actuaciones diagnósticas y terapéuticas⁽⁷⁾.

LA PERCEPCIÓN DEL RIESGO POR LOS PACIENTES

Los requerimientos que los pacientes esperan de los profesionales sanitarios son elementales pero, en ocasiones, complejos de poner en práctica: contacto visual, comunicación, información adecuada a las necesidades, tiempo suficiente de dedicación y no demasiado tiempo de espera para ser atendido⁽⁸⁾. Sí bien es difícil consensuar entre profesionales y pacientes los criterios para definir un buen paciente, sí que puede afirmarse cuando menos, que un paciente bien informado es más probable que sea un buen paciente.

Aunque, lamentablemente, no existe una fórmula que garantice una buena comunicación de los riesgos y una percepción ajustada a la realidad de los mismos; cuando menos, deben de considerarse los siguientes aspectos:

- Lo percibido como aparente por un paciente constituye su realidad. Esta está determinada tanto por los hechos y la evidencia científica, como por sus creencias, actitudes, valores y experiencias anteriores.
- La credibilidad de los mensajes se juzga primero por la fuente y después por el contenido⁽⁹⁾. Normas generales de toda entrevista clínica como empatía, calidez, concreción del mensaje y respeto, pueden contribuir a mejorar la confianza en el profesional.
- En relación con los contenidos a transmitir, un problema frecuente es conseguir hacer tangibles tanto el riesgo como el beneficio de las actividades propuestas, a fin de hacer perceptible la comparación de uno y otro y, en el caso de la investigación clínica, también los riesgos y beneficios de no participar en la misma.
- La forma y el sentido positivo o negativo en que se presenta la información sobre los riesgos puede determinar un sesgo de percepción (*framing bias*)⁽¹⁰⁾, debido a la escasa capacidad que, a veces, presentan los pacientes para el razonamiento numérico y los conceptos sobre probabilidades⁽¹¹⁾.
- La adecuación del mensaje al receptor, exige reflexionar sobre cuestiones como qué es lo que ya sabe, qué es lo que quiere conocer y qué es lo que consideramos que debe saber.

Aun cuando se realiza correctamente, la comunicación del riesgo no resuelve todos los problemas ni evita los conflictos. En cualquier caso, es un hecho que una comunicación de riesgos deficiente o inexistente conduce a una percepción incorrecta de los mismos.

MODIFICADORES DE LA PERCEPCIÓN DEL RIESGO

En un estudio seminal clásico sobre la percepción del riesgo, Slovic señalaba varios moduladores o condicionantes de la percepción del riesgo, tales como los siguientes⁽¹²⁾:

- Voluntariedad: la percepción de riesgo se atenúa y se acepta mejor si el mismo se elige voluntariamente.
- Capacidad de control por el propio paciente o por expertos en la materia en los que se confía.

- Proximidad temporal entre causa y posibles efectos: el retardo en la aparición de daños condiciona una mayor tolerancia a los riesgos al ser estos menos observables.
- Habitación: suelen generar más temor riesgos “nuevos” y poco probables que otros con los que estamos familiarizados.
- La repercusión sobre grupos vulnerables como niños, embarazadas o futuras generaciones. Los riesgos percibidos como de distribución equitativa son más aceptados que aquellos percibidos como resultado de la inequidad.

Añadamos a estos, el modo en el que se facilita la información. El deber de los profesionales e investigadores respecto a la comunicación del riesgo es proporcionar a los pacientes información sobre opciones terapéuticas, posibilidades diagnósticas y cambios en su estilo de vida, de forma que pueda ser comprendida, respetando el derecho de los mismos a involucrarse en las decisiones sobre su atención⁽¹³⁾.

Si bien no existe suficiente evidencia sobre el modo más útil para presentar la información sobre el riesgo⁽¹⁴⁾, existen indicios de que, a pesar de la dificultad para interpretarla, la información cuantitativa es útil y necesaria^(15,16). Probabilidades, estimaciones del riesgo relativo, *odds ratio*, diferencias del riesgo y el número de pacientes que es necesario tratar, se han mostrado idóneas en algunos casos, pero son de difícil comprensión e interiorización para pacientes y profesionales. Por otro lado, expresiones como “algunas veces”, “a menudo”, “rara vez”, “casi siempre”, “en ocasiones”, “con alguna frecuencia”,... son imprecisas, utilizadas de forma variable por los diferentes profesionales, presentan matices de significado según el idioma y son de valor limitado para tomar decisiones informadas ya que tienden a sobreestimar el riesgo en relación a cuando se presentan en forma numérica⁽¹⁷⁻¹⁹⁾.

Consejos habituales sobre la comunicación en general, pueden ser de utilidad en la comunicación del riesgo de participar en un ensayo clínico: escuchar más que hablar, planificar lo que se quiere transmitir, realizar comparaciones con los riesgos de la vida habitual, satisfacer las necesidades de información conforme van surgiendo, utilizar un lenguaje asertivo, sencillo y comprensible, emplear gráficos y esquemas, no interrumpir innecesariamente y mantener flexibilidad y comprensión con pensamiento, valores y conductas distintas (Tabla 2)⁽²⁰⁾.

GESTIÓN DE LA INCERTIDUMBRE: CONSTRUYENDO CONFIANZA Y MEJORANDO LA SEGURIDAD

En un entorno en el que las decisiones compartidas sobre las cuestiones que afectan a los pacientes constituyen un imperativo ético^(21,22) hay dos cuestiones clave a la hora de tomar decisiones sobre el riesgo: la trascendencia que tiene la decisión sobre la salud del paciente y el grado de incertidumbre existente⁽²³⁾.

La incertidumbre que rodea la toma de decisiones recae, esencialmente en el profesional y está fundamentada en la evidencia disponible. En aquellas decisiones importantes en las que existe bajo nivel de certidumbre sobre los resultados, las prioridades de los pacientes deben prevalecer en la toma de decisiones, con el apoyo profesional que sea necesario. En cuestiones en las que la certidumbre es poco discutible y la trascendencia de la decisión para la salud del paciente es considerable, debe asegurarse que la percepción del riesgo es la adecuada.

La confianza es un factor determinante para la efectividad de los mensajes de comunicación de riesgos y es resultado de la competencia percibida y la atención recibida (Tabla 3)⁽²⁴⁾.

TABLA 2. Descriptores sobre la probabilidad de frecuencia de efectos de los medicamentos y acontecimientos de la vida

Descripción	Porcentaje	Significado	Acontecimiento equivalente	Evidencia
Muy frecuente	> 10%	Más de 1 por cada 10	Reintegro en la lotería nacional	1 entre 10
Frecuente	1-10%	Entre 1 por cada 10 y 1 por cada 100	Fallecer por accidente de tráfico en 50 años de conducción	1 entre 85
Poco frecuente	0,1-1%	Entre 1 por cada 100 y 1 por cada 1.000	Fallecer por cualquier causa a lo largo de un año	1 entre 100
Raro	0,01-0,01%	Entre 1 por cada 1.000 y 1 por cada 10.000	Fallecer por accidente doméstico	1 entre 7.100
Muy raro	< 0,01%	Menos de 1 por cada 10.000	El primer premio de la lotería de Navidad	1 entre 65.000

TABLA 3. Competencia y atención: construyendo confianza

Atención	Escasa	Destacada
Destacada	Afecto	Confianza
Escasa	Desconfianza	Consideración

Hay una confianza fundamentada en el control del buen funcionamiento de las instituciones y las personas, basado en la existencia de normas, leyes, regulaciones, transparencia informativa y una cultura en la que priman los valores de la seguridad. Adicionalmente existe otra confianza cimentada en la percepción de que se hace todo lo posible por trabajar correctamente en un escenario asistencial caracterizado por la vulnerabilidad y la incertidumbre⁽²⁵⁾.

Entre las condiciones de la atención que favorecen la credibilidad se encuentran el compromiso, la empatía y la honestidad. La empatía está relacionada con los comportamientos y actitudes de los profesionales frente a los pacientes; principalmente con la habilidad para escuchar y la capacidad para comprender sus pensamientos y emociones; la honestidad, como resultado de la objetividad, la sinceridad y la credibilidad profesional⁽²⁶⁾.

Conseguir un paciente informado es un derecho reconocido por la ley⁽²⁷⁾. Lograr que un paciente que participa en un ensayo clínico sea consciente de los riesgos y beneficios que puede conllevar es, además de una obligación ética del investigador, una meta de calidad asistencial y del proceso de investigación en particular.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fernández E. Para qué sirve la epidemiología. En: Cansino G, Fernández E. Epidemiología para periodistas y comunicadores. Barcelona: Cuadernos de la Fundación Esteve; 2015; 32: 14.

2. Aranaz JM, Aibar C, Vitaller J, Ruiz P, Limón R, Terol E and the ENEAS work group. Incidence of adverse events related to health care in Spain: results of the spanish national study of adverse events. *J Epidemiol Community Health*. 2008; 62: 1022-9.
3. Aranaz J, Aibar C, Limón R, Mira JJ, Vitaller J, Agra Y, et al. A study of the prevalence of adverse events in primary healthcare in Spain. *Eur J Public Health*. 2012; 22: 921-5.
4. Aranaz-Andrés JM, Aibar-Remón C, Limón-Ramírez R, et al. Prevalence of adverse events in the hospitals of five Latin American countries: results of the 'Iberoamerican study of adverse events' (IBEAS). *BMJ Qual Saf*. 2011; 20: 1043-51.
5. Michel P, Olsen S, Limón R, Saillour-Glénisson F, Aibar C, Aranaz J. Assessing and tackling patient harm. A methodological guide for data-poor hospitals. Geneva: WHO; 2011. p. 1-76.
6. Keeney RL. Decisions about life-threatening risks. *N Engl J Med*. 1994; 331: 193-6.
7. Ghosh AK, Ghosh K. Misinterpretation of numbers: a potential source of physician's error. *Lancet*. 2004; 364: 1108-9.
8. Jadad AR, Rizo CA, Elkin MW. I am a good patient believe it or not. *BMJ*. 2003; 326: 1293-4.
9. Tormo MJ, Banegas JR. Mejorar la comunicación de riesgos en salud pública: sin tiempo para demoras. *Rev Esp Salud Pública*. 2001; 75: 7-10.
10. Gigerenzer G, Edwards A. Simple tools for understanding risks: from innumeracy to insight. *BMJ*. 2003; 327: 741-4.
11. Gordon-Lubitz RJ. Risk communication: problems of presentation and understanding. *JAMA*. 2003; 289: 1.
12. Slovic P. Perception of risk. *Science*. 1987; 236: 280-5.
13. Godolphin W. The role of risk communication in shared decision making. *BMJ*. 2003; 327: 692-3.
14. Alaszewski A, Holick-Jones T. How can doctors communicate information about risk more effectively. *BMJ*. 2003; 327: 728-31.
15. Gurmankin AD, Baron J, Armstrong K. The effect of numerical statements of risk on trust and comfort with hypothetical physician risk communication. *Med Decis Making*. 2004; 24: 265-71.
16. Picano E. Informed consent and communication of risk from radiological and nuclear medicine examinations: how to escape from a communication inferno. *BMJ*. 2004; 329: 849-51.
17. Knapp P, Raynor DK, Berry DC. Comparison of two methods of presenting risk information to patients about the side effects of medicines. *Qual Saf Health Care*. 2004; 13: 176-80.
18. Adrian E, Elwyn G, Mulley A. Explaining risks: turning numerical data into meaningful pictures. *BMJ*. 2002; 324: 827-30.
19. European Commission. A guideline on summary of product characteristics. Rev 2. Disponible en http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-2/c/smpc_guideline_rev2_en.pdf (Acceso 18 de mayo de 20015)
20. Aibar C. Del paciente informado al paciente consecuente. *Monografías Humanitas*. 2005; 8: 43-58.
21. Emanuel EJ, Emanuel LL. Four models of the physician-patient relationship. *JAMA*. 1992; 267: 2221-6.
22. Quill TE, Brody H. Physicians recommendations and patient autonomy: finding a balance between physician power and patient choice. *Ann Int Med*. 1996; 125: 763-9.
23. Whitney SN. A new model of medical decisions: exploring the limits of shared decision making. *Medical Decision Making*. 2003; 23: 275-80.
24. Palling J. Strategies to help patients understand risks. *BMJ*. 2003; 327: 745-8.
25. Checkland K, Marshall M, Harrison S. Re-thinking accountability: trust versus confidence in medical practice. *Qual Saf Health Care*. 2004; 13: 130-5.
26. Kasperson RE. Social disturb as a factor in sitting hazardous facilities and communication risks. *Journal of Social Issues*. 1992; 48: 161-87.
27. 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. BOE 274 de 15 de noviembre de 2002: 40.126-40.302.



4

Valoración del riesgo al que se exponen los pacientes en investigación clínica: aseguramiento

Eduardo Asensi Pallarés
CEIC Hospital Infantil del Niño Jesús

INTRODUCCIÓN

La última versión de la Declaración de Helsinki establece, por primera vez, que las personas que sufren un daño durante un ensayo clínico deben ser compensadosⁱ y tratados (párrafo 16).

Es indudable la importancia de la investigación clínica, por los beneficios que implica para los propios sujetos del estudio y, en general, para la sociedad y la ciencia, pero al mismo tiempo su práctica supone una fuente de riesgos para la salud de los participantes, pudiéndose causar daños y perjuicios que habrán de ser reparadosⁱⁱ.

Una investigación clínica se considera aceptable cuando cumple con los preceptos éticos y legales, y un comité ha emitido un dictamen favorable. Si después de ello, y de haber hecho esfuerzos por reducir al máximo los riesgos, un sujeto sufre un daño relacionado con su participación en la investigación, se considera que lo justo, por su contribución al conocimiento que genera la investigación (que debe ser considerada como un bien público), es atenderle medicamente de forma gratuita y compensarle económicamente por el menoscabo de su salud.

El derecho a una compensación que tiene una persona que sufre un daño como consecuencia de la actuación de un tercero, recogido en nuestro Ordenamiento, en el Código Civil [arts. 1902 y ss.] y en la normativa específica sobre investigación clínica, es distinto de la obligación de suscribir un seguro que se exige para el desarrollo de algunas actividades (artículo 75 de la LCS), como la investigación clínica, y que opera como una garantía adicional para los sujetos que se someten a los riesgos que implica la actividad asegurada.

i. World Medical Association. WMA Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. Oct 2013. www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html.

ii. Es una compensación distinta a la que recoge el artículo 3 del RD223/2004, regulador de los ensayos clínicos con medicamentos, en sus apartados 8 y 9, respecto a la compensación por las molestias sufridas en el curso de la investigación y el reintegro de gastos extraordinarios.

En nuestro caso, la vigente normativa sobre ensayos clínicosⁱⁱⁱ establece expresamente cómo opera la responsabilidad del promotor y del investigador principal^{iv}, y la obligación de suscribir un seguro por parte del promotor.

El objetivo del presente trabajo es el estudio del seguro en los ensayos clínicos y, en particular cómo afecta el nuevo Reglamento europeo, nº 536/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo de 16 de abril de 2014, sobre los ensayos clínicos de medicamentos de uso humano, en particular con la introducción de los ensayos de bajo nivel de intervención.

ANTECEDENTES Y ACTUAL REGULACIÓN DEL SEGURO DE ENSAYOS EN ESPAÑA

Real Decreto 561/1993 de 16 de abril, primera norma sobre investigación clínica que establece la obligación de un seguro o garantía similar

En sus inicios, nuestra normativa en materia de ensayos clínicos parte de una completa ausencia del derecho a ser resarcido por los daños derivados de la participación en un determinado ensayo, ni el Real Decreto 944/1978 de 14 de abril de 1978 ni la Orden de 3 de agosto de 1982, hacían mención alguna a la posibilidad de recibir una indemnización como consecuencia de sufrir un perjuicio físico en el contexto de la participación en un ensayo clínico.

El Real Decreto 561/1993 de 16 de abril supone un punto de inflexión en la protección de los derechos y garantías de los sujetos que se someten a ensayo clínico, al regular por primera vez en nuestro país el derecho a recibir una indemnización, así como la especial necesidad de proteger al participante, obligando al investigador/promotor a compensar, tanto asistencial como económicamente hablando, al paciente y/o familiares en caso de que se produjese una complicación en el marco de un ensayo clínico. En concreto, dentro del Anexo 6º del Real Decreto se establece la posibilidad de que –en la hoja de Información– se incluya el modo de compensación económica y tratamiento, en caso de daño o lesión por su participación en el ensayo.

Como precursor de la protección del participante en el ensayo clínico, el Real Decreto 561/1993 regula también por primera vez la obligación previa al inicio del ensayo clínico de la suscripción de un seguro que cubra los daños y perjuicios que como consecuencia del mismo pudiera sufrir el participante en el estudio^v, desarrollando con ello lo establecido en el artículo 62.1 de la Ley 25/1990^{vi}.

iii. Como consecuencia de la aprobación de la Directiva 2001/20/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 4 de abril de 2001, relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas de los Estados miembros sobre la aplicación de buenas prácticas clínicas en la realización de ensayos clínicos de medicamentos de uso humano, se promulga en España el Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, actualmente vigente en nuestro país.

iv. El artículo 13.5 del Real Decreto 561/1993 establece expresamente que: “Se presume, salvo prueba en contrario, que los daños que afecten a la salud de la persona sujeta a ensayo, durante la realización del mismo y en el año siguiente a la terminación del tratamiento, se han producido como consecuencia del ensayo. Sin embargo, una vez concluido el año, el sujeto del ensayo está obligado a probar el nexo entre el ensayo y el daño producido”.

v. Art. 13 RD 561/1993

vi. Art. 62.1 Ley 25/1990 Solo podrá realizarse un ensayo clínico cuando previamente se hayan adoptado las disposiciones reglamentarias sobre los seguros o indemnizaciones que cubran los daños y perjuicios que como consecuencia del ensayo puedan resultar para la persona en que hubiere de realizarse.

Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos

Mientras no se apruebe el proyecto de Real Decreto de ensayos^{vii}, que además deberá adaptarse al Reglamento europeo, y todo ello antes del 28 de mayo de 2016, fecha en la que quedará derogada la Directiva 2001/20/CE, en la actualidad la normativa específica de aplicación en materia de investigación clínica en España es el Real Decreto de 2004.

Pues bien, en el vigente RD se establece expresamente, en el apartado primero de su artículo 8, que solo podrá realizarse un ensayo clínico con medicamentos en investigación si, previamente, se ha concertado un seguro u otra garantía financiera que cubra los daños y perjuicios que puedan ser consecuencia del ensayo. En el mismo apartado, a continuación, recoge como excepción a la obligación de suscribir un seguro; cuando el ensayo se refiera a medicamentos autorizados en España, siempre y cuando su utilización se ajuste a las condiciones de uso autorizadas y, además, el Comité Ético de Investigación Clínica considere que las intervenciones a las que serán sometidos los sujetos por su participación en el ensayo suponen un riesgo equivalente o inferior al que correspondería a su atención en la práctica clínica habitual.

Con el objeto de fomentar la investigación, la norma establece otra excepción a la obligación de contratar un seguro para el caso de que el promotor e investigador principal sean la misma persona, y el ensayo clínico se realice en un centro sanitario dependiente de una Administración pública, y siempre se adopten otras medidas para facilitar la garantía de los riesgos específicos derivados del ensayo. En la práctica, en alguna Comunidad Autónoma se incluyen dentro de la póliza general de responsabilidad civil profesional la cobertura de los ensayos clínicos en los que el promotor y el investigador principal son dependientes de la Administración Pública.

El promotor del ensayo es el responsable de la contratación del seguro, y por tanto el tomador, mientras que los asegurados deberán ser el propio promotor, el investigador principal y sus colaboradores, e incluso el hospital o centro donde se lleve a cabo el ensayo clínico. En cuanto a la cuantía que debe ser objeto de seguro, el RD establece un importe mínimo de 250.000 euros por sujeto sometido a ensayo clínico, y en el caso de que la indemnización se fije como renta anual, el límite de la cobertura del seguro o de la garantía financiera será de al menos 25.000 euros anuales por cada sujeto sometido al ensayo clínico y, por último, admite que se establezca un tope de cobertura como capital asegurado máximo por ensayo clínico y año de 2.500.000 euros.

En cualquier caso, es importante aclarar que el hecho de que no haya una obligación específica de contratar un seguro, o que el mismo no cubra todos los daños, no exime de responsabilidad, si la hubiere, al promotor y al investigador principal. De hecho, el promotor y el investigador principal son responsables solidariamente, y les incumbe la carga de la prueba, esto es la obligación de probar que los daños reclamados no son consecuencia del ensayo, durante el tiempo que dure su realización y durante el año siguiente a la terminación del tratamiento^{viii}. Con la fijación de esta responsabilidad solidaria se establece un doble

vii. Versión de 17/5/2013. Proyecto de Real Decreto por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los comités de ética de la investigación con medicamentos y el registro de estudios clínicos.

viii. Art. 8.3 RD Ni la autorización administrativa, ni el dictamen favorable del Comité Ético de Investigación Clínica eximirán de responsabilidad al promotor del ensayo clínico, al investigador principal y sus colaboradores o al hospital o centro donde se realice el ensayo clínico en estas circunstancias.

mecanismo de protección al sujeto participante, por un lado se les protege en los casos de problemas de cobertura del seguro y, por otro, evita que posibles responsables se declarasen insolventes y/o aleguen falta de legitimación para responder del daño que debe ser objeto de reparación pecuniaria.

Proyecto de Real Decreto por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el registro de estudios clínicos

En relación con la regulación del seguro en materia de investigación clínica, requiere mención especial el proyecto del nuevo Real Decreto de Ensayos Clínicos publicado el pasado día 17 de mayo de 2013. Dicho proyecto, aún sin aprobar, y absolutamente condicionado por el Reglamento europeo, recoge una serie de novedades respecto al sistema de compensación y de exoneración de responsabilidad. La primera y principal novedad, en la línea de la normativa comunitaria, crea la figura del ensayo de bajo riesgo^x, que libera de la necesidad de contratar seguro. Aunque el Real Decreto 223/2004 excluía la necesidad de seguro en ensayos con medicamentos autorizados y que implicase de facto una mera aleatorización del sujeto, con el nuevo borrador el problema se centra en aquellos medicamentos cuyo *uso estándar* es distinto al de la autorización de comercialización, lo que supone la autorización de ensayos clínicos en fase IV sin necesidad de contratar un seguro de responsabilidad civil.

Por otro lado, y en estrecha relación con la problemática del seguro de responsabilidad civil, se exonera de indemnizar al paciente en aquellos casos en los que el daño sufrido sea consecuencia de las reacciones adversas conocidas en el momento que el sujeto otorga el consentimiento informado, y en caso de ser un medicamento no autorizado para su comercialización se entenderá como reacción adversa conocida aquellas mencionadas en el consentimiento informado^x.

Es decir, por un lado mantiene la regulación del Real Decreto 223/2004 respecto a los daños derivados de la propia evolución de la enfermedad, y por otro introduce una novedad que afecta al régimen de garantías del sujeto participante del estudio, daños que se encuentran tipificados en el consentimiento informado.

ix. Art. 2.4 Borrador Real Decreto de Ensayos Clínicos 17 de mayo de 2013 «Ensayo clínico de bajo riesgo con medicamentos»: un ensayo clínico que cumpla todas las condiciones siguientes: los medicamentos en investigación son asignados por protocolo, están autorizados y no se modifican para la realización del ensayo clínico; según el protocolo del ensayo clínico, los medicamentos en investigación se utilizan de conformidad con los términos de la autorización de comercialización, o su uso constituye un tratamiento estándar en España aun fuera de los términos de la autorización de comercialización; los procedimientos complementarios de diagnóstico o seguimiento entrañan un riesgo y carga adicionales para la seguridad de los sujetos que son mínimos comparados con los de la práctica clínica habitual.

x. Art. 9.3 Borrador Real Decreto de Ensayos Clínicos 17 de mayo de 2013 «A los efectos del régimen de responsabilidad previsto en este artículo, serán objeto de resarcimiento todos los gastos derivados del menoscabo en la salud o estado físico del sujeto sometido al ensayo clínico, así como los perjuicios económicos que se deriven directamente de dicho menoscabo, siempre que este no sea inherente a la patología objeto de estudio, o se incluya dentro de las reacciones adversas conocidas en el momento que el sujeto otorga el consentimiento informado antes de iniciar su participación para los medicamentos que se utilizarán durante el ensayo, así como la evolución propia de su enfermedad como consecuencia de la ineficacia del tratamiento. A estos efectos, cuando el medicamento esté autorizado, se considerarán reacciones adversas conocidas las indicadas en el prospecto. Cuando el medicamento no tenga una autorización de comercialización, se considerarán reacciones adversas conocidas las que se mencionen en la hoja de información al sujeto aprobada por el CEIm»

La introducción de dicho supuesto supone un cambio sustancial en la naturaleza jurídica del consentimiento informado, puesto que pasa de ser el garante del cumplimiento del derecho a la información y autorización a participar, para correr el riesgo de convertirse en un documento de exención de responsabilidad, pudiéndose incluir en el consentimiento cualquier tipo de daño, aunque no fuese esperado, y todo ello con la única finalidad de evitar la responsabilidad y por ende una indemnización. De hecho, hoy ya es una práctica, y cada vez más habitual, que los consentimientos informados incluyan listas cada vez más extensas sobre posibles efectos adversos.

Para evitar la pérdida de garantías de los sujetos que se someten a investigación, sería necesario exigir al investigador/promotor documentación científica suficiente que avale las reacciones adversas que se describen en la hoja de consentimiento informado, tal y como recomienda el Comité de Bioética de España^{xi}. Pero aún más, de no modificarse el precitado precepto, nos encontraríamos ante la posibilidad de que la responsabilidad solidaria regulada en los anteriores *Reales Decretos* y en el Borrador, en su artículo 9.5^{xii}, perdiese su finalidad, puesto que es altamente improbable que, ante la posibilidad de quedar exonerado de responsabilidad, el promotor/investigador no incluya todo tipo de riesgos en el consentimiento. Por este motivo, el Comité de Bioética de España^{xiii}, propone en un informe una nueva redacción de ambos preceptos, con el fin de proteger al sujeto participante en el ensayo.

NUEVO PANORAMA NORMATIVO: REGLAMENTO EUROPEO Nº 536/2014

El nuevo Reglamento (UE) nº 536/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo de 16 de abril de 2014, establece expresamente en su exposición de motivos y, luego lo reitera en el Capítulo XII sobre indemnización por daños y perjuicios, que en los ensayos clínicos debe garantizarse una indemnización por daños y perjuicios, y los Estados miembros deben velar por que existan mecanismos de indemnización de los daños y perjuicios sufridos por un sujeto de ensayo que sean acordes con la naturaleza y el alcance del riesgo^{xiv}, pero introduce una serie de novedades respecto de la necesidad de suscribir un seguro, y que puede afectar a los derechos y garantías de los sujetos.

xi. Informe sobre el Borrador de Real Decreto de fecha 23 de julio de 2013.

xii. Art. 9.5 Borrador Real Decreto de Ensayos Clínicos 17 de mayo de 2013: *“Cuando no se concierte seguro u otra garantía financiera o, por cualquier circunstancia, el seguro o la garantía financiera concertados no cubran enteramente los daños, el promotor del ensayo clínico, el investigador principal y el hospital o centro donde se realice el ensayo serán responsables solidariamente, sin necesidad de que medie culpa, del daño que en su salud sufra el sujeto sometido al ensayo clínico, así como de los perjuicios económicos que se deriven, incumbiéndoles la carga de la prueba de que no son consecuencia del ensayo clínico o de las medidas terapéuticas o diagnósticas que se adopten durante su realización. (...)”*

xiii. Informe sobre el Borrador de Real Decreto de fecha 23 de julio de 2013.

xiv. (apartado 61 de la exposición de motivos) y artículo 76.1 Cuando, en el transcurso de un ensayo clínico, los daños causados a un sujeto de ensayo den lugar a la responsabilidad civil o penal del investigador o del promotor, las condiciones de tal responsabilidad, la causalidad, el nivel de daños y perjuicios y las sanciones deben seguir rigiéndose por el Derecho nacional.

La principal novedad es la introducción de los **ensayos de bajo nivel de intervención**^{xv}, similar a los ensayos de bajo riesgo que recoge nuestro proyecto de RD. De acuerdo con la Recomendación del Consejo de Cooperación y Desarrollo Económico de diciembre de 2012, en el que se establecían diferentes categorías de riesgo para los ensayos clínicos, declara la conveniencia que estos ensayos clínicos estén sujetos a normas menos rigurosas en lo que se refiere a la monitorización, requisitos del contenido del archivo maestro, y en lo que ahora tratamos, exigencias como la necesidad de contratar un seguro.

Esta nueva definición de ensayo de bajo nivel de intervención es importante, y más aún si lo ponemos en relación con el artículo 76 del Reglamento, ya que precisamente una de los supuestos en los que se exime al promotor de la exigencia de contratar un seguro, garantía o mecanismo similar, es el hecho de que se trate de un ensayo de este tipo. Eso sí, se trata de una eximente condicionada a la existencia de un mecanismo de indemnización aplicable que cubra los daños y perjuicios que pueda sufrir el sujeto en el ensayo, como consecuencia de la utilización del medicamento en investigación.

En concreto, en el apartado tercero del artículo 76 se dice, literalmente, lo siguiente: *Los Estados miembros no exigirán que el promotor haga ningún uso adicional del mecanismo a que hace referencia el apartado 1 [Establece que los estados miembros fijen mecanismos de compensación en forma de seguros o garantías similares], en relación con ensayos clínicos de bajo nivel de intervención si el mecanismo de indemnización vigente aplicable cubre los daños y perjuicios que pueda sufrir el sujeto de ensayo como consecuencia de la utilización de un medicamento en investigación de conformidad con el protocolo de ese ensayo clínico en particular en el territorio de ese Estado miembro.* Así pues, el Reglamento europeo establece que no es necesario exigir la contratación de un seguro o garantía similar en los ensayos de bajo nivel de intervención, siempre y cuando el sistema de indemnización del estado miembro permita cubrir los daños y perjuicios que pueda sufrir cualquier persona como consecuencia del medicamento en investigación.

En consecuencia, y tras la entrada en vigor del nuevo reglamento^{xvi}, será obligatorio el establecimiento de un régimen de responsabilidad por daños en los ensayos clínicos en todos los Estados miembros de la Unión Europea, lo que supone un gran avance en este campo, reconociendo un derecho más al participante en la investigación. No obstante, algún autor ha apuntado ya que puede crear un problema añadido, al dejar en manos de los Estados miembros los requisitos para ejercitar el derecho, y por tanto obtener la reparación y/o indemnización, causando importantes diferencias entre los Estados que tengan un régimen flexible de responsabilidad por daños, en el cual sea difícil obtener una indemnización por parte del causante del daño, y aquellos otros que establezcan un régimen más estricto en este campo.

En la misma línea, si bien es cierto que la norma exige al promotor que se justifique que se trata efectivamente de un ensayo clínico de bajo nivel de intervención, e incluso impone

xv. Artículo 2.3) «ensayo clínico de bajo nivel de intervención»: un ensayo clínico que cumpla todas las condiciones siguientes: a) los medicamentos en investigación, excluidos los placebos, están autorizados; b) según el protocolo del ensayo clínico: i) los medicamentos en investigación se utilizan de conformidad con los términos de la autorización de comercialización, o ii) el uso de los medicamentos en investigación se basa en pruebas y está respaldado por datos científicos publicados sobre la seguridad y eficacia de dichos medicamentos en investigación en alguno de los Estados miembros implicados, y c) los procedimientos complementarios de diagnóstico o seguimiento entrañan un riesgo o carga adicional para la seguridad de los sujetos que es mínimo comparado con el de la práctica clínica habitual en alguno de los Estados miembros implicados.

xvi. Véase artículo 99 del Reglamento.

la exigencia de un archivo maestro al investigador/promotor con los documentos esenciales relacionados con el ensayo, sería igualmente conveniente que se definiera de una forma más exhaustiva, con el fin de evitar futuros conflictos, cuándo se entiende que el respaldo científico es suficiente, o que el riesgo es mínimo comparado con la práctica habitual para que se pueda calificar el ensayo como de bajo nivel de intervención, puesto que ello va a implicar un menor control de monitorización, y una reducción de garantías para el sujeto, como es la posible falta de cobertura a través de un seguro de responsabilidad civil.

En este punto, el propio Reglamento aclara que el riesgo para la seguridad de los sujetos de un ensayo proviene sobre todo de dos fuentes, el medicamento en investigación y la intervención, pero muchos ensayos clínicos entrañan un riesgo adicional para la seguridad de los sujetos que es mínimo comparado con el de la práctica clínica habitual. Esto es así, cuando su uso se base en pruebas y esté respaldado por datos científicos documentados sobre la seguridad y eficacia de ese medicamento, y la intervención solo suponga un riesgo adicional muy limitado para el sujeto de ensayo, comparado con el de la práctica clínica habitual. Las pruebas científicas publicadas que respalden la seguridad y la eficacia de un medicamento en investigación, que no se utilice según las condiciones de la autorización de comercialización, pueden incluir datos de alta calidad publicados en artículos de revistas científicas, así como protocolos de tratamiento nacionales, regionales o institucionales, informes de evaluación de tecnologías de la salud y otras pruebas procedentes.

En definitiva, la incorporación de los ensayos de bajo nivel de intervención implica menos exigencias para el fomento de la investigación, como la suscripción de un seguro, pero deben estar suficientemente respaldados por datos científicos sobre la seguridad del medicamento y deben suponer un riesgo muy limitado para el sujeto del ensayo en comparación con la práctica diaria. Todo ello deberá tenerse muy en cuenta por los comités en la evaluación de las solicitudes de autorización de ensayos clínicos.

CONCLUSIONES

1. Todos los sujetos que participan en un ensayo clínico tienen derecho a ser compensados en el caso de que sufran un perjuicio, y como garantía adicional, el actual Real Decreto sobre los ensayos clínicos establece la obligación de suscribir un seguro.
2. En ocasiones, por sus implicaciones económicas, el seguro es calificado como una traba administrativa más, pese a que no deja de ser una garantía para los sujetos participantes, e incluso una protección patrimonial para el promotor e investigador principal, puesto que responden hasta un año después de que finalice el ensayo de forma objetiva y solidaria de los perjuicios que puedan sufrir los sujetos.
3. El nuevo Reglamento europeo, con un claro propósito de fomentar más la investigación, establece una nueva clasificación que implica la flexibilización de alguno de los requisitos que se venían exigiendo para la práctica de la investigación clínica y, en algún caso, como son los ensayos de bajo nivel de intervención, incluso los exime de la exigencia de un seguro, siempre y cuando el estado miembro tenga un sistema que garantice en su caso una compensación.
4. Esta nueva clasificación, desde el punto de vista de los sujetos, puede suponer la pérdida de una garantía en el sistema de compensación por daños en un ensayo clínico. Por ello,

los miembros de los comités que velan por los derechos y garantías de los sujetos que se participan en una investigación clínica, están obligados a comprobar que realmente los ensayos que se presentan bajo la denominación de bajo nivel de intervención están suficientemente avalados.

BIBLIOGRAFÍA

- De Abajo FJ, Rodríguez A, Blas J. El seguro de responsabilidad civil en los ensayos clínicos: reflexiones a propósito de una reclamación. *Med Clín (Barc)*. 2013; 140: 224-8.
- García Amez J. La responsabilidad civil por daños y perjuicios causados a los pacientes participantes en los ensayos clínicos y su aseguramiento. *Revista Española de Seguros*; 2014; 160: 413-32.
- Luna Yerga Á. La prueba de la responsabilidad médico-sanitaria. Madrid: Thomson-Civitas; 2004.
- Asensi Pallarés E, Cid-Luna Clares I. El seguro de responsabilidad civil profesional en el ámbito sanitario. En: Palomar Olmeda A, Cantero Martínez J. (dirs). *Tratado de Derecho Sanitario. Volumen II*, Thomson Reuters Aranzadi, Cizur Menor, 2013.
- Mir Puigpelat O. La responsabilidad patrimonial de la Administración sanitaria. Madrid: Civitas; 2000.
- Asensi Pallarés E, Montalvo Rebuelta P. Problemática del sistema de indemnización en ensayos clínicos en España. Libro de Ponencias y Comunicaciones-1 Congreso ANCEI. Madrid: Ergon; 2014. p. 103-9.
- Informe del Comité de Bioética de España sobre el proyecto de Real Decreto de Ensayos Clínicos, Madrid, 23 de julio de 2013.



5 Participación de los pacientes en los Comités de Ética de la Investigación

Iciar Alfonso Farnós
CEIC de Euskadi

Los Comités de Ética de la Investigación (CEI), organismos independientes, constituidos por profesionales sanitarios y miembros no sanitarios, tienen la función asignada de velar por la protección de los derechos, seguridad y bienestar de los sujetos que participan en proyectos de investigación biomédica. Los miembros de los CEI deben ser capaces de proporcionar un balance equilibrado entre la búsqueda del mayor bien común que pudiera alcanzarse mediante la investigación biomédica, y el reconocimiento y protección de la dignidad humana, los derechos, la salud y el bienestar, así como los intereses de los participantes en la investigación. Por encima de todo ello, deben garantizar que, ante cualquier conflicto, los intereses y el bienestar de las personas que participan en la investigación tendrán preferencia frente al mero interés de la sociedad o de la ciencia.

Para asumir adecuadamente las responsabilidades asignadas, los CEI deben ser multidisciplinares y su composición debe reflejar una adecuada diversidad de puntos de vista, tanto de profesionales como de miembros legos. Los participantes legos de los CEI representan a aquellas personas que no tienen formación o experiencia específica en relación con la investigación biomédica, la medicina, o la asistencia médica, pero disponen de la cualificación necesaria para incorporar los valores de la comunidad, y para asegurar el respeto de los derechos de los sujetos. A este respecto, la mayoría de los comités, tal y como exige la normativa actualmente vigente, cuentan con abogados y/o economistas que tienen, por tanto, la formación suficiente para garantizar la protección de los pacientes y carecen, en general, de los conocimientos científicos, aspecto que facilita la objetividad de sus apreciaciones. Se espera de ellos, en particular, que reflejen el punto de vista de la población general así como el de los pacientes.

Tal y como determina el Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, la exigencia de miembros legos en los CEI se limita actualmente al requerimiento de que, al menos, dos personas sean ajenas a las profesiones sanitarias, uno de los cuales debe ser licenciado en Derecho. Es por ello que en España, hasta ahora, el control ético de la actividad biomédica ha sido llevado a cabo por comités con presencia casi exclusiva de personas con perfil técnico o profesional. Sin embargo, el nuevo panorama normativo, que entrará próximamente en vigor, otorga un papel relevante a las personas legas, en particular, a los pacientes, como participantes en los CEI. En esta línea, el Reglamento 536/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo de 16 de abril de 2014 sobre los ensayos clínicos de medicamentos de uso humano, define un comité ético como un *organismo independiente, facultado para formular dictámenes, teniendo en cuenta los puntos de vista de las personas legas, en particular, de los pacientes o las organizaciones*

de pacientes. En los mismos términos se expresa el borrador del nuevo Real Decreto de ensayos clínicos, actualmente en trámite.

Los pacientes son participantes activos y esenciales en muchos de los distintos comités y reuniones de la Agencia Europea del Medicamento (EMA), añadiendo valor a los procesos de toma de decisiones. La participación de los pacientes en las deliberaciones de los CEI puede aportar no solo su visión sobre la relevancia de la investigación, sino también su opinión sobre la comprensibilidad de la documentación destinada a los participantes en los ensayos. Además, los pacientes pueden aportar, de forma relevante, su perspectiva sobre otros temas cruciales como los procedimientos y los riesgos a los que van a ser sometidos los participantes. Por otra parte, los pacientes pueden tener un papel destacado en el seguimiento de los estudios aprobados por un CEI, en línea a la exigencia, cada vez más frecuente, de demanda de información sobre los resultados de la investigación por parte de los participantes en la misma. Al hilo de esta consideración, es destacable, a su vez, que la normativa europea, que entrará en vigor en mayo de 2016, exige que los pacientes puedan acceder a los resultados de la investigación, de forma que insta a que el promotor presente un resumen de los resultados del ensayo clínico que sea comprensible para una persona leiga.

Los ensayos clínicos son clave para incorporar los nuevos tratamientos a la práctica clínica y que los pacientes se beneficien de ella. Para que eso sea posible, es necesaria la participación de los pacientes. Una mayor participación agilizaría la obtención de avances en el tratamiento y el acceso a la innovación. En este sentido, se insiste cada vez más en impulsar el papel de los pacientes en el desarrollo clínico de los medicamentos en todas sus fases, y en promover iniciativas que fomenten su protagonismo, para que puedan tener un papel cada vez más activo. En consecuencia, han proliferado las guías dirigidas a clarificar la terminología clave utilizada en los ensayos clínicos. Entender bien todo lo que implican proporcionará a los participantes una mejor perspectiva ante su posible participación en un ensayo clínico. Cada vez más, los pacientes entienden mejor las ventajas de participar, y sus aportaciones hacen posible el desarrollo de medicamentos que atiendan no solo necesidades médicas no cubiertas, sino también aquellas que se puedan identificar desde la perspectiva de los pacientes y que podrían pasar desapercibidas en el desarrollo de un tratamiento. Esta tendencia dirigida a otorgar al paciente un espacio en el que pueda participar en la investigación supone un paso más para situarles en el centro de la misma, aspecto muy presente en la nueva normativa, como se ha descrito previamente.

Actualmente, los CEI en España están a la espera de la publicación del nuevo Real Decreto de ensayos clínicos, cuyo objetivo es adaptar el funcionamiento de los comités a las exigencias del citado Reglamento. En este sentido, los comités son conscientes de que hay aspectos que deben desarrollarse en profundidad. Así, deben establecerse los criterios para la acreditación de pacientes como miembros de un comité; por lo que deberá determinarse si, por ejemplo, va a exigirse que formen parte de una asociación de pacientes, o si se va a solicitar que dispongan de amplios conocimientos en inglés, lengua en la que se va a presentar toda la documentación a los CEI excepto la destinada a los participantes. Las ponencias de esta mesa van a permitir clarificar el papel que pueden desempeñar los pacientes en los Comités de Ética de la Investigación, aportando luz sobre estas cuestiones u otras que surjan en el debate.

A modo de reflexión final, podemos asegurar que la presencia de los pacientes en los CEI puede contribuir favorablemente a la garantía y el control sobre el respeto de los derechos de las personas que intervienen en cualquier actividad de investigación biomédica.



6 Participación de los pacientes en los CEI: consideraciones por parte del CEI

Pablo Hernando Robles

CEIC Corporación Sanitaria Parc Taulí (1994-2006)

Parecer ser que futuras regulaciones incluirán la participación de los pacientes en un CEI, participación que se unirá (¿o no?) a aquellos otros miembros legos y no sanitarios.

¿Por qué la participación de los pacientes en un CEI? Atendiendo al objetivo de los CEI (“Velar por la protección de los pacientes”) se me ocurren algunas justificaciones:

a. Una es aquella que atiende a la máxima de la ética dialógica que alude a que “para una correcta decisión han de participar en ella todos los implicados” (aunque el posible paciente del CEI no participase en los proyectos que evaluase por razones obvias). Este paciente ejercería de “representante” en función de su experiencia vital como tal y conocedor, por tanto, de las necesidades del grupo al que “representa” (lo pongo entrecomillado pues creo que no actuaría como representante).

b. Otra es la transparencia que supone. Efectivamente, la participación de un “paciente”, una persona de eso tan ambiguo que llamamos “sociedad civil”, debería generar confianza.

Ambas justificaciones también permitirían, al menos en teoría, “oxigenar” motivos, lenguajes y métodos que forman parte de un subgrupo muy especializado: los profesionales sanitarios.

En la actualidad ya hay pacientes en los CEI. En mayor o menor medida todos somos pacientes y aquellos miembros no sanitarios/legos que participan lo serían. Sin embargo, cuando se alude a la “participación de pacientes” parece que se busca “algo más”, la aportación de esa experiencia vital que supone estar afectado por una enfermedad más o menos importante, la fragilidad, la incertidumbre, la falta de información, la comprensibilidad de esta, etc.

En resumen, parecen existir “buenas razones” para abogar por la presencia de pacientes en los CEI. ¿Pero es garantía lo anterior de que su presencia consiga cumplir –en mayor medida– con una efectiva protección de los pacientes? Parece condición *necesaria* pero no *suficiente*. Podría atender solo al aspecto *formal* pero no al de *contenido*. Formalmente tendríamos una perfección en los medios (presencia de un paciente en el CEI) pero opino que seguiríamos teniendo dudas en cuanto si habríamos mejorado los fines (*Velar por la protección de los pacientes*).

¿Cómo valorar si los CEI cumplen verdaderamente sus objetivos? La verdad es que existe muy poca información sobre ello. “A pesar de reconocer la necesidad de valorar la efectividad de los IRB, no hay estudios publicados sobre ello...”⁽¹⁾. Si esto es así, más difícil tenemos para poder valorar si la presencia de los pacientes mejora su efectividad.

¿Y cómo conseguir que la participación de los pacientes consiga mejorar no solo los medios (su aspecto formal) sino también los fines (su aspecto esencial)?

TABLA 1. Factores condicionantes en la aplicación adecuada del proceso de consentimiento informado en el contexto de un ensayo clínico

- Asimetría de conocimiento entre quien propone y quien debe aceptar la participación
- Escasas competencias de salud del paciente para entender la complejidad del contenido del consentimiento
- Bajo nivel de legibilidad
- Propuesta de participación directiva por parte del profesional que dificulta el rechazo por parte del paciente
- Vulnerabilidad por parte del paciente que dificulta un proceso de toma de decisión racional
- Existencia de sesgos cognitivos en el paciente
- Urgencia en la decisión sobre la participación

Antes una pequeña digresión: en el tiempo que participé en el CEI, los aspectos de la hoja de información monopolizaban en gran medida las enmiendas. Según me cuentan sigue sucediendo. Todos los miembros del CEI nos esforzamos con ahínco en mejorar los documentos de información y, sinceramente, creo que lo conseguimos. Recuerdo un ensayo clínico de un antiinflamatorio que se evaluaba en un contexto de cirugía ambulatoria. El azar hizo que un familiar muy cercano tuviese necesidad de una intervención quirúrgica en este ámbito. Le entregaron la magnífica hoja de información que el CEI había modificado con esmero, diez minutos antes de la intervención, con la medicación pre-anestésica ya instaurada, sin gafas... Lo firmó.

Albert Jovell y Dolors Navarro⁽²⁾ señalaban que *“las habilidades y competencias de salud de un paciente estándar son insuficientes para entender el nivel de incertidumbre y complejidad que se asume al entrar en un ensayo clínico”* e identificaban una serie de factores condicionantes en la aplicación adecuada del proceso de consentimiento informado en el contexto de un ensayo clínico (Tabla 1).

Todo ello nos impulsa a la necesidad de realizar algún tipo de acción para paliar estos déficits.

Aporto dos propuestas de acciones que podría realizar el paciente que forma parte de la composición de un CEI:

- “El paciente del CEI” podrían ejercer de “entrenador” (algunos prefieren el término *coach*) de algunos de los participantes en las investigaciones. Su experiencia personal como paciente, y a la vez conocedor del proyecto de investigación, podría ser útil para futuros participantes. No es nada novedoso, sería la aplicación del “paciente experto al ámbito de la investigación”, ya que:
 - El intercambio de experiencias entre iguales, promueve el cambio de hábitos, que mejoran la calidad de vida y la convivencia con la enfermedad, así como el grado de conocimiento de la misma.
 - La ayuda del paciente experto parece promover un rol más activo y de corresponsabilidad respecto a su enfermedad, con la posible mejora de la autonomía y autocuidado del propio paciente en cuanto a su patología, en este caso en su decisión sobre la participación en la investigación.
- Por otro lado, una de las funciones de los CEI es el seguimiento de los proyectos de investigación. La realidad nos dice que ello únicamente se hace a nivel formal, documen-

tal. Dificilmente un CEI hace un seguimiento que permita percibir la incidencia personal que antes he relatado. El paciente integrante del CEI podría ejercer, junto a algún otro miembro del CEI, esa función de seguimiento, especialmente en todo aquello relacionado con el ejercicio y concreción del principio de respeto a las personas: el consentimiento informado. Conocer de qué (cuánta y cuál) información disponen los pacientes incluidos en el estudio; en qué contexto se le ha facilitado; quién le ha ofrecido la información; y en qué medida ha tenido posibilidades de ampliarla; si revisó la hoja de información; si la comprendió; si tuvo oportunidad de pensar en su participación; si conoce que participar en una investigación no tiene como fin primario el beneficio de los pacientes que participan; si –en caso de que la investigación utilice placebo– conoce que este se le puede administrar; si sabe qué recompensa pueden llegar a tener los investigadores; etc. En fin, todo lo que los miembros de un CEI ya conocen, que a bien seguro consta en la hoja de información, pero que en gran medida desconocemos si es una información que el paciente comprende, aprecia y hace suya.

Como se puede ver abogo por que la participación del paciente en el CEI sea más activa, involucrada en el seguimiento, y de contacto cercano con los pacientes que se incluyan en las investigaciones.

Para terminar, una última reflexión en cuanto al “perfil” del paciente como miembro del CEI:

- ¿Representante de una Asociación de Pacientes?: No. Es un miembro del CEI y su papel en este no ha de ser representativo o de *lobby* de una asociación de pacientes. Pero hecha esta salvaguarda, ¿por qué no?
Ha de tener no solo disposición dialógica, sino capacidad de ella, lo cual significa actitud reflexiva, condiciones argumentativas, asertivas y tiempo para la participación.
- ¿Paciente del propio centro donde se evalúa el protocolo? En la medida de lo posible sería una característica a evitar, pues si queremos incorporar la experiencia vital como paciente probablemente estará siendo atendido en el centro. Lógicamente se tendría que abstener de participar de las evaluaciones de proyectos directamente relacionados con los ámbitos en donde está siendo atendido.
- ¿Y tendría que ser siempre la misma persona? En la medida que los CEI evalúan numerosos proyectos de investigación parece difícil que un solo miembro con el perfil de «paciente» pueda dar respuesta a todas las necesidades. ¿Por qué no dos o tres?

BIBLIOGRAFÍA

1. Abbott L, Grady C. A systematic review of the empirical literature evaluating IRBs: What we know and what we still need to learn. *J Empir Res Hum Res Ethics*. 2011; 6: 3-19.
2. Jovell J, Navarro D. Qué esperan los pacientes cuando participan en los ensayos clínicos. En: Dal-Re R, Carne X, Gracia D. eds. *Luces y sombras en la investigación clínica*. Madrid: Triacastela; Fundació Víctor Grífols I Lucas: 2013.



7 Participación de los pacientes en los CEI: qué piensa un paciente, miembro de un CEI

Eva Garrido García
CEIC Hospital Universitario La Paz

INTRODUCCIÓN

Se me ha pedido que, como miembro lego y representante de los pacientes en el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del Hospital Universitario La Paz de Madrid, cuente mis impresiones y opiniones de mi participación en el mismo.

El breve periodo de permanencia, unido a mi absoluto desconocimiento del mundo sanitario, me hace tener un gran temor a no estar acertada o ser de poca utilidad en lo que diga. Pero sí, me propongo decir todo lo que realmente pienso, por si en algo puede ser útil.

MI BREVE HISTORIA

- En septiembre de 2014 asistí a mi primera reunión del CEIC de La Paz.
- Previamente, en la visita de invitación para mi voluntaria colaboración, las personas con las que me entreviste, las gestoras y responsables de su Secretaría Técnica, tuvieron el gran acierto de no darme apenas información sobre lo que allí se hacía y como se hacía. Si hubieran entrado en detalles y me hubieran dado una información más amplia, quizás no me habría atrevido a aceptar la propuesta.
- A la primera y segunda sesión fui de oyente, sin terminar de entender cuál iba a ser mi rol, ni qué se espera exactamente de mí. Confieso que todavía –a veces– me asalta la misma duda, y que muchas veces me siento como un corrector de textos. El buen trato, la cariñosa acogida, la paciencia con que atienden todas mis dudas y escuchan mis opiniones todos los miembros del CEIC, hacen que siga yendo con ilusión y ganas de hacerlo mejor.
- Para la tercera sesión ya me dieron seis u ocho resúmenes de ensayos y sus hojas de información al paciente. Para la quinta ya tenía la totalidad de lo que se iba a exponer y trabajar. Al principio leía ambas partes, al poco tiempo –entendiendo que debía tener la misma información que cualquier paciente– deje de leer los resúmenes. Posteriormente, y con un afán de objetividad máxima, procuro no leer quién es el investigador principal, ni cuál es el laboratorio promotor por si en algo me condicionara.

- Algunos ensayos/proyectos de investigación me han resultado, y me siguen resultando, difíciles de leer y de entender. A veces son demasiado técnicos/científicos, otros muchos con gran abuso de siglas, y otros presentan la información con una cierta mezcla en la exposición de todo su contenido. Pero ninguno ha dejado de sorprenderme.

ASPECTOS POSITIVOS

Me sorprende y quiero destacar:

1. La gran cantidad, amplitud y diversidad de temas que se investigan.
2. El rigor que se aplica en el desarrollo de todo el trabajo del CEIC.
3. La dedicación y profundidad con que se estudian cada uno de los protocolos.
4. El respeto e interés con que todos los miembros del CEIC se escuchan cuando exponen y discuten sobre los contenidos de los estudios.
5. Cómo son capaces, en algunas ocasiones cuando les toca analizar un ensayo y no lo ven muy claro, de manifestar sus dudas profesionales y consultarlas con los compañeros.
6. La vocación y el afán de contribuir al avance de la medicina para el bien del enfermo, a veces incluso con las dudas sobre los procesos a los que se va a tener que someter al paciente, si participa en determinados ensayos.
7. La alegría con que se comentan los aciertos y los disgustos en caso contrario.
8. Me gusta mucho ver la armonía y buena relación que hay entre todos los miembros del CEIC de La Paz, y el agradable ambiente de trabajo que generan en cada reunión.
9. Igualmente, admiro la profesionalidad, conocimientos, vocación y rigor de todos ellos y el gran respeto hacia el paciente.
10. Nunca pude imaginarme que detrás de cada fármaco, que con tanta facilidad compramos y tomamos, pudiera haber tanto trabajo y tanta dedicación.

ASPECTOS NEGATIVOS

Con todo lo expuesto se puede pensar, lógicamente, que todo son lisonjas y que soy demasiado halagadora. Nada más lejos. Como he dicho anteriormente me he propuesto decir todo lo que siento y pienso, y así voy a seguir haciéndolo.

Asuntos que me han planteado dudas o no he encontrado satisfactorios:

1. Algunos ensayos o estudios, provenientes tanto de laboratorios como de profesionales de los hospitales, viene muchas veces muy mal redactados y mal planteados. Llegan a veces incompletos, con párrafos de corta y pega, sin cumplir normas obligatorias. Esto me parece una falta de respeto a todos los miembros del CEIC. Se supone que el que lo escribe es una sola persona. Los que tienen que estudiarlo, aprobarlo o denegarlo, son varios y por la ligereza, falta de rigor y respeto de una sola persona, se hace perder un tiempo muy valioso a muchos profesionales. Con sinceridad, creo que algunos ensayos deberían devolverse a los investigadores para que los replanteen adecuadamente antes de ser estudiados y debatidos.

2. Es frecuente recibir ensayos con hojas de información excesivamente larga y reiterativa. En alguna ocasión he llegado a decir en el CEIC que son hojas de información "inhumanas".

Creo que es difícil que un paciente aguante tanto exceso de texto.

3. No es raro encontrar en los textos dirigidos al paciente cierta falta de sensibilidad en la forma de tratarlo y de explicarle determinados puntos.

Pondré un par de ejemplos.

"Compensación económica"

"Usted no percibirá ninguna retribución económica por participar en este estudio"

A renglón seguido.

"El laboratorio pagará al médico y al Hospital por llevar a cabo el estudio."

En mi opinión, esto se podría decir de una forma más considerada para el paciente, así lo he visto en varios y lo expongo:

"Usted no pagará nada. Su participación en el estudio no le supondrá ningún gasto extra".

"Los posibles gastos extras ocasionados al hospital y al equipo, por el desarrollo de este estudio, serán satisfechos por el promotor."

"Características de estudios aleatorios"

"La inclusión en un grupo u otro será hecha de forma aleatoria, es decir, se hará como si fuera a cara o cruz"

El uso cómodo y prolongado de este "cara o cruz", me consta que no parece mal en el colectivo sanitario. A mí, como paciente, me cuesta mucho leer que mi salud y mi inclusión en un grupo se va a decidir "a cara o cruz".

Creo que cualquier paciente puede entender que su asignación a un grupo u otro se hará mediante un programa de ordenador diseñado especialmente para tal fin, en el que no podrán intervenir, ni el médico, ni el promotor.

4. A veces leyendo información de algún estudio/ensayo he percibido que, en el afán de investigar y de llevar a buen término los objetivos marcados, se prioriza de tal modo este aspecto, que se trata al paciente un poco fríamente, y parece que se olvidara que es la persona que participa voluntaria y generosamente, que está enfermo y que esto lo convierte en una persona más vulnerable y con mayor necesidad de afecto, y de un trato más humano y delicado.

No sé si se procede llegar a decir que en algún momento parece que se olvida "que el paciente es algo más que su enfermedad".

5. Leyendo sobre todo, las hojas de información de ciertos ensayos/ proyectos de investigación que provienen de los laboratorios, a veces he llegado a pensar que, en el loable y magnífico afán de investigar y seguir avanzando en la cura de enfermedades, el foco de atención hacia ese objetivo es tan grande, que el paciente pasa a un tercer término y, debido a esto y a lo que las leyes obligan, a veces, se ven hojas de información duras y de redacción fría.

Este punto es mucho menos frecuente en los provenientes de los profesionales de los hospitales, pero también existe y me ha resultado más chocante contrastándolo con mi experiencia como paciente del Hospital de La Paz, donde los profesionales me han tratado con una atención y dedicación exquisita. En algún momento he llegado a pensar que algunos profesionales necesitan ver la cara del enfermo para mostrar al completo su vocación y su saber hacer en el trato al mismo...

6. Determinados ensayos tienen informaciones tan duras de leer y asimilar, que son dignos de elogio los pacientes que deciden participar y los médicos que consiguen que lo hagan.
7. Me ha sorprendido mucho, y como paciente me da mucha seguridad, toda la parte legal que hay detrás de cada ensayo/estudio. En algunas ocasiones me ha llegado a parecer hasta excesiva, pero entiendo que todas están redactadas para proteger más estrictamente todos los derechos del paciente.
8. Tengo necesariamente que añadir, que tanto mis comentarios de aceptación o rechazo a los planteamientos de los ensayos/estudios, han sido siempre escuchados, respetados y bien acogidos por todos los miembros del Comité, si bien como debe de ser y es de esperar, en varias ocasiones me ha dicho que aunque se trate de suavizar y humanizar el lenguaje empleado, esto no puede ir en detrimento de una información completa y veraz que pueda conducir entre otras cosas al “equivoco terapéutico”.

HOJAS DE INFORMACIÓN

Hasta ahora he tratado de contar en primer lugar, mi breve experiencia en el CEIC y en segundo lugar, unos atrevidos comentarios, vertidos desde mi ignorancia y buena voluntad, sobre el contenido y redacción de las hojas de información. Ahora voy a dar mi opinión sobre la forma de redacción de las mismas.

Entiendo que la redacción debe de hacerse desde la obligatoriedad de cumplir con todos los aspectos éticos y legales impuestos. Pero la forma y el orden de exposición de sus contenidos, es muchas veces difícil de seguir, larga y farragosa.

Quizás convendría considerar no mezclar tantos conceptos de naturaleza tan distinta. A una persona que se enfrenta por primera vez a un texto de estas características se podría intentar dar la información más catalogada y separada por sus diferentes partes.

Es decir, separar la parte intrínseca y estrictamente propia del estudio (promotor, objetivo, descripción del estudio, metodología, fármaco a investigar, etc.).

Por otra parte, en primer lugar los aspectos legales y en segundo término, los administrativos.

Ante la propuesta que he planteado a los miembros del CEIC, de la posibilidad/conveniencia de modificar la estructura de la Hojas de Información, el CEIC se ha mostrado conforme en hacerlo para los proyectos de investigación, pero lógicamente, sin dejar de tener en cuenta que no siempre es fácil modificar los procedimientos internos de los promotores privados que ya tienen normas muy establecidas.

Igualmente, varias veces me he preguntado por qué no se firman –por el paciente y el médico responsable– todas las hojas de información que correspondan a un ensayo/proyecto de investigación que cuente con un consentimiento informado firmado por el paciente.

Echo en falta que las hojas de información no lleven todas un comentario de gratitud por leer la información y posteriormente, y con más motivo, una carta dando las gracias a todos los pacientes que hayan decidido participar, así como por el hecho de permitir contactarlos telefónicamente o por correo electrónico en el caso de que así se haga. Es gracias a ellos, a su generosidad y altruismo que la investigación avanza y se puede llevar a cabo, sin estar claro que puedan recibir nada a cambio.

COMENTARIO FINAL

Quiero concluir diciendo que si en algo puede ayudar lo que aquí he contado, será para mí una gran satisfacción. Si en algo he sido inoportuna pido disculpas y comprensión al atrevimiento, hecho desde la inexperiencia y la buena voluntad.

Gracias por darme la oportunidad de participar. Pero sobre todo gracias por vuestro esfuerzo y trabajo diario. Gracias en mi nombre y en el de todos los pacientes por los que tanto lucháis y trabajáis. Os animo y os pido, en su nombre y en el mío, que no cejéis en el empeño, que no dejéis nunca de luchar y que sigáis trabajando con el afán, la vocación y el entusiasmo que usáis cada día.

Si en algo puedo ser útil, siempre contareis conmigo.



Participación de los pacientes en los CEI: ¿tienen algún papel los Servicios de Atención al Paciente?

María Jesús Blecua Lis
CEIC de Aragón

INTRODUCCIÓN

Uno de los puntos en común de los Comités Éticos de Investigación Clínica (CEIC) y los Servicios de Atención al Paciente (SAP) tiene que ver con la orientación hacia la tarea de velar por el respeto de los derechos humanos en general, y de los pacientes en particular. Ambos órganos surgieron como consecuencia de la necesidad de crear ámbitos externos a la práctica asistencial e investigadora en los que los pacientes pudieran sentirse representados y protegidos, a la vez que pudieran participar.

Los SAP tienen sus orígenes al comienzo de los años 80; en la red INSALUD se constituyeron en 1985, aunque algún hospital disponía de SAP con anterioridad. Hay que recordar que la primera carta de derechos de los pacientes como tal fue aprobada en 1973 en EE.UU.

Los CEIC se constituyeron en España a partir del 1990, aunque con anterioridad ya existían en algún centro los denominados Comités de Ensayos Clínicos (CEC, 1978), como consecuencia del desarrollo de las normativas aprobadas en materia de ensayos clínicos con medicamentos (EC). Actualmente están regulados tanto a nivel europeo, *Directiva 2001/20/CE*, como a nivel nacional *Real Decreto 561/1993*, *Real Decreto 223/2004*. Por consiguiente, podemos decir que a partir de los años 80 se produce un interés especial por la protección de los derechos de los pacientes, que se manifiesta en la creación de órganos de participación y se difunde, en buena parte, gracias a la introducción de la Bioética en los distintos campos de la vida académica, científica, jurídica y social, aunque el enfoque bioético vaya mucho más allá de la perspectiva jurídica orientada hacia el estudio y defensa de los derechos de los pacientes.

¿HACIA UN SISTEMA SANITARIO BASADO EN LOS DERECHOS DE LOS PACIENTES?

Recién aprobada la Ley General de Sanidad (LGS) en 1986, en los Servicios de Atención al Paciente se vivieron momentos muy interesantes –a la vez que difíciles– como consecuencia de la lucha entre dos culturas: la cultura de los profesionales sanitarios formados bajo disciplinas tradicionales con un rol asistencial autoritario, aunque siempre procurando lo mejor para el paciente; y la nueva cultura de una sociedad que quería participar y decidir sobre todos los aspectos concernientes a su salud, para lo cual desde los poderes públicos se ofertaba

un mundo nuevo de derechos basados en la autonomía y la participación de las personas; derechos que aunque estaban aprobados, en muchas ocasiones, costaba asumir por parte de los colectivos de profesionales e incluso por algunas Administraciones.

Los derechos de los pacientes recogidos en los artículos 9, 10 y 11 de la Ley General de Sanidad, se fueron complementando con la aprobación de las leyes de salud de las diferentes comunidades autónomas recogiendo los derechos aprobados en la LGS, y alguno más que se iba incorporando según el territorio, como las voluntades anticipadas, la libre elección de especialista y centro, etc. de forma que al comienzo del siglo XXI podemos afirmar que se había producido una verdadera eclosión legislativa en materia de derechos sanitarios. Sin embargo, existían ciertas carencias para su desarrollo por lo que –a partir de ese momento– se fueron aprobando nuevas leyes, alguna de gran relevancia como la Ley 41/2002 fruto, en buena parte, de la reflexión realizada durante la década anterior, en donde la información recogida a través de los SAP tuvo mucho interés para el conocimiento, por parte de los ámbitos jurídico, político y administrativo, de la realidad asistencial que se percibía en los centros sanitarios.

Asimismo, en las distintas comunidades autónomas una vez recibidas las transferencias sanitarias, se fueron aprobando normas muy importantes para garantizar el desarrollo de los derechos de los ciudadanos. En Aragón, por citar algunas: Ley 6/2002 de salud de Aragón, el Decreto 100/2003 de regulación de voluntades anticipadas, el Decreto 83/2003 sobre garantía de plazo de atención quirúrgica, el Decreto 57/2007 para la libre elección de médico especialista y hospital, el Decreto 116/2009 sobre plazos máximos de respuesta en la asistencia sanitaria, el Decreto 35/2010 para el derecho a la segunda opinión médica, y más recientemente, Ley 10/2011 de muerte digna.

Podemos concluir que transcurridos 25 años de la promulgación de la Ley General de Sanidad, ha quedado constituido un sistema sanitario en el que los derechos de los pacientes están asentados y garantizados. A pesar de ello, van apareciendo nuevas necesidades que no consigue satisfacer el actual sistema, especialmente todo lo relativo al libre tránsito de los pacientes entre los diferentes territorios autonómicos para lo que se encuentran todavía barreras que sería muy interesante poder superar.

PAPEL DESARROLLADO DESDE LOS SAP EN LA PARTICIPACIÓN DE LOS USUARIOS

Las funciones de los SAP se recogieron por primera vez en el Real Decreto 521/1987, de 15 de abril, por el que se aprueba el Reglamento sobre Estructura, Organización y Funcionamiento de los Hospitales gestionados por el Instituto Nacional de la Salud, y aunque aparentemente limitadas, lo cierto es que sentaron las bases para el cambio en el modo de establecer la relación asistencial entre pacientes y profesionales.

En primer lugar se ordenaba que cada centro contara con un SAP para atender personalmente a los pacientes, sus familiares y allegados. Se señalaba, asimismo, que desde el SAP se procurara divulgar entre los usuarios toda la información necesaria para su relación con el sistema sanitario y, finalmente, se establecían normas para la gestión de las quejas, fruto del derecho del ciudadano a presentar una queja en el ámbito sanitario.

Por consiguiente, desde sus orígenes, el SAP ha desarrollado un papel de mediación y puente entre esas dos culturas, la de los profesionales y la de los ciudadanos, buscando

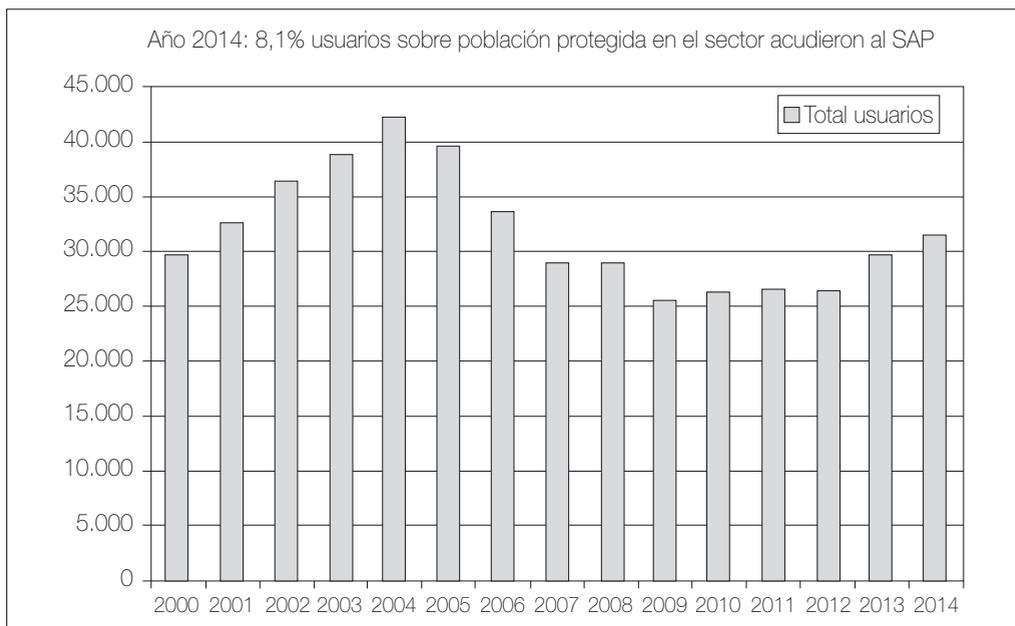


FIGURA 1. Total usuarios atendidos en el sector A.E. Zaragoza 2 (2000-2014).

siempre un espacio común de entendimiento y respeto en la relación sanitaria para beneficio de unos y otros.

Esta relación no siempre fue fácil, como lo demuestra el Informe del Defensor del Pueblo presentado ante la Cortes Generales en el año 1988 invocando la defensa de los derechos de los pacientes en el sistema sanitario español, y solicitando el apoyo y colaboración de las Administraciones con el trabajo que se estaba desarrollando desde los servicios de atención al paciente.

En este momento los SAP están plenamente consolidados en los centros asistenciales, y su papel resulta de interés tanto para los usuarios, como para los profesionales, y para el propio sistema sanitario.

En la figura 1 se detalla el volumen de usuarios atendidos en los últimos quince años en el Sector de Asistencia Especializada Zaragoza II, lo que pone de manifiesto la participación directa ejercida por el ciudadano, a través del SAP.

LA ECLOSIÓN BIOÉTICA

La aplicación de las humanidades en el entorno del pensamiento y valores del mundo sanitario, todo ello reconducido desde la disciplina de la Bioética, facilitó la creación de los Comités Asistenciales de Ética (CAE) que comenzaron a constituirse en la década de los 90 y que culmina con la creación del Comité de Bioética de España, constituido en base a lo establecido en la Ley 14/2007 de 3 de julio, de investigación biomédica.

La bioética siempre estuvo presente en el trabajo diario realizado en los SAP, prueba de ello es el hecho de que en el primer symposium de los SAP celebrado en el año 1984 se invitó

TABLA 1. Quejas por problemas de información médica en Aragón asistencia especializada

	2012	2013	2014
Quejas por problemas de Información Clínica Aragón Asistencia Especializada	218 (3,9%)	151 (2,1%)	167 (1,9%)
Total quejas Asistencia Especializada Aragón	5.543	7.037	8.900
Tasa quejas/población protegida	0,42	0,54	0,68

a participar a personalidades tan relevantes como D. Joaquín Ruíz Jiménez, primer defensor del Pueblo de la democracia española, el profesor Diego Gracia, y el doctor Francisco Abel, entre otras personalidades destacadas en el pensamiento de la Bioética y del Derecho.

Asimismo, cuando se constituyeron los primeros CAE se consideró necesario que en su composición se incluyera un profesional del SAP, como modo de trasladar al CAE, la visión y perspectiva del usuario al objeto de servir de ayuda y para enriquecer el enfoque multidisciplinar que caracteriza a estos foros de deliberación sobre problemas éticos.

PARTICIPACIÓN DE LOS USUARIOS EN PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN

Los avances tecnológicos permiten hoy el acceso a fuentes de información antes impensables y, por ello, el ciudadano informado se hace más libre y autónomo para tomar sus decisiones, de modo que el usuario que antes acudía personalmente a los centros asistenciales para pedir información, ahora la busca de forma individual en las redes de información, produciéndose un importante salto cualitativo del perfil del usuario que acude hoy a los SAP con respecto a los ciudadanos de décadas anteriores.

Hoy los pacientes a los que se les solicita su participación en un ensayo clínico, pueden obtener toda la información necesaria para la toma de decisiones, en primer lugar, directamente a través de su médico e investigador y complementada con el acceso a las redes de información, de modo que los pacientes que acuden a los SAP por problemas relacionados con deficiencias en la información previa a la investigación son prácticamente inexistentes.

Principales problemas detectados en el Hospital Universitario Miguel Servet relacionados con la investigación clínica:

- Dificultades para obtener información sobre los resultados de un EC.
- Problemas de gestión administrativa relativos a los impedimentos para la admisión de pacientes fuera de su comunidad autónoma para participar en un EC.
- Solicitud de información y/o quejas sobre cuestiones burocráticas relativas a la investigación (reclutamiento, redes, etc.).

Por otro lado, las quejas referidas a problemas de información médica, consideradas como queja "centinela" por su especial valor dentro de la perspectiva de calidad asistencial, y su posible relación con la información médica en materia de investigación, no representan un volumen significativo con respecto al total de quejas cuyo principal motivo es la demora asistencial.

En la tabla 1 quedan reflejadas las quejas presentadas en Aragón durante los últimos tres años, referidas a problemas de información médica.

Sobre esto hay que decir que, una cosa es lo que se detecta a través de los SAP y otra, quizás, puede ser la realidad vivida por determinados pacientes con mayor vulnerabilidad, dado que no todos los sujetos sometidos a investigación tienen las mismas capacidades y disponibilidad para buscar la información que precisan para la toma de decisiones. Muchos de los pacientes que participan en un EC lo hacen exclusivamente desde la relación de confianza con el profesional, extremo que no es ajeno a los miembros de los CEIC a la hora de evaluar los aspectos éticos de un estudio de investigación, y que entronca con todo lo relacionado con la evaluación de la competencia. Por otro lado, aún para los sujetos con capacidad, habría de tenerse muy en cuenta los sistemas de registro actualmente utilizados en los estudios de investigación, cuyas deficiencias pueden dar lugar a interpretaciones erróneas de los pacientes participantes en los estudios, y por consiguiente, aumentar el riesgo y limitar su autonomía para la toma de decisiones.

A MODO DE CONCLUSIONES

Los Servicios de Atención al Paciente fueron pioneros a la hora de ofrecer una puerta de acceso y participación a los usuarios en su relación con los centros sanitarios, así como, en la incorporación de la disciplina de la Bioética, como referente de reflexión para la resolución de los conflictos planteados por los pacientes.

Muchos de los asuntos planteados a través de los SAP precisan para su resolución el conocimiento y la metodología que ofrece la bioética, resultando de gran interés el establecimiento de una relación directa entre estos servicios y los comités de ética de la investigación y de ética asistencial.

Los SAP representan un observatorio muy útil para el análisis de la percepción de los usuarios con respecto a la investigación clínica realizada en cada centro, pudiendo establecer puentes de colaboración y participación entre los pacientes y los CEIC.

La seguridad de los pacientes sujetos a investigación clínica, así como, el ejercicio del derecho a la autonomía plena garantizada desde la evaluación de la competencia individual, son algunos de los retos sobre los que pivota la responsabilidad de los CEIC; cualquier ciudadano sujeto de investigación tiene la puerta abierta para solicitar la colaboración y ayuda necesaria a través de los Servicios de Atención al Paciente, garantizando de este modo su participación directa en el ámbito asistencial e investigador.

BIBLIOGRAFÍA

1. Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos.
2. Decreto 26/2003, de 14 de febrero, del Gobierno de Aragón, por el que se crea el Comité Ética de Investigación Clínica de Aragón
3. Ley 14/1986, de 25 de abril, General de Sanidad.
4. RD 521/1987, de 15 de abril, por el que se aprueba el reglamento sobre Estructura, Organización y Funcionamiento de los Hospitales gestionados por el Instituto Nacional de la Salud.
5. Ley 6/2002, de 15 de abril, de Salud de Aragón.
6. 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.

7. Decreto 96/2013, de 28 de mayo, del Gobierno de Aragón, por el que se regula el Comité de Bioética de Aragón y los Comités de Ética Asistencial de la Comunidad Autónoma de Aragón.
8. Decreto 26/2003, de 14 de febrero, del Gobierno de Aragón, por el que se crea el Comité Ética de Investigación Clínica de Aragón.

Conferencia Magistral



Conferencia Magistral: La evaluación de la capacidad mental para otorgar consentimiento informado en investigación clínica

Tirso Ventura Faci¹, Beatriz Baón Peréz²

¹CEA Hospital Miguel Servet

²Dirección General de Atención al Paciente. Servicio Madrileño de Salud

EL CONSENTIMIENTO INFORMADO

La teoría del consentimiento informado (CI) viene desarrollándose, desde mediados del siglo XX en el ámbito de la salud, como una de las consecuencias del reconocimiento de la autonomía de la persona para tomar decisiones sobre su vida. La historia de la ética de la investigación se puede considerar que constituye una continua reflexión sobre hechos que se consideran inmorales, y la reglamentación y legislación –consecuencia de ello– intenta que estos no vuelvan a repetirse (Núremberg, Willowbrook, Tuskegee, Guatemala). Las continuas denuncias de abusos en la experimentación con seres humanos, puso fin a la confianza social en la autorregulación de la investigación y se hizo evidente la necesidad de las medidas legislativas. En el Código de Núremberg (1947) se hace referencia por primera vez al consentimiento voluntario, como predecesor del consentimiento informado actual, y se reconoce la relevancia de la capacidad de las personas, junto con la libre elección y comprensión del experimento, como requisitos para consentir. En el año 1964, la Asociación Médica Mundial –en su 18ª Asamblea– aprueba otro documento fundamental, la Declaración de Helsinki “Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos”. En ella se expone que el consentimiento además de ser voluntario debe ser informado y puede retirarse en cualquier momento de la investigación, y nunca debe afectar de manera adversa la relación médico-paciente. También se expone el deber de recurrir a representantes legales, en el caso de sujetos con la capacidad limitada, para que puedan participar en investigación. Esta primera versión ha sido revisada y enmendada en siete ocasiones hasta Fortaleza (Brasil) en 2013, adaptándose poco a poco a las nuevas teorías de la investigación. En Edimburgo 2000, se elimina la distinción entre investigación terapéutica e investigación no terapéutica que había mantenido en las anteriores versiones. Este hecho resulta relevante al distinguir el objetivo de la investigación –obtener conocimiento generalizable– frente al de la asistencia médica –alcanzar bienestar en el paciente– elemento clave a la hora de valorar la comprensión y apreciación de la información de los sujetos de investigación⁽¹⁾. A partir del Informe Belmont (EE.UU.) en 1978, se empieza a regular en más países el control público de la investigación médica, con el crecimiento continuo de legislación específica en todos los países, siendo actualmente uno de los aspectos de la bioética más regulados. Lo que resulta interesante de estos Códigos o Declaraciones es la naturalidad con la que se expone el requerimiento de capacidad para el consentimiento,

sin especificar una fórmula o guía para determinar cuándo un sujeto tiene la capacidad limitada para participar en una investigación⁽²⁾.

En la legislación española, la conocida como “Ley de Autonomía del Paciente”, define el consentimiento informado como “*la conformidad libre, voluntaria y consciente de un paciente, manifestada en el pleno uso de sus facultades después de recibir la información adecuada, para que tenga lugar una actuación que afecta a su salud*”⁽³⁾. En esta definición se evidencian los tres elementos indispensables para la obtención de un consentimiento informado válido: actuar voluntariamente, es decir libre de coacciones externas; tener información suficiente sobre la decisión que va a tomar, es decir, sobre el objetivo de la decisión, sus riesgos, beneficios y alternativas posibles; y tener capacidad mental, esto es, poseer una serie de aptitudes (cognitivas, volitivas y afectivas) que le permiten conocer, valorar y gestionar adecuadamente la información anterior, tomar una decisión y expresarla.

La evaluación de la capacidad mental de los pacientes se incluye en la teoría general del consentimiento informado, y se ha considerado en los últimos años un tema clave, aún no resuelto en nuestro medio⁽⁴⁾. Cómo hacer que el proceso de inclusión de sujetos de investigación en un proyecto se desarrolle éticamente, es una de las cuestiones claves en la actualidad⁵. Para ello, garantizar que el consentimiento informado de los sujetos sea válido resulta la principal vía de trabajo en la práctica ética de la investigación, y la capacidad mental para darlo constituye una condición indispensable.

DEFINICIÓN DE CAPACIDAD MENTAL

Los términos “capacidad” y “competencia” se utilizan con frecuencia indistintamente en la bibliografía médica. En Estados Unidos se emplea más el término “competencia” (*competence*)⁽⁶⁾, mientras que en el Reino Unido se utiliza “capacidad” (*capacity*)⁽⁷⁾. Pensamos que el término correcto en español, por motivos legales y lingüísticos, es “capacidad”, y aquí nos referiremos a la evaluación clínica de la capacidad mental para participar en un trabajo de investigación.

Cuando nos aproximamos al concepto de capacidad mental desde el ámbito de las decisiones en salud, resulta más fácil entenderlo desde su ausencia. Desde este punto, la incapacidad⁽⁸⁾ constituye un estado de un individuo que se define por un déficit funcional (debido a una enfermedad mental, retraso mental u otros trastornos mentales), considerado como suficientemente grande para que la persona en ese momento no pueda satisfacer las demandas en la toma de decisiones de una determinada situación, sopesadas a la luz de sus consecuencias potenciales. En un sentido positivo, entendemos por “sano juicio”, “pleno uso de sus facultades” o “capacidad mental”, como la habilidad de un paciente determinado con sus circunstancias concretas, para comprender la información relevante a una decisión específica sobre su salud, y para apreciar las consecuencias razonablemente previsibles que se derivan de expresar esa decisión⁽⁹⁾.

La normativa española, en la que se regula el CI en salud y en investigación biomédica, se refiere a la *capacidad* de los sujetos para tomar decisiones sanitarias, para señalar y regular situaciones en las que está limitada, sin llegar a definirla o especificar cómo evaluarla. Los pasos necesarios para la valoración de la capacidad de los sujetos o el nivel de requerimiento de la misma se deja en “a juicio clínico”.

Un lugar en el que la valoración de la capacidad de las personas para tomar decisiones se ha hecho efectiva en forma de ley específica es en Reino Unido con *The Mental Capacity Act*⁽⁷⁾. La ley tiene como fin dar poder, y a la vez proteger, a las personas que no son capaces de tomar decisiones por sí mismas en diversos ámbitos de la vida como en sus propiedades, en cuestiones económicas y en cuidados de salud. También afecta a la participación en proyectos de investigación que requieren el consentimiento informado para su realización. La ley establece dos pasos a la hora de valorar la capacidad de los sujetos; la falta de capacidad requiere la demostración de ambos: deterioro o alteración en el funcionamiento de la mente o del cerebro (p. ej.: deterioro cognitivo, trastorno mental, delirium, o intoxicación) e incapacidad para realizar cualquiera de las siguientes acciones:

- a. **Comprender** la información relevante para la decisión.
- b. **Retener** la información relevante durante el tiempo suficiente para usarla para la decisión.
- c. **Usar y sopesar** la información como parte del proceso de toma de decisiones.
- d. **Comunicar la decisión** (a través de la palabra, el lenguaje de signos o cualquier otro medio).

En la ley se explicita que, la habilidad de una persona para tomar una decisión debe ser evaluada en cada situación diferente; que resulta importante conocer si las personas tienen capacidad para tomar unas decisiones, pero no otras; o si su capacidad para hacerlo puede fluctuar en el tiempo. En todas las investigaciones en las que participen sujetos que puedan tener limitada la capacidad de decisión debe asegurarse el modo en el que se valoró que estos sujetos eran capaces para decidir.

Las regulaciones actuales, en la mayoría de los países, establecen que, para garantizar que el consentimiento informado en investigación sea válido, los potenciales participantes deben ser capaces de decidir, comprender la información relevante de proyecto y decidir de forma voluntaria. De acuerdo con la normativa europea⁽¹⁰⁾, para que un consentimiento sea válido se requiere que la decisión de participar sea tomada libremente por una persona capaz de dar el consentimiento.

EVALUACIÓN FORMAL DE LA CAPACIDAD MENTAL EN INVESTIGACIÓN

La valoración formal de la capacidad para tomar decisiones en investigación no es tarea fácil, al tratarse de un constructo complejo que además depende del contexto en el que se evalúa. Desde hace años se propone que, el grado de capacidad que se requiere para que los sujetos puedan decidir participar o no en cada proyecto de investigación forme parte de la metodología y diseño de los protocolos de cada estudio, y que sea revisable en los Comités de Ética de Investigación (CEI) por lo que su valoración tiene una relevancia especial⁽¹¹⁾. Los principios ampliamente aceptados para la evaluación de la capacidad mental son:

1. **La capacidad mental se debe considerar siempre en relación a una tarea específica.**

En el caso de la capacidad en investigación, es la capacidad en relación con un proyecto concreto de investigación, no en relación con la investigación en general. Se puede ser capaz para consentir participar en un proyecto concreto y no en otro.

2. **La capacidad para la toma de decisiones debe presumirse siempre.** Es un principio fundamental del Derecho, que los adultos tienen derecho a tomar decisiones de forma autónoma, y se supone que tienen la capacidad para hacerlo, a menos que se demuestre

lo contrario. Este es uno de los principios éticos que rigen la práctica médica, el respeto a la autonomía. No existe una relación directa por la que de una situación clínica o del diagnóstico de un paciente, se pueda inferir que tiene la capacidad limitada para tomar una determinada decisión. De manera inversa, un sujeto sano puede tener ciertas limitaciones en la capacidad para tomar una determinada decisión. Por supuesto que existen poblaciones en la que se puede sospechar que exista más probabilidad de limitaciones en la capacidad, como veremos en las poblaciones vulnerables, pero también en estas poblaciones la capacidad ha de suponerse siempre⁽¹²⁾.

3. **La lógica de la investigación no es la lógica de la práctica clínica.** Así como el objetivo de la práctica clínica es el de conseguir el mayor bienestar del paciente, el de la investigación es el de alcanzar un conocimiento generalizable. Cuando un sujeto es informado para participar en un proyecto de investigación, debe tenerse en cuenta en qué medida aprecia que el objetivo no es su propio beneficio personal, sino un posible beneficio generalizable en forma de conocimiento científico. Esta apreciación es básica a la hora de valorar la capacidad de los sujetos que participan en investigación, y se considera la pieza clave en la ética de la investigación con humanos.
4. **Cuándo valorar la capacidad mental** La valoración de rutina de la capacidad de los sujetos para participar en investigación va a depender del tipo de población en la que se realice el proyecto y del tipo de estudio del que se trate.

En población general, la valoración sistemática de capacidad no está justificada si nos atenemos a la presunción de capacidad de toda persona y a la baja incidencia de incapacidad. El riesgo mínimo se define como el equivalente en probabilidad y magnitud al que se encuentra en la vida diaria, o en el desarrollo de exploraciones físicas o psicológicas de rutina⁽¹³⁾. Estudios de riesgo mínimo son por lo general intervenciones educacionales, entrevistas a pacientes o grupos focales, para las cuales se cuestiona incluso en la actualidad la necesidad de exigir formularios escritos de CI, siempre que los sujetos sean capaces para decidir, pues su participación ya implica el consentimiento para colaborar⁽¹⁴⁾.

La valoración rutinaria de la capacidad se debe hacer cuando los potenciales sujetos de investigación forman parte de poblaciones vulnerables, lo que ocurre especialmente en los casos en que los sujetos tienen unas condiciones clínicas que limitan su capacidad en la toma de decisiones, sin suponer una incapacidad evidente e indudable para la misma. Estas situaciones incluyen algunos de los trastornos mentales graves, los primeros estadios de enfermedades con deterioro cognitivo como la enfermedad de Alzheimer, y enfermedades médicas graves que provocan una alteración de las funciones cognitivas o bien que requieren un tratamiento que puede alterar dichas funciones⁽¹⁵⁾. La ley sobre Capacidad Mental de Reino Unido fija los trastornos del aprendizaje, la demencia y los problemas mentales como grupos de enfermedades para las cuales existe el deber de valorar la capacidad de decisión, también en investigación.

A mayor riesgo inherente en un proyecto de investigación, más exigentes seremos a la hora de valorar la capacidad mental. Se puede requerir distinto grado de capacidad, en los sujetos de investigación para dar o negar su consentimiento, teniendo en cuenta el riesgo del proyecto y la situación del paciente. Es fundamental –en la noción de capacidad– que diferentes contextos pueden demandar diferentes tipos o niveles de habilidades de toma de decisiones. En investigaciones de riesgo alto, puede ser razonable requerir más exigencia en los niveles de capacidad mental, por lo que es necesario que los investigadores especifiquen

el nivel aceptable y cómo evaluarla. El objetivo debe ser –en cada caso– ponderar para lograr un equilibrio entre la necesidad de conocimiento científico para el avance del tratamiento médico y el respeto y protección de los participantes.

Es necesario facilitar la labor de los investigadores, mediante herramientas útiles, para valorar la capacidad mental y profundizar en las cuestiones que quedan pendientes, como definir criterios de niveles de riesgo y hacerlos corresponder con niveles de capacidad requerida para los sujetos de esos estudios⁽¹⁴⁾.

HERRAMIENTAS PARA LA VALORACIÓN DE LA CAPACIDAD MENTAL EN INVESTIGACIÓN

En una revisión de los cuestionarios utilizados para la valoración de la capacidad de adultos en investigación⁽¹⁶⁾, se comprobó que la mayoría de los instrumentos incorporaban al menos uno de los dominios comúnmente conocidos para la valoración de la capacidad (comprensión, apreciación, razonamiento y expresión de la elección). Sin embargo, se observó que no todos se referían a lo mismo cuando definían esos dominios. En esta revisión, se indicaba la necesidad de lograr un mayor consenso a la hora de definir los dominios utilizados y unos estándares para medir cada dominio. También se concluía que el MacCAT-CR (*MacArthur Competence Assessment Tool for Clinical Research*) es el instrumento más ampliamente utilizado en diferentes poblaciones, con numerosas las evidencias que apoyan su fiabilidad y la validez de los constructos de los dominios utilizados, y es de los pocos instrumentos para los cuales existe un material específico para entrenar en su uso. Algunas limitaciones para la comparación y valoración de estos instrumentos son, que no existe ningún *gold estándar* y que en la mayoría de sus validaciones se ha utilizado como tal la valoración clínica. La escasez de instrumentos de valoración de la capacidad mental en nuestro país se refleja en la demanda por parte de expertos, que califican de imprescindible y urgente, que se realicen estudios de validación rigurosos que permitan poner a disposición de los clínicos e investigadores españoles herramientas que permitan evaluar la capacidad de los pacientes y sujetos de investigación⁽⁴⁾.

MacCAT-CR

La entrevista MacCAT-CR (*MacArthur Competence Assessment Tool for Clinical Research*) es una entrevista semi-estructurada para evaluar las habilidades de los potenciales sujetos de investigación para decidir participar en un estudio. Fue publicada como manual en el año 2001⁽¹⁵⁾, es una variante del instrumento hermano MacCAT-T (*MacArthur Competence Assessment Tool for Treatment*)⁽¹⁷⁾, que nuestro grupo ha realizado un estudio validación y adaptación al español publicado en *Medicina Clínica*⁽¹⁸⁾.

La entrevista MacCAT-CR tiene evidentes ventajas: criterios fiables, procedimiento transparente, reduce el riesgo de abuso o paternalismo fuera de lugar, y permite la estandarización de las evaluaciones de capacidad mental⁽¹⁹⁾. Las versión española de la entrevista MacCAT-CR, que ha sido realizada por nuestro grupo con el asesoramiento de los autores originales⁽²⁰⁾, es fiable, factible y válida para la evaluación de la capacidad mental para consentir participar en investigación, tanto si se trata de pacientes con patología psiquiátrica como médica⁽²¹⁾. Cabe destacar las siguientes características:

TABLA 1. Distribución del contenido de las preguntas de la entrevista MacCAT-CR en cada dimensión y puntuaciones correspondientes

criterio	Subcriterio	PP	PT
Comprensión	Comprensión de la naturaleza del proyecto	4 0-2	0-26
	Comprensión de la investigación como objetivo primario	1 0-2	
	Comprensión de la metodología de la investigación	3 0-2	
	Comprensión de riesgos y beneficios	4 0-2	
	Comprensión de la capacidad para retirarse	1 0-2	
Apreciación	El beneficio no es personal	0-2	0-4
	Posibilidad de no beneficio	0-2	
	Posibilidad de retirada	0-2	
Razonamiento	Consecuencia	0-2	0-8
	Comparativo	0-2	
	Consecuencias generadas	0-2	
	Consistencia lógica de la elección	0-2	
Elección	Expresión de una decisión	0-2	0-2

PP: número de preguntas correspondiente a cada subcriterio y puntuación de cada una; PT: puntuación total.

- Ofrece a los profesionales sanitarios una guía práctica en la evaluación de las habilidades para tomar decisiones, en el contexto del consentimiento informado para investigación.
- Es importante reseñar que NO proporciona punto de corte ni puntuaciones que se traduzcan directamente en determinaciones de capacidad o incapacidad legal. Es esencial que el resultado se integre en contexto del proyecto de investigación.
- Es una entrevista semi-estructurada que debe SER ADAPTADA a cada proyecto de investigación, y en la que se deben de seguir los siguientes pasos:
 - 1.El entrevistador expone al paciente la información relevante del proyecto, tras lo cual se le interroga sobre lo explicado (**comprensión**).
 - 2.Posteriormente se pregunta acerca de su **apreciación** o valoración de la información aportada en sus circunstancias concretas.
 - 3.Se promueve una **reflexión razonada** sobre la decisión a tomar, valorando las circunstancias y consecuencias, y
 - 4.Para terminar **expresando su elección**.

En la tabla 1 se exponen los criterios y puntuaciones de la MacCAT-CR.

Questionario de *screening* C5-Servet

En la actualidad se buscan instrumentos más ágiles y breves, que sirvan de *screening*. Nuestro grupo también ha realizado un estudio de fiabilidad y validez de un instrumento breve para consentimiento informado en proyectos de investigación, denominado "C5-Servet". Es un cuestionario hétero-aplicado, adaptado al contenido de un proyecto, con cinco *items*: cuatro de información básica y razonamiento, incluidos en propuestas previas, y una pregunta novedosa sobre la valoración personal de la investigación por parte de los participantes. El cuestionario "C5-Servet" resulta una herramienta de fácil aplicación, y de características

métricas adecuadas para el *screening* de la capacidad mental de los sujetos de población general y psiquiátrica para participar en investigación⁽¹⁹⁾.

En el anexo 1 se expone el Cuestionario de *screening* C5-Servet.

CONCLUSIONES

1. Para garantizar que el consentimiento informado de los sujetos en investigación sea válido, la capacidad mental para darlo constituye una condición indispensable.
2. La evaluación de la capacidad mental para participar en una investigación es necesaria en poblaciones vulnerables, con mayor riesgo de presentar un deterioro en la capacidad, para así lograr un equilibrio adecuado entre el respeto de la autonomía de las personas y su protección. Los investigadores han de establecer en cada estudio qué capacidad mental se considera aceptable para decidir participar y cómo se va a medir.
3. La versión española de la entrevista MacCAT-CR es una herramienta factible, fiable, y válida para la evaluación de la capacidad mental para otorgar consentimiento informado en investigación.
4. El "C5-Servet", elaborado por nuestro grupo, ha demostrado ser una herramienta útil y válida para el *screening* de la capacidad mental de los sujetos para participar en investigación.
5. "MacCAT-CR" y "C5-Servet" son instrumentos que pueden ayudar a los investigadores y a los Comités de Ética de Investigación Clínica a lograr un CI válido en investigación.

BIBLIOGRAFÍA

1. De Abajo FJ. La Declaración de Helsinki VI: una revisión necesaria, pero ¿suficiente? Rev Esp Salud Pública. 2001; 75: 407-20.
2. Appelbaum PS. Competency to consent to research. A psychiatric overview. Arch Gen Psychiatry. 1982; 39: 951-8.
3. 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. Boletín Oficial del Estado Nº 274: 14126-40132.
4. Simón P. La capacidad de los pacientes para tomar decisiones: una tarea todavía pendiente. Rev Asoc Esp Neuropsiq. 2008; XXVIII: 325-48.
5. Wendler D. How to enroll participants in research ethically. JAMA. 2011; 305: 1587-8.
6. Grisso T. Appelbaum PS. Assessing competence to consent to treatment. A guide for physicians and other health professionals. Nueva York: Oxford University Press; 1998.
7. UK Acts of Parliament. The Mental Capacity Act 2005. Cap 9. Disponible en: http://www.legislation.gov.uk/ukpga/2005/9/pdfs/ukpga_20050009_en.pdf (Último acceso el 19/05/2015).
8. Appelbaum PS. Ought we to require emotional capacity as part of decisional competence? Kennedy Inst Ethics J. 1998; 8: 377-87.
9. Ventura T, Baón B, Villora L, Fernández S, Navío M. Bioética y Salud Mental. En: Navío M. (ed.). Docencia en Psiquiatría y Salud Mental. Anatomía de una especialidad. Granada: Grupo Editorial Universitario; 2010. p. 175-86.
10. European Parliament and the Council of the European Union. Directive 2001/20/EC of 4 April 2001 on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the member states relating

- to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use. European Commission Web site. <http://ec.europa.eu/health/human-use/clinical-trials>. (último acceso el 19/05/2015).
11. Casarett DJ. Assessing decision-making capacity in the setting of palliative care research. *Journal of Pain and Symptom Management*. 2003; 25: 6-13.
 12. Roth L, Lidz CW, Meisel A, Soloff PH, Kaufman K, Spiker DG, et al. Competency to decide about treatment or research: an overview of some empirical data. *Int J Law Psychiatry*. 1982; 5: 29-50.
 13. Federal Policy for the Protection of Human Subjects ('Common Rule'). <http://www.hhs.gov/ohrp/human-subjects/commonrule/>(último acceso el 19/05/2015).
 14. Department of Health and Human Services. Advance notice of proposed rulemaking. *Federal Register/ Vol.76, nº143/Tuesday July 26, 2011*. Accessible en <http://www.gpo.gov/fdsys/pkg/FR-2011-07-26/pdf/2011-18792.pdf> (último acceso el 19/05/2015).
 15. Appelbaum PS, Grisso T. *MacCAT-CR Mac Arthur competence assessment tool for clinical research*, Sarasota (FL – USA), Professional Resource Press, 2001.
 16. Dunn LB, Nowrangi MA, Palmer BW, Jeste DV, Saks ER. Assessing decisional capacity for clinical research or treatment: a review of instruments. *Am J Psychiatry*. 2006; 163: 1323-34.
 17. Grisso T, Appelbaum PS, Hill-Fotouhi C. The MacCAT-T: a clinical tool to assess patients' capacities to make treatment decisions. *Psychiatr Serv*. 1997; 48: 1415-9.
 18. Álvarez I, Baón B, Navío M, López-Antón R, Lobo E, Ventura T. Validación española de la entrevista MacArthur Competence Assessment Tool for Treatment para evaluar la capacidad de los pacientes para consentir tratamiento. *Med Clín (Barc)*. 2014; 143: 201-4. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2013.07.029> (último acceso el 19/05/2015).
 19. Banner NF. Unreasonable reasons: normative judgements in the assessment of mental capacity. *J Eval Clin Pract*. 2012; 18: 1038-44.
 20. Grisso T, Appelbaum PS. Adaptación española: Ventura T, Navío M, Álvarez I, Baón B y Grupo de Investigación Servet. Herramienta de evaluación de la capacidad para tratamiento (MacCAT-T). Madrid: Editorial Médica Panamericana S.A.; 2014.
 21. Baón B. (2013). Adaptación y validación española de la entrevista MacArthur Competence Assessment Tool for Clinical Research (MacCAT-CR), y de un cuestionario breve para evaluar la capacidad de las personas para consentir participar en investigación. Tesis Doctoral. Universidad Complutense de Madrid. Disponible en: <http://eprints.ucm.es/21253/1/T34444.pdf> (último acceso el 19/05/2015).

ANEXO 1. Formulario del cuestionario de *screening* C5-Servet

Sujeto: _____ **Entrevistador:** _____
Nº de formulario: _____ **Fecha:** _____

- ¿Cuál es el objetivo del estudio? (valorado de 0-2)
- ¿Cuáles son los beneficios del estudio? (valorado de 0-2)
- ¿Cuáles son los riesgos del estudio? (valorado de 0-2)
- ¿Por qué quiere o no quiere participar en el estudio? (valorado de 0-2)
- ¿Le plantea algún problema con sus valores personales participar en el estudio?
(valorado de 0-2)

Puntuación total c5 (0-10):

Esquema de puntuación:

2- refleja clara comprensión de la divulgación de información

0- refleja incomprensión de la divulgación de información

1- refleja una comprensión parcial

Sondear (si es necesario): re-explicar o re-interrogar (si es necesario)

Comunicaciones



Patrones de reclutamiento en los ensayos clínicos de una Comunidad Autónoma

María González Hinjos^{1,2}, Daniel Bordonaba Bosque², Isabel Gutiérrez Cía¹,
Mónica Torrijos Tejada^{1,2}, Ángela Idoipe Tomás¹, Carlos Aibar Remón¹

¹Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón. ²Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud

INTRODUCCIÓN

El reclutamiento en los ensayos clínicos es, desde muchos puntos de vista, la piedra angular de la investigación, y define no solo el éxito y el fracaso de la misma sino la utilidad de los resultados obtenidos^(1,2). Se acepta que los ensayos clínicos controlados proporcionan el mayor nivel de evidencia científica pero la falta de reclutamiento puede subestimar el efecto de alguna de las variables de estudio, ya sean de eficacia o de seguridad. Por este motivo el reclutamiento es un tema de análisis entre todos los involucrados en el desarrollo de los ensayos clínicos. La falta de reclutamiento tiene también implicaciones éticas sobre los pacientes que han participado, ya que han sido sometidos a riesgos y molestias que finalmente resultan ser inútiles.

El reclutamiento ha sido abordado en numerosos trabajos de investigación y desde distintas perspectivas⁽¹⁻⁷⁾. Algunos estudios se centran en evaluar las motivaciones de los pacientes para participar en un ensayo clínico, las motivaciones de los profesionales médicos para incluir pacientes o la eficacia de estrategias para incrementar el reclutamiento. En menor número se han publicado artículos sobre la relación entre el reclutamiento y otros factores dependientes del ensayo o del investigador.

El CEICA, como parte de su trabajo de seguimiento de ensayos clínicos, se plantea la necesidad de conocer el grado de implementación de los proyectos que aprueba.

La puesta en marcha de un ensayo supone un gran esfuerzo y la utilización de recursos, tanto por parte del promotor como de las instituciones implicadas, por lo que interesa conocer qué está pasando con esos ensayos: si se llevan a cabo, si encuentran barreras para su realización y si se puede hacer algo por facilitar todo este proceso, aportando datos para la optimización de los escasos recursos disponibles para la investigación.

OBJETIVO

El objetivo de este estudio es conocer el nivel de reclutamiento de los ensayos clínicos (EC) en Aragón, y analizar si existen factores relacionados, bien con el investigador y su contexto bien con el ensayo en sí, que puedan influir en la inclusión de pacientes.

MATERIAL Y MÉTODO

Se incluyeron en el estudio los EC realizados en la Comunidad Autónoma de Aragón con fechas de inicio y fin comprendidas entre octubre de 2003 y abril de 2014. Todos los datos utilizados se obtuvieron de la base de datos de seguimiento de ensayos clínicos del CEIC de Aragón (CEICA).

Como unidad de análisis se consideró el ensayo/investigador, es decir, el mismo ensayo clínico podía ser realizado por varios investigadores, considerándose registros diferentes. La variable principal considerada fue “reclutamiento sí/no”, considerándose “reclutamiento sí” siempre que se incluyera al menos un paciente en el ensayo, aunque no se alcanzaran los objetivos de reclutamiento establecidos antes de su puesta en marcha.

Como variables secundarias se consideraron: Investigador, centro, servicio, tipo de centro (público/privado), nivel asistencial (hospital/centro de salud), fase del ensayo (I, II, III, IV), tipo de promotor (industria, grupo cooperativo, institución, investigador), Grupo ATC⁽⁶⁾ del fármaco de estudio, ámbito del ensayo (internacional, nacional, unicéntrico), presupuesto (euros por paciente), nº de EC simultáneos del investigador principal (IP), nº total de EC del IP en el periodo de estudio, tiempo de firma del contrato (días), duración del ensayo (tiempo desde inicio a final, en días).

Se realizó un análisis descriptivo de cada una de las variables y un análisis bivariante de cada variable secundaria con la principal. Finalmente, se realizó un análisis multivariante con las variables que mostraron asociación con la variable principal en el análisis bivariante.

Análisis descriptivo: se calculó la distribución de frecuencias de los porcentajes de cada categoría para cada variable cualitativa. Las variables estudiadas cuantitativas fueron exploradas con la prueba de conformidad de Kolmogorov-Smirnov (prueba de bondad de ajuste a una distribución normal) y se calcularon indicadores de tendencia central (media o mediana) y de dispersión (desviación estándar o percentiles).

Análisis bivalente: la asociación entre los factores y el reclutamiento se estudió mediante pruebas de contraste de hipótesis, con comparación de proporciones cuando ambas variables eran cualitativas (chi cuadrado, prueba exacta de Fisher) y comparaciones de medias cuando una de ellas era cuantitativa (test de la U de Mann-Whitney o el de Kruskal-Wallis en caso de que no siguiera distribución normal).

El análisis estadístico se realizó con los programas SPSS versión 15.0 y Stata 12.0. Se tomó como nivel de significación $p < 0,05$.

RESULTADOS

Se obtuvo una muestra de 574 registros (EC/investigador) que cumplían con los criterios de inclusión establecidos. La distribución de los EC incluidos según año de presentación al CEICA se muestra en la tabla 1, en la que también se recogen cuántos investigadores principales y servicios participaron en los EC de cada año.

En 240 (42,8%) de los ensayos no se reclutó ningún paciente.

El análisis univariante aporta una descripción de la investigación realizada en Aragón durante el periodo de tiempo estudiado: el 91,6% de los ensayos incluidos se realizaron en el ámbito hospitalario y el 6,4% en centros de salud. En la figura 1 se muestra la distribución de

TABLA 1. Distribución anual de los ensayos incluidos

Año de presentación del EC	Nº EC/centro	Nº IP	Nº servicios
2003	35	26	10
2004	72	39	17
2005	93	53	19
2006	90	58	17
2007	84	58	16
2008	69	41	16
2009	53	36	18
2010	30	25	16
2011	30	26	11
2012	15	11	7
2013	3	2	2

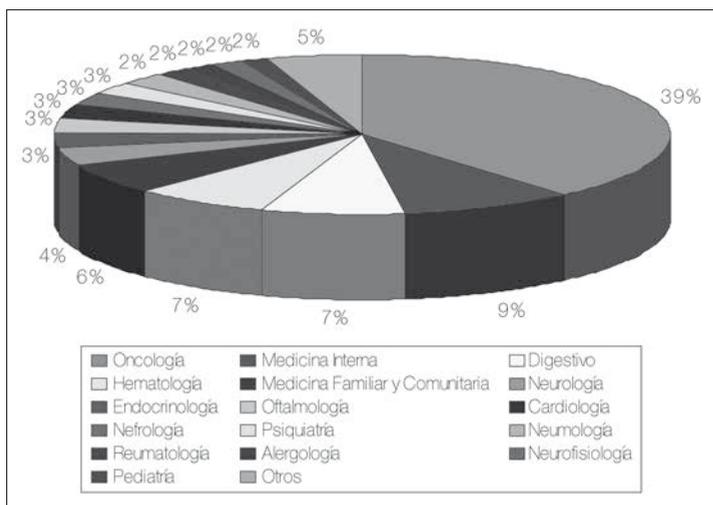


FIGURA 1. Distribución de los EC por especialidades.

los EC incluidos por especialidad médica. Cabe destacar que el 38,7% de los EC se llevaron a cabo en los servicios de Oncología Médica. El 97,2% de los EC se realizaron en centros públicos mientras que el 2,8% se desarrolló en centros privados.

En cuanto a la agrupación de los EC por investigadores, se observa que más de la mitad de los investigadores (51,1%) participan en un solo ensayo y el 72,4% participan en uno o dos ensayos. Los 10 investigadores con más ensayos participan en el 38% de los ensayos totales y el investigador más activo (perteneciente a un servicio de Oncología) realizó 51 EC en este periodo.

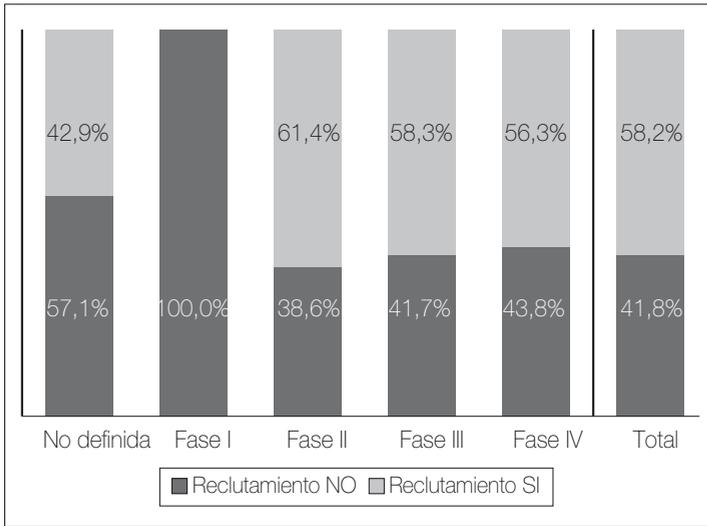


FIGURA 2. Distribución de ensayos según fase y reclutamiento (sí/no)

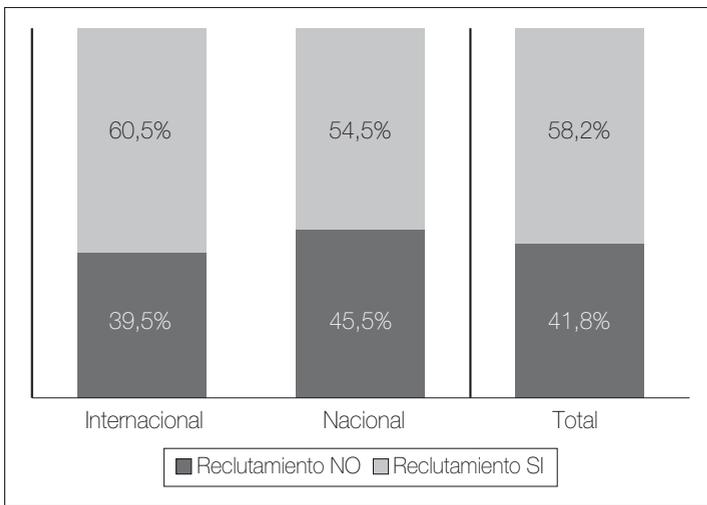


FIGURA 3. Distribución de ensayos según ámbito y reclutamiento (sí/no).

En el análisis bivariante se clasificaron las variables según se relacionaron con el ensayo, el centro o el investigador. Los resultados se resumen a continuación.

Variables relacionadas con el ensayo

Las figuras 2, 3 y 4 presentan los resultados obtenidos del análisis del reclutamiento según algunas características de los ensayos (según fase del ensayo, ámbito y tipo de promotor):

La **fase** y el **ámbito del ensayo** (Figs. 2 y 3) no parecen estar relacionadas con el reclutamiento (hay que puntualizar que el nº de ensayos de fase I es muy pequeño, y los de fase no definida se refieren a EC con productos sanitarios) mientras que el tipo de **promotor** (Fig. 4) sí muestra esta relación (sin llegar a alcanzar la significación estadística). Es llamativo el hecho de que los ensayos promovidos por investigadores (sin el apoyo de una institución,

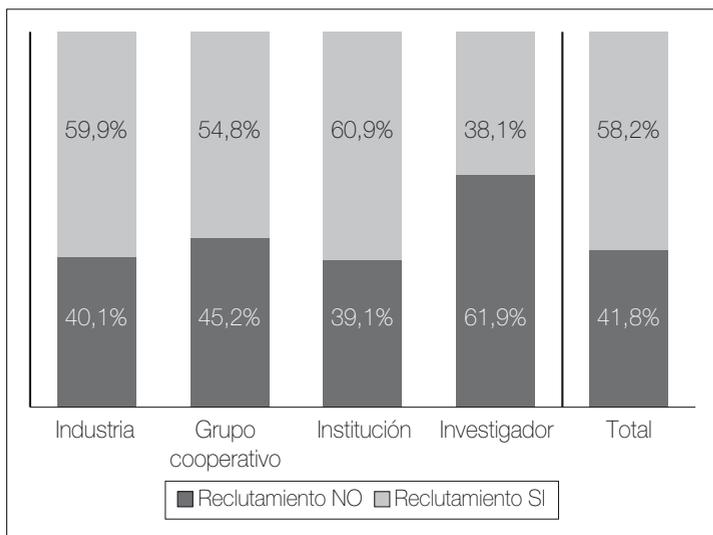


FIGURA 4. Distribución de ensayos según promotor y reclutamiento (sí/no).

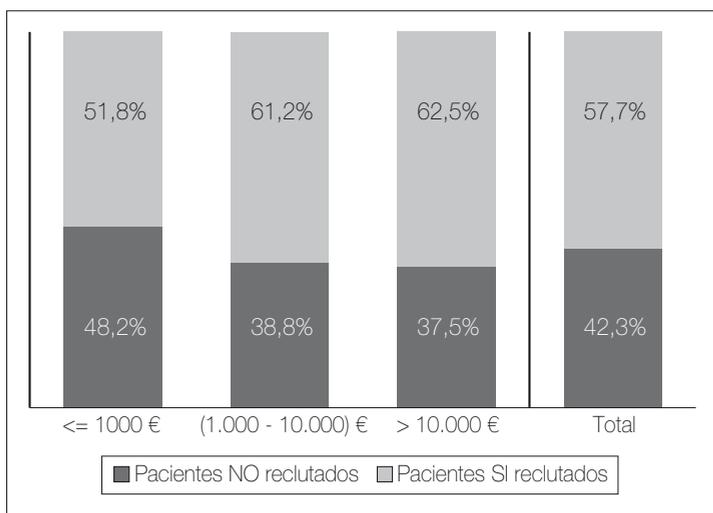


FIGURA 5. Distribución de ensayos según presupuesto y reclutamiento (sí/no).

grupo o promotor comercial) son los que presentan un mayor porcentaje de casos en los que no se ha reclutado ningún paciente.

El **grupo terapéutico** al que pertenece el fármaco de estudio y su relación con el reclutamiento se describe en la tabla 2, observándose dos diferencias estadísticamente significativas: existe un mayor porcentaje de EC que reclutan pacientes en los ensayos de fármacos cardiovasculares (grupo C) y un menor porcentaje en los ensayos de anti-infecciosos sistémicos (grupo J). Estas diferencias posiblemente no se deben solo a los fármacos sino que tienen relación con el servicio hospitalario que participa en el ensayo, como se ve más adelante.

En cuanto a otras variables propias del ensayo como son la **duración** (Tabla 3) y el **presupuesto por paciente** (Fig. 5), no se observan diferencias en cuanto a la duración, mientras

TABLA 2.

Grupo Anatómo-Terapéutico (GAT)	Total		Reclutamiento NO		Reclutamiento Sí		p-valor ¹	p-valor ²
	n	%	n	%	n	%		
A (sistema digestivo y metabolismo)	48	8,4%	18	37,5%	30	62,5%	0,039	ns
B (sangre y órganos hematopoyéticos)	38	6,6%	18	47,4%	20	52,6%		ns
C (sistema cardiovascular)	43	7,5%	11	25,6%	32	74,4%		0,017
G (aparato genitourinario y hormonas sexuales)	5	0,9%	2	40,0%	3	60,0%		-
H (preparados hormonales sistémicos)	6	1,0%	2	33,3%	4	66,7%		-
J (antiinfecciosos para usos sistémico)	50	8,7%	30	60,0%	20	40,0%		0,005
L (agentes antineoplásicos e inmunomoduladores)	271	47,2%	104	38,4%	167	61,6%		ns
M (sistema musculoesquelético)	7	1,2%	4	57,1%	3	42,9%		-
N (sistema nervioso)	53	9,2%	21	39,6%	32	60,4%		ns
R (sistema respiratorio)	20	3,5%	12	60,0%	8	40,0%		ns
S (órganos de los sentidos)	9	1,6%	6	66,7%	3	33,3%		ns
V (varios)	9	1,6%	6	66,7%	3	33,3%		ns
Productos sanitarios	15	2,6%	6	40,0%	9	60,0%		ns
Total	574		240		334			

1: test chi-cuadrado GAT vs reclutamiento; 2: test chi-cuadrado por modalidades GAT vs reclutamiento.

TABLA 3.

	Total		Reclutamiento NO		Reclutamiento Sí	
	Media	DE	Media	DE	Media	DE
Duración del EC (días)	528,7	386,6	520,5	470,2	532,3	347,6

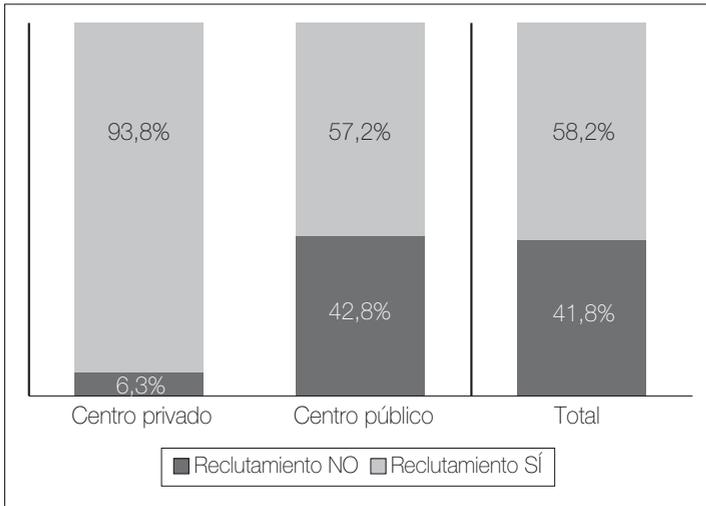


FIGURA 6. Distribución de ensayos según centro y reclutamiento (sí/no).

TABLA 4.						
	Total		Reclutamiento NO		Reclutamiento SÍ	
	Media	DE	Media	DE	Media	DE
Tiempo de firma del contrato (días)	176,9	107,0	188,4	113,0	167,9	101,3

que sí que se aprecia un mayor porcentaje de EC que no reclutan pacientes entre los de menor presupuesto (sin que exista significación estadística).

Variables locales

Se consideran como tales las relacionadas con el centro y el servicio. En cuanto al tipo de **centro**, sí se encuentra una asociación estadísticamente significativa ($p=0,002$) entre el reclutamiento y el hecho de que el ensayo se realice en un centro privado o público, encontrándose mayor porcentaje de reclutamiento en los privados (Fig. 6).

El **tiempo de firma del contrato** (Tabla 4) no se asocia de forma significativa con el reclutamiento si bien los ensayos que no reclutaron pacientes presentan un tiempo medio de firma de contrato superior a la media general y a la media de tiempo de los ensayos que sí reclutaron pacientes.

En cuanto a los **servicios hospitalarios** en los que se desarrollan los ensayos cabe destacar que existe un servicio con una tasa de reclutamiento significativamente menor que el resto (se recluta tan solo en uno de los 9 EC realizados en el periodo de estudio), sin observarse otros datos relevantes.

Variables relacionadas con el investigador

Por último, encontramos que los investigadores con mayor **experiencia** y actividad investigadora tienden a presentar mejores tasas de reclutamiento que el resto, sin que las diferencias encontradas sean estadísticamente significativas.

TABLA 5.						
	Total		Reclutamiento NO		Reclutamiento Sí	
	Media	DE	Media	DE	Media	DE
Número de ensayos en curso a la vez	7,7	9,7	6,1	7,7	9,0	10,8
Número de ensayos totales por IP	12,8	14,5	11,4	13,9	13,7	14,8

En el análisis multivariante la única variable que se relaciona de forma significativa es la **fase del ensayo**, encontrándose que la fase III presenta un mayor reclutamiento.

CONCLUSIONES

Según la bibliografía consultada, entre un 30 y un 50% de estudios no alcanzan su objetivo de reclutamiento y de los que sí lo alcanzan, entre el 45-50% lo hace en un tiempo más largo del inicialmente programado^(1,2). Este estudio muestra que el 42,8% de los EC no han reclutado ningún paciente en el centro. La comparación de los datos numéricos no es posible ya que el presente estudio se centra en analizar el reclutamiento de los investigadores de Aragón, no del global del estudio y no se han encontrado en la bibliografía datos similares.

Según los estudios consultados, la falta de reclutamiento se puede deber a factores relacionados con cada uno de los agentes del proceso: los pacientes, los investigadores, el centro y el propio ensayo, ya sea por su diseño o por su duración. Según estas publicaciones, los factores que se asocian a un mayor reclutamiento según los autores consultados son: la patología, la infraestructura con la que cuenta el investigador (tiempo o apoyo para investigar), la cantidad pagada por reclutamiento, el tipo de pacientes (menos reclutamiento en los pediátricos), la novedad terapéutica o el interés científico del estudio⁽¹⁻⁵⁾. También se menciona la sobrecarga de ensayos de los médicos, la complejidad técnica, la falta de reconocimiento para la carrera investigadora, las características de los pacientes (que facilitan o dificultan la comunicación a la hora de explicar el ensayo), y otras barreras ligadas al paciente como el miedo a los efectos adversos o el rechazo a tomar parte en una investigación^(1,5-7). Asimismo como factores que facilitan el reclutamiento destacan la implicación de los médicos en el diseño de los ensayos, la relevancia clínica de la pregunta de investigación, la liberación de parte de su tiempo para investigar, y las compensaciones económicas^(2,3,6).

Este estudio intenta relacionar algunas de dichas variables a partir de los datos de seguimiento que se recogen de cada EC. Al poner el foco de atención en el investigador, los resultados encontrados dependen fundamentalmente de cada investigador, sin que otros factores alcancen la importancia suficiente como para ser estadísticamente significativos.

En nuestro estudio encontramos que los EC que se realizan en Aragón se agrupan en una decena de investigadores que son los más experimentados y además los que más reclutan. Algunos de ellos cuentan con estructuras de apoyo a la investigación. Estos investigadores se concentran en el área de Oncología, Hematología y Cardiología, por lo que los EC con los fármacos utilizados en estas especialidades tienen un mayor índice de reclutamiento (Tabla

TABLA 6.

	IC 95,0% para OR			
	p-valor	OR	Inferior	Superior
Fase (Ref Grupo I y II)	0,0174			
Fase III	0,0431	2,60	1,03	6,56
Fase IV	0,4382	0,65	0,22	1,93

2). El menor reclutamiento que se da en los fármacos anti-infecciosos está posiblemente relacionado con las limitaciones del servicio y de los propios investigadores.

Es llamativo que se reclute más en los centros privados ya que, durante el periodo de tiempo estudiado, ninguno de los investigadores más activos ha ejercido en los mismos. También llama la atención no encontrar una relación estadísticamente significativa con el presupuesto del ensayo, si bien sí que se observa un aumento del reclutamiento en EC con presupuestos por encima de los 10.000 euros/paciente.

El hecho de que no se hayan encontrado factores externos significativos induce a pensar que el principal factor que condiciona el reclutamiento es el investigador en sí, por lo que conocer el nivel de reclutamiento en estudios previos puede ser un indicador válido para evaluar, junto con otros datos, la idoneidad del investigador.

BIBLIOGRAFÍA

1. Campbell MK, Snowdon C, Francis D, Elbourne D, McDonald AM, Knight R, et al (the STEPS group). Recruitment to randomised trials: strategies for trial enrolment and participation study. The STEPS study. *Health Technology Assessment*. 2007; 11: 1-140.
2. Fletcher B, Gherorghie A, Moore D, Wilson S, Damery S. Improving the recruitment activity of clinicians in randomised controlled trials: a systematic review. *MBJ Open*. 2012; 2: e000496.
3. Paramasivan S, Huddart R, Hall E, Lewis R, Birtle A, Donovan JL. Key issues in recruitment to randomised controlled trials with very different interventions: a qualitative investigation of recruitment to the SPARE trial (CRUK/07/011) *Trials*. 2011; 12: 1-15.
4. Biasoli I, Franchi-Rezgui P, Sibon D, Brière J, de Kerviler E, Thieblemont C, et al. Analysis of factors influencing inclusion of 102 patients with stage III/IV Hodgkin's lymphoma in a randomized trial for first-line chemotherapy. *Ann Oncol*. 2008; 19: 1915-20.
5. Brintnall-Karabelas J, Sung S, Cadman ME, Squires C, Whorton K, Pao M. Improving recruitment in clinical trials: why eligible participants decline. *J Empir Res Hum Res Ethics*. 2011; 6: 69-74.
6. Jenkins V, Farewell V, Farewell D, Darmanin J, Wagstaff J, Langridge C, et al. Drivers and barriers to patient participation in RCTs. *Br J Cancer*. 2013; 108: 1402-7.
7. Pedrazas D, Giménez N, Redondo S, Font R, Quintana S. Ensayos clínicos, consentimiento informado y negativas a participar: percepción del investigador. *ICB Digital*. 2012; 77: 1-11.
8. Anexo I: Clasificación ATC. BOE 264:38972, 2003 (disponible en <http://www.boe.es/boe/dias/2003-11-04/pdfs/A38970-39019.pdf>).



Seguimiento de proyectos: evaluación de una herramienta disponible en la intranet del CEIC

Montse Granados Plaza, Francisco Javier Ruiz Moreno, Montserrat Bielsa Antúnez, Louisa García Bonillo, M^a Ángeles Rivas Fernández, Màrius Trèmols Esmel
CEIC idcsalud a Catalunya

JUSTIFICACIÓN

Una de las funciones de los Comités Éticos de Investigación Clínica (CEIC) es realizar un seguimiento de los proyectos evaluados, así lo indica la legislación vigente:

- Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, en su artículo 10.
- En la legislación autonómica Decret 406/2006, de 24 de octubre, por el cual se regulan los requisitos y el procedimiento de acreditación de los comités de ética de investigación clínica, en su artículo 4.2 *Misión y Funciones de los comités*.

También está contemplado en las Normas de Buena Práctica Clínica (CPMP/ICH/135/95), en *Responsabilidades del CEIC*, en el punto 3.1.4, y como obligación del Investigador en el punto 4.10 *Informes de seguimiento*.

Es por ello que el CEIC ha de realizar un seguimiento de los proyectos evaluados desde su inicio hasta la recepción del informe final. Debe tener información actualizada de la situación de los ensayos clínicos (EC) y del resto de proyectos realizados en su ámbito de actuación, como mínimo una vez al año y, por tanto, es necesario que los investigadores aporten información de los proyectos aprobados.

OBJETIVOS

Evaluar el seguimiento de los proyectos aprobados y la utilidad de un formulario accesible a través de la Intranet del CEIC.

MÉTODO

Para facilitar esta tarea, que supone una sobrecarga para el investigador y para el CEIC, se diseñó una herramienta que permitiera el registro de datos de seguimiento de los proyectos por parte del investigador garantizando la confidencialidad de los mismos, y también que posibilitara el control y seguimiento por parte de la Secretaría del CEIC.

FIGURA 1.

La Intranet del CEIC permitía diseñar un formulario de seguimiento con las siguientes características:

- Facilidad de acceso.
- Posibilidad de edición.
- Exportable a programas de gestión de datos.
- Garantizar la confidencialidad de la información.

En el formulario diseñado se diferencian cuatro apartados.

1. **Datos generales del ensayo o estudio:** Título Ensayo o Estudio, Tipo Diseño, Promotor, Fecha aprobación CEIC, n° EudraCT, CEIC Referencia.
2. **Identificación de las versiones** vigentes de los documentos (Protocolo, Consentimiento Informado, Manual Investigador) y modificaciones relevantes.
3. **Datos específicos de cada centro:** Nombre del centro de trabajo, Situación del estudio (No abierto, Reclutamiento, Reclutamiento cerrado, Finalizado), Nombre Investigador Principal, Servicio/Departamento, Fecha inclusión primer paciente, Número de pacientes reclutados, Número de pacientes rechazados y motivo, Número de pacientes abandonados y motivo, Número de Acontecimientos Adversos e información al respecto, Número de pacientes que han completado el estudio, Fecha de finalización, Fecha recepción informe final y Número de Historia Clínica del paciente.
4. **Información adicional** como publicaciones y seguimiento de novedades en la materia.

El procedimiento de seguimiento que en principio se acordó que fuera semestral, o al menos una vez al año, pasa por enviar un correo electrónico a los investigadores comunicándoles de la obligación de actualizar información de los proyectos presentados al CEIC y facilitándoles el enlace que les lleva directamente al formulario de la Intranet.

A los centros externos del CEIC sin acceso a la Intranet, se les envía por correo electrónico el mismo formulario en un archivo Word® adjunto que, una vez cumplimentado, reenvían a la secretaría para su introducción en la Intranet.

Además, dentro de la actividad del seguimiento, se contempla la verificación de la existencia del Consentimiento Informado del paciente que participa en la investigación. Cada 3 meses se eligen al azar 10 Historias Clínicas entre los estudios en activo y se revisan para comprobar que todo es correcto. En los EC, también se verifica que, en el curso clínico del paciente, el investigador haga constar que participa en un ensayo y que firma voluntariamente la

The image shows a web form titled "Seguiment arxiu Consentiment Informat: Nuevo elemento". At the top right are "Aceptar" and "Cancelar" buttons. Below is a toolbar with "Adjuntar archivo" and a note "* indica un campo obligatorio". The form fields are: "Codi Intern" (text), "Investigador Principal" (dropdown: Josep Lluís Arimany), "Centre" (dropdown: Hospital Universitari Sagrat Cor), "Codi protocol *" (text), "Versió Consentiment Informat" (text), "Història Clínica" (text), "Arxiu Correcte" (dropdown: SI), "Curs Clínic" (dropdown: SI), "Data revisió" (date: 14/05/2015), "Tipus Projecte" (dropdown: Assaig Clínic), "Subjecte participant" (dropdown: Adult), "Servei" (dropdown: ACUPUNTURA), and "Observacions" (text area with a rich text editor toolbar).

FIGURA 2.

aceptación a su inclusión en el estudio. Debido a que en el ámbito de actuación del CEIC hay centros externos a nuestros hospitales, una vez al año, se realiza una visita a los que cuentan con mayor actividad de proyectos para realizar esta actividad de seguimiento. Posteriormente estas revisiones se introducen en un formulario en la intranet del CEIC.

Respecto a la exportación de los datos, como se ha comentado anteriormente, el sistema permite exportar la información, en concreto a un Excel[®] que nos permitirá gestionar los datos para analizarlos y extraer conclusiones de los mismos.

Hay que señalar que este sistema se implantó de forma más o menos sistemática en el Hospital General de Catalunya en 2012, y en vista de los resultados –a raíz de la “transversalización” y fusión de los CEIC del grupo idcsalud a Catalunya– durante el 2014 también se empezó a aplicar para todos los centros de su ámbito.

Por otro lado, como el resto de CEIC, también se reciben y gestionan las notificaciones de promotores y/o CRO de proyectos que se evalúan en las sesiones del CEIC.

RESULTADOS

En fecha del 31 de diciembre de 2014 se encontraban en situación de activos 143 proyectos de investigación.

El nº de proyectos activos según el tipo de diseño se puede ver en la figura 3:

Por especialidad o área de conocimiento, el mayor número de proyectos activos corresponde a Oftalmología, seguido de Neurología, Enfermería, Pediatría y UCI son los siguientes con mayor actividad.

De la información recogida en el formulario de la intranet en el 2014, constan registrados 94 informes, lo que representa el 65% de cumplimiento por parte de los investigadores. De estos informes, el 19% había finalizado, el 10,35% estaba pendiente de iniciar, el 51,72% en periodo de reclutamiento, el 17,24% con reclutamiento cerrado y el 1,72% cancelado.

Respecto a información relacionada con el número de pacientes:

- Se han reclutado un total de 2.386 pacientes, de los cuales –hasta el momento– habían completado el estudio o ensayo 1.080.

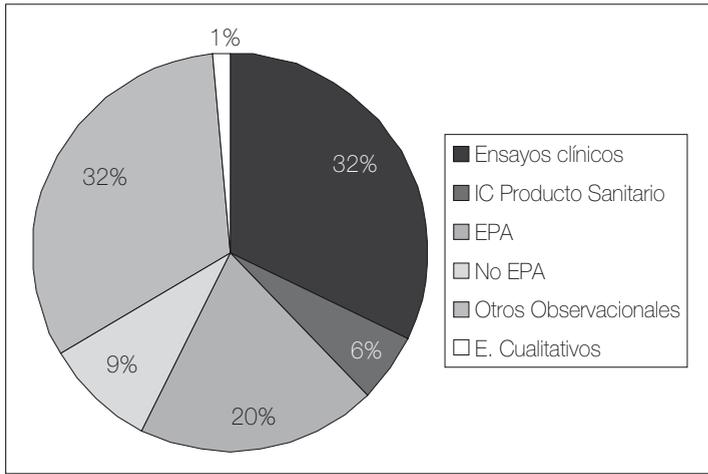


FIGURA 3.

Año	Informes recibidos	Total proyectos activos	%
2008	11	23	48%
2009	17	27	63%
2010	22	39	56%
2011	29	57	51%
2012-1r	41	67	61%
2012-2on	53	68	78%
2013-1r	62	76	81,58%
2013-2on	58	73	79,45%
2014	94	143	65%

- Se han rechazado 267 pacientes, entre los motivos de rechazo, el más frecuente en el formulario: “por no cumplir criterios de inclusión”.
- Respecto a abandonos, se ha registrado el abandono de 141 pacientes. De ellos, en los que han reportado el motivo, el que más se hace constar es “perdidas de seguimiento” (n 25), y seguido de en una proporción mucho más baja (n 10): “a petición del paciente/ retirada Consentimiento Informado”.
- Respecto a Acontecimientos Adversos notificados, excepto dos graves que motivaron el abandono de los pacientes, el resto se consideraron de carácter leve (n 47).

Por centros, de nuestro ámbito de actuación, el seguimiento realizado varía desde el 0% hasta el 83%, siendo los centros externos a idcsalud a Catalunya los que menos informes han reportado.

La evolución del seguimiento desde el 2008 hasta la actualidad se muestra en la tabla 1.

El 100% de los estudios revisados contenían el consentimiento informado y en el 100% de los EC revisados constaba, en la Historia Clínica la participación del paciente en el ensayo clínico. En todos los casos la versión del consentimiento era la correcta y también estaba correctamente firmado.

En el 2014 se recibieron por parte del promotor/CRO un total de 84 notificaciones; 2 fueron debidas a efectos adversos, 3 a desviaciones de protocolo, 17 a finalización del estudio, 14 informes anuales y 32 informes de seguridad.

CONCLUSIONES

1. El formulario diseñado es una buena herramienta para el seguimiento de los trabajos de investigación.
2. Aun así, es necesario plantear actividades de formación y/o talleres a los investigadores, dirigidas sobre todo a los investigadores de centros externos que son quienes menos reportan.



Preparándonos para el futuro o lo que hemos aprendido al fusionar 2 Comités Éticos de Investigación Clínica

M^a Estrella Barceló Colomer, Rafael Azagra Ledesma, Jamil Ajram Maksoud, José Javier Bara Casaus, Olga Manrique Rodríguez, Cristina Sagrera Felip
CEIC idcsalud a Catalunya

JUSTIFICACIÓN

A raíz de la adquisición de hospitales de titularidad privada por una compañía líder en servicios sanitarios, se planteó la necesidad de reorganizar y optimizar el funcionamiento de los servicios, comisiones y grupos de trabajo. Entre estos, se encontraban los 2 Comités Éticos de Investigación Clínica (CEIC) de los hospitales implicados y se planteó reconvertir los 2 CEIC en 1 solo.

OBJETIVOS

Exponer el proceso de fusión de 2 CEIC, señalando tanto los aspectos positivos cómo las iniciativas llevadas a cabo para soslayar las dificultades.

DESCRIPCIÓN DE LA EXPERIENCIA

El proyecto de fusión se inició a mediados de 2013 bajo unas premisas que cabía preservar:

1. Ofrecer a los antiguos miembros la incorporación al nuevo CEIC, siempre y cuando ratificaran el compromiso de permanencia.
2. Velar para que en el CEIC se mantuviera la proporción de personas ajenas a la organización.
3. Mantener la secretaría del CEIC en un nivel competencial alto, tanto en lo referente a agilidad y capacidad de resolución de los trámites habituales del CEIC, cómo en el soporte a investigadores y promotores.
4. Incorporar las nuevas tecnologías al trabajo diario del CEIC cómo la videoconferencia y reducir el uso del papel.
5. Aprobar unos nuevos Procedimientos Normalizados de Trabajo (PNT) que fueran discutidos y consensuados por los nuevos miembros.
6. Aumentar la eficiencia del CEIC tanto en la evaluación, como en el de seguimiento de los proyectos de investigación.

RESULTADOS

El nuevo CEIC empezó su andadura en febrero de 2014, después de ser acreditado por la Autoridad Sanitaria competente de la Comunidad Autónoma. Cabe señalar lo siguiente:

1. De 11 integrantes (2 no sanitarios, 2 ajenos a la organización) en un CEIC y 13 en el otro (4 no sanitarios, 3 ajenos), se ha pasado a los 16 actuales (3 no sanitarios, 3 ajenos).
2. De los 4 centros tutelados por 1 CEIC y los 11 del otro, se ha pasado a los 42 centros tutelados en la actualidad.
3. Los nuevos PNT se aprobaron por unanimidad en junio de 2014.
4. En los primeros meses de funcionamiento se dirimieron y resolvieron las discrepancias encontradas, referidas sobre todo a evaluación de nuevos proyectos, presentación de aclaraciones o enmiendas, o en la respuesta a consultas de investigadores y promotores.
5. Se ha sistematizado el uso de la intranet para la gestión de documentos, se dispone de una Base de Datos informatizada para la actividad del CEIC, y la mayor parte del trabajo se realiza en soporte electrónico.
6. Las dificultades para realizar videoconferencias se han resuelto con mejoras técnicas en el sistema de conexión.
7. Se ha simplificado la evaluación de los proyectos en los que participan diversos centros.

CONCLUSIONES

La nueva andadura ha representado un cambio importante en la forma de trabajar, incorporando nuevas tecnologías, aumentando las sinergias de conocimiento entre sus miembros, las fortalezas y recursos del CEIC, y mejorando la eficiencia en el funcionamiento. Ha sido vivida por sus miembros como una oportunidad y un nuevo reto.



Novedades en los sistemas electrónicos de gestión integral de Comités Éticos de Investigación

Begoña Gómez Pérez, Neus Riba García, Alicia Bernal Pérez,
Mireia Mensa Vendrell, Carlos Codina Jané
CEIC Hospital Clínic de Barcelona

INTRODUCCIÓN

En hospitales de gran tradición investigadora, tanto a nivel de investigación básica como clínica, como es el caso del Hospital Clínic de Barcelona, la actividad del Comité Ético de Investigación (CEI) es de tal envergadura que hace necesario establecer sistemas automatizados para todas aquellas actividades que sean susceptibles de ello. Los procesos administrativos, de registro y archivo, de emisión de documentos y actas, así como los procedimientos estandarizados de evaluación (no la evaluación en sí misma), son actividades candidatas a ser automatizadas. El objetivo de este trabajo es describir nuestra experiencia con un *software*, como nuevo sistema de gestión integrado para la actividad del Comité Ético de Investigación.

MATERIAL Y MÉTODO

El programa (a partir de ahora denominado Fundanet), se compone de una serie de módulos que, a su vez, se subdividen en distintos conceptos que pueden interrelacionar entre sí.

Entre los módulos más importantes se encuentran: "Estudios Clínicos" (incluye "Mantenimiento de estudios clínicos", "Buscador de estudios clínicos", "Gestión de CEIC", "Importador XML EudraCT", "Importador enmiendas SICCEIC/AEMPS" y "Generador de listados"), "Terceros" (incluye "Gestión integral de terceros" y "Usuarios web") y "Gestión documental" (incluye "Buscador de Documentos").

Para cada uno de los ensayos clínicos creados, se puede importar la información que el promotor ha incluido en el portal de ensayos clínicos, pudiendo incorporarse después cada uno de los documentos pertinentes, agrupados en carpetas y clasificados por distintos órdenes, así como los mensajes de correo electrónico con sus archivos asociados, y el contenido de discos compactos u otro tipo de archivo de información. De esta manera se puede tener un registro de todos los documentos que se han recibido, y de todas las conversaciones mantenidas, de manera que la trazabilidad de los procesos es posible. Como en la herramienta hay distintos niveles de acceso protegidos por contraseñas, se puede mantener un archivo electrónico completo, guardando las versiones obsoletas y las vigentes, los cambios, los motivos de estos cambios, etc. De esta manera es fácil y, sobre todo, rápido, acceder a la

información, y determinadas personas con permiso para ello pueden conocer quién realizó cada intervención y dónde.

Una vez la información ha sido introducida, Fundanet permite que se pueda conocer el estado en que se encuentra, por ejemplo: admitido a trámite, en evaluación, autorizado, cancelado, denegado, emitidas aclaraciones y su respuesta y resultado, en fase de reclutamiento, en fase de seguimiento, cerrado, etc.

Los miembros del CEI y/o evaluadores pueden acceder al sistema a través de un entorno *web* y pueden revisar aquellos estudios que les han sido asignados para evaluar. Si lo consideran oportuno, pueden rellenar una lista guía, y un informe, y adjuntar su propuesta de resolución para el estudio, que será debatido por todos los miembros del comité el día de la reunión plenaria. De esta manera, no es necesario que estén presencialmente en el centro, y pueden incluso realizar las revisiones en otros días u horarios, a su conveniencia. Con toda esta información, más las modificaciones de estudios ya aprobados, acontecimientos adversos comunicados, y todo aquello que se considere debe ser evaluado en la reunión plenaria, Fundanet creará un “Orden del día” de la reunión, a partir del cual y previa discusión se tomarán las decisiones oportunas. Estas decisiones serán plasmadas en diferentes documentos que cada CEI puede crear a conveniencia en forma de plantilla.

En el apartado de “Terceros” se puede mantener una agenda de todas las personas y/o grupos implicados en cada estudio, con datos de contacto, categorías, etc. (compañías farmacéuticas, investigadores, farmacéuticos, personal de enfermería, monitores clínicos y de farmacia, grupos cooperativos, empresas de investigación por contrato, auditores, etc.).

En cuanto al seguimiento de los estudios clínicos, Fundanet dispone de dos apartados donde recopilar esta información. Uno de ellos, “Notificaciones” es un menú desplegable donde se introducirá todo aquello que se notifique al CEI y que afecte al contenido general del estudio, por ejemplo: autorización AEMPS, autorización CCAA, cambio ficha técnica, cancelación protocolo, dictamen del CEI, fecha prevista fin del reclutamiento, fecha prevista fin del protocolo, finalización mundial del protocolo, finalización nacional del protocolo, inclusión del primer sujeto, información de seguridad, informe final, manual del investigador, modificación no relevante, observaciones, publicación de resultados, publicaciones en revistas, suspensión temporal, etc. Este desplegable se puede desarrollar como más convenga y, en cada subapartado, se puede igualmente subir los documentos deseados.

El segundo apartado de seguimiento está más enfocado a lo que ocurre dentro del propio centro. Se denomina “Informes recibidos” e incluye como subapartados: solicitud seguimiento al IP (seguimiento proactivo); seguimiento del promotor (incluye casillas para datos de número de pacientes previstos en el centro, a nivel nacional e internacional, incluidos, aleatorizados, en tratamiento, que terminan, que abandonan, etc.); seguridad; RAGI del centro (con diversos apartados como por ejemplo clasificación de gravedad de la reacción y desenlace de la misma); y Otros. Este último también se puede desglosar en otro submenú a conveniencia, que en nuestro caso hemos dividido en: apertura de centro, cancelación de centro, cierre de centro, conformidad de centro, desviación de protocolo, fecha autorización Farmacia, fin reclutamiento, fin de farmacia, inclusión del primer sujeto, informe anual, informe fin de reclutamiento, informe final, inicio de farmacia, notificaciones, observaciones, otros informes, póliza de seguro, etc. También en este caso se puede incorporar información escribiéndola y subiendo archivos, CD o mensajes.

RESULTADOS

El programa se instauró en 2014, pero se ha ido modificando en algunos aspectos para adaptarlo a nuestras singulares características, hasta casi hacerlo a medida. Por poner un ejemplo, se han incluido 19 modelos de dictámenes según el estudio a evaluar y el resultado de la evaluación: seis de ellos corresponden a ensayos clínicos, seis a estudios observacionales, y 7 a productos sanitarios. A partir de estas deliberaciones y decisiones de las reuniones se han elaborado 19 actas (y sus previos “orden del día”).

Hasta la fecha se han incluido, evaluado y gestionado 890 proyectos de investigación, 351 ensayos clínicos y 354 estudios observacionales (EPA) y 55 estudios con productos sanitarios nuevos, además de migrarse todos aquellos incluidos en la anterior base de datos. Se han incorporado 650 documentos de hoja de Información al paciente y consentimiento informado, 587 protocolos, y 442 solicitudes de enmiendas.

Han sido incorporados al archivo electrónico como seguimiento, 1.648 documentos y mensajes nuevos, bajo diferentes conceptos (exceptuando modificaciones). Por ejemplo, 52 informes de acontecimientos adversos ocurridos en el centro, 207 informes de seguridad, 203 informes de seguimiento, 46 informes finales, 49 comunicaciones de apertura de centro, 30 notificaciones de cierre de centro, 72 desviaciones de protocolo, 59 comunicaciones de finalización nacional del protocolo y 19 a nivel mundial, 117 notificaciones de inclusiones de nuevos sujetos, 52 nuevas versiones de los manuales del investigador, 148 informes o notificaciones varias, 6 avisos de publicaciones, etc.

CONCLUSIONES

La herramienta informática hace más ágil y segura la gestión de estudios clínicos, a la vez que consigue mantener los estándares de calidad en cuanto a su revisión técnica, administrativa y de seguimiento, incorporando la tecnología para una mayor eficiencia.



Aspectos a considerar en la realización de registros epidemiológicos

Alexis Rodríguez Gallego
CEI del Hospital Universitari Vall d'Hebron

INTRODUCCIÓN

El objetivo principal de los CEI es asegurar que la investigación biomédica es éticamente aceptable antes de ser aprobada. Los CEI proporcionan garantía pública de que la investigación cumple con los requisitos éticos y de que se promueve la investigación de buena calidad y éticamente aceptable. Si es necesario, también pueden ser consultados por los investigadores durante la etapa de preparación y planificación del proyecto de investigación⁽¹⁾.

La investigación observacional utiliza habitualmente información clínica extraída de la historia clínica o de otros registros ya existentes. Debido a su naturaleza no invasiva, no conlleva riesgos para la salud de los individuos, y hasta hace pocos años no se consideraba que pudiera plantear problemas éticos. La preocupación por el daño secundario a la posible revelación de información confidencial, y el cumplimiento de la legislación en relación a la protección de datos personales, constituyen los aspectos éticos y legales más relevantes en este tipo de investigación. A ello hay que sumar dudas de aspectos práctico-legales, sobre la necesidad de que el estudio sea o no aprobado por un CEI y la necesidad de la conformidad de centro, que suelen ser el origen de preguntas frecuentes de los investigadores al CEI.

ENVIN (Estudio Nacional de Vigilancia de Infección Nosocomial en Servicios de Medicina Intensiva) es un registro nacional que se inició en 1994 con el objetivo de evaluar la calidad asistencial de las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) mediante la obtención de información sobre la epidemiología de las infecciones nosocomiales en pacientes ingresados en las UCI⁽²⁾. Cada año se realizan reuniones de seguimiento, y este año se solicitó a un miembro de CEI que presentará una comunicación, con el objetivo de dar respuesta a varias preguntas formuladas por los investigadores en relación a dicho registro.

OBJETIVOS

Partiendo de un caso real, y respondiendo a preguntas concretas de los investigadores, describir los aspectos legales, éticos, y prácticos que han de conocer los investigadores ante la realización de una investigación con un registro epidemiológico.

¿He de pedir el consentimiento informado a mis pacientes?

En España la normativa legal sobre la investigación biomédica es diferente según el tipo de estudio o el factor estudiado. A nivel internacional, el único instrumento legalmente vinculante es el Convenio de Oviedo, que obliga a que el sujeto dé su consentimiento antes de cualquier experimentación, pero no hace referencia a estudios observacionales⁽³⁾. A nivel nacional, la Ley de Investigación Biomédica (LIB) también requiere que las personas den su consentimiento informado (CI) para participar en una investigación biomédica, pero excluye de su ámbito de competencia a la investigación observacional⁽⁴⁾.

Existe, por tanto, un vacío legal en la regulación de los estudios observacionales, y la legislación que le aplica, por defecto, es la de la Ley Orgánica de Protección de Datos, según lo establecido en el artículo 16 de la Ley de Autonomía del Paciente, requiriéndose el consentimiento expreso cuando se recogen datos de carácter personal sobre la salud. Las excepciones a dicho requerimiento son los accesos a la historia clínica por personal sanitario que ejerza funciones de inspección, evaluación, acreditación y planificación, en cumplimiento de sus funciones de comprobación de la calidad de la asistencia (art. 16.5 de la LAP), y cuando el tratamiento de los datos de salud se realice con motivos de asistencia o de gestión de servicios sanitarios (art. 7.6 de la LOPD)^(5,6). La distinción entre comprobación de la calidad de la asistencia e investigación puede llegar a ser difícil, por no decir imposible en algunos casos. El registro ENVIN puede ser un ejemplo, ya que tiene como objetivo evaluar la calidad asistencial de las UCI mediante la recogida de información sobre las tasas de infecciones relacionadas con el empleo de dispositivos invasores. Además, la información recogida ha formado parte de acuerdos de colaboración de la Sociedad Española de Medicina Intensiva Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC) con la Agencia de Calidad del Ministerio de Sanidad y Consumo⁽²⁾.

Es sorprendente que, a excepción de lo comentado previamente, no se prevea desde un punto de vista legal la posible exención de la solicitud del CI para el uso de datos personales para la investigación y, en cambio, sí que se prevea para el uso de material biológico obtenido previamente con una finalidad distinta a la investigación (art. 58 de la LIB) si se cumplen los siguientes requisitos: la obtención del CI no sea posible o represente un esfuerzo no razonable, que se trate de una investigación de interés general, que la investigación sea menos efectiva o no sea posible sin los datos identificativos del sujeto fuente, que no conste una objeción expresa del mismo, y que se garantice la confidencialidad de los datos de carácter personal⁽⁴⁾. Parece lógico pensar que estos criterios deberían aplicar también en el caso de investigación con datos personales, como es el caso de los registros.

En el contexto de un registro clasificado como estudio posautorización observacional con medicamentos (EPA), sería de aplicación lo dispuesto en la Orden SAS 3470/2009 sobre estudios posautorización de tipo observacional para medicamentos de uso humano y en el documento de preguntas y respuestas a dicha Orden, publicado por la AEMPS, que recoge lo siguiente: *“aquellos estudios que no requieran una entrevista con el paciente pero que tengan acceso a sus datos de salud, y a datos de carácter personal (por ejemplo, historia clínica), precisarán, por lo general, la obtención del CI, aunque en la recogida datos se disocie la información. No obstante, el CEI que valore el estudio evaluará la necesidad de CI en determinados casos (estudios con un interés científico relevante en los que la obtención del consentimiento informado los haga inviables, o si existe habilitación legal para el tratamiento o cesión de los datos de carácter personal), valorando el esfuerzo requerido para la obtención de dicho consentimiento.”*^(7,8).

La Declaración de Helsinki (DoH), las Pautas Internacionales para la revisión ética de estudios epidemiológicos (CIOMS, 2009) y diversas guías sobre investigación con registros y de buenas prácticas en farmacoepidemiología, coinciden en la obligatoriedad de solicitar el CI en el caso de estudios con información identificable, estableciendo también unos criterios de exención a valorar por el CEIC (que la solicitud del CI sea imposible o que haga el estudio impracticable, estudios realizados bajo el ámbito de una autoridad sanitaria o estudios que utilicen registros autorizados por la normativa nacional), siempre y cuando se establezcan los mecanismos adecuados para garantizar la confidencialidad de la información⁽⁹⁻¹²⁾. En versiones previas de la DoH también se contemplaba la exención del CI para aquellos estudios en los que su obligatoriedad pudiera suponer una amenaza para la validez de la investigación.

En el caso del registro ENVIN, que ha incluido datos de más de 200.000 pacientes a lo largo de más de 20 años, coinciden diversos criterios para que un CEI pueda eximir de la solicitud del CI: es un registro que tiene como objetivo recoger información de infecciones para evaluar la calidad de las UCI, que ha formado parte de acuerdos de colaboración de la SEMICYUC con la Agencia de Calidad del Ministerio de Sanidad y Consumo, y que ha sido recientemente reconocido por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad como de interés general para el Sistema Nacional de Salud⁽²⁾. El alto número de pacientes y sus características (pacientes críticos de UCI) también son aspectos a valorar, dado que si se exigiera el CI podría comprometerse la validez de la información, ya que se perdería para muchos de los pacientes.

¿Hay que llevar un registro disociado de los datos?

El uso de información codificada (disociada de forma reversible) supone una garantía de que la confidencialidad de la información va a ser respetada, y por tanto es un criterio exigido en la normativa legal y en las guías. La información de salud que contiene datos de carácter personal solo puede ser manejada por profesionales sanitarios o por personal sometido, como aquéllos, al deber de secreto⁽¹²⁾. En el registro ENVIN los datos se introducen en una base de datos *on-line* de manera encriptada, de manera que solo los investigadores que han recogido los datos y dos médicos encargados del manejo y análisis de los datos, que están sometidos al deber de secreto, pueden acceder a determinada información de carácter personal.

¿Se ha de solicitar la aprobación del estudio al CEI?

La mayoría de registros son de carácter prospectivo y recogen información de datos de carácter personal a partir de las historias clínicas. Además, incluyen a menudo información sobre medicamentos. En los estudios observacionales, cuando el factor de exposición fundamental estudiado es un medicamento, se aplica lo dispuesto en la Orden SAS/3470/2009: todos los EPA deben ser sometidos a la consideración de un CEI, con la excepción de los estudios que utilicen información ya existente que no contenga datos de carácter personal⁽⁷⁾. En el caso del registro ENVIN, aunque existe recogida de información sobre medicamentos, el objetivo principal es conocer las tasas de infecciones relacionadas con el empleo de dispositivos invasores en la práctica clínica habitual. Por tanto, su clasificación según la Orden SAS entraría en el grupo de "Estudios observacionales que NO sean posautorización (no-EPA)". Para este tipo de estudios, la Orden SAS/3470/2009 también requiere el dictamen favorable de un CEI. **Paradójicamente, la única referencia legal a la revisión por un CEI de los estudios observacionales, parte de una norma que no incluye este tipo de estudios en su ámbito de aplicación⁽¹³⁾.**

Para aquellos estudios observacionales en los que no se recoge información sobre medicamentos no hay disposiciones legales que obliguen a su aprobación por parte de un CEI, pero los documentos sobre ética y las guías recomiendan que todo estudio observacional sea aprobado por un CEI antes de su ejecución⁽⁹⁻¹¹⁾. Las directrices éticas publicadas por el Instituto de Salud Carlos III, en relación al uso de registros con fines de investigación biomédica, establecen que, tanto la creación de registros, como el uso de registros pre-existentes con fines de investigación, deberían ser evaluados en sus aspectos científicos y éticos por un CEI⁽¹²⁾. El registro ENMIN cuenta con la aprobación de dos CEI.

Mi estudio es multicéntrico, ¿he de solicitar la aprobación del estudio en el CEI de cada hospital?

El artículo 16 de la LIB establece que, en el caso de proyectos de investigación que se realicen en varios centros, se garantizará la unidad de criterio y la existencia de un informe único⁽⁴⁾. Como la LIB excluye de su ámbito a la investigación observacional ello no sería aplicable a la investigación con registros. Sería deseable que en el futuro Reglamento de desarrollo de la LIB se hiciera alusión a la investigación observacional y a la necesidad de un dictamen único de un CEI para este tipo de estudios.

Paradójicamente, la Orden SAS vuelve a ser la única referencia legal en este asunto: en el caso de estudios que recojan información sobre medicamentos y, tanto si han sido clasificados como EPA o como no-EPA, establece que no se precisa de evaluaciones adicionales de los aspectos éticos del estudio por más de un CEI. No obstante, en el momento de acordar la realización de un estudio en los centros participantes (solicitando su conformidad), la dirección o gerencia del Hospital puede establecer los mecanismos internos que considere oportunos para determinar la oportunidad de la realización del estudio en su centro⁽⁶⁾. La práctica de muchos centros es que se vincula la firma del contrato a la evaluación y aprobación del estudio por su propio CEI.

En mi Comunidad Autónoma hay un CEI autonómico, ¿he de pedir su autorización para iniciar el registro?

En el caso de que en una comunidad autónoma (CA) haya solo un CEI autonómico, bastaría con su aprobación. En el caso de coexistencia de CEI autonómico y CEI locales se sugiere realizar una consulta al CEI autonómico, ya que podría bastar con una notificación en caso de que el estudio ya estuviera aprobado por otro CEI.

¿He de comunicar a la Gerencia del Hospital la realización del estudio?

En el caso de registros clasificados como EPA, cada centro o CA determinará los requisitos que estime oportunos para dar su visto bueno a la realización del estudio, entre los que puede encontrarse la formalización de un contrato entre las partes. Para los estudios no-EPA, la gestión y formalización del contrato estará sujeta a los requisitos específicos de cada CA o, en su defecto, de los propios centros⁽⁶⁾. A falta de desarrollo normativo que exija la conformidad de/los centro/s donde se vaya a realizar el estudio, únicamente se puede recomendar que se informe a la dirección del centro una vez obtenido el dictamen favorable del CEI⁽¹⁴⁾.

¿Qué he de hacer si quiero publicar el estudio?

Los requisitos de publicación del *International Committee of Medical Journal Editors ICMJE* exigen el cumplimiento de la DoH, que incluye que el estudio haya sido aprobado por un CEI.

Por tanto, bastará con presentar como documentación adjunta al artículo, copia del dictamen de aprobación del CEI.

CONCLUSIONES

La investigación con registros, como toda investigación observacional, afecta al derecho a la intimidad y el deber de confidencialidad. Este tipo de investigación no está regulada por la normativa actual, por lo que le aplica por defecto la normativa de la LOPD. La única normativa legal que obliga a una revisión ética de los estudios observacionales, es la de los EPA. Sin embargo, directrices y recomendaciones éticas aconsejan que la creación de registros, y el uso de registros pre-existentes con fines de investigación, debería ser evaluado por un CEI. Los documentos sobre ética permiten la exención de solicitar el CI en determinadas circunstancias, pero la normativa legal española no las contempla. Las exenciones para solicitar el CI deben ser aprobadas por el CEI. Si se pretenden publicar los resultados de la investigación, hay que tener en cuenta que los editores de publicaciones científicas exigen el cumplimiento de la Declaración de Helsinki y la aprobación de un CEI. Pese a que la legislación de los EPA admite el dictamen único de un CEI, en la práctica los centros vinculan la firma del contrato a la aprobación de su CEI. En relación al resto de estudios observacionales, a falta de desarrollo normativo sobre el dictamen único y sobre la exigencia de la conformidad de los centros, se debería solicitar el dictamen del CEI de cada centro (o realizar una consulta) y se aconseja informar a la dirección del centro sobre la realización del estudio.

BIBLIOGRAFÍA

1. Guía para los Miembros de los Comités de Ética de la Investigación. Consejo de Europa, 2011.
2. ENVIN. Informe 2014. Disponible en <http://hws.vhebron.net/envin-helics/>
3. Boletín Oficial del Estado. 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. BOE de 20-10-1999, corregido según BOE de 11/11/1999.
4. Ley 14/2007, de 3 de julio, de investigación biomédica. BOE núm.159, 4 de julio de 2007, pp 28826-28848.
5. Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal. Boletín Oficial del Estado Núm. 298, de 14 de diciembre de 1999. Madrid: BOE; 1999.
6. 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, de 14 de noviembre de 2002. Madrid: BOE; 2002.
7. Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre, por la que se publican las directrices sobre estudios posautorización de tipo observacional para medicamentos de uso humano. Boletín Oficial del Estado Núm. 310, de 25 de diciembre de 2009. Madrid: BOE; 2009.
8. Documento de preguntas y respuestas sobre estudios posautorización de tipo observacional con medicamentos de uso humano y sobre la aplicación de la orden SAS/3470/2009. Versión 2:25-07-2002. AEMPS.
9. Declaración de Helsinki de la AMM - Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. 64ª Asamblea General, Fortaleza, Brasil, 2013.

10. Pautas Internacionales para la revisión ética de estudios epidemiológicos (CIOMS, 2009).
11. Guidelines for good pharmacoepidemiology practices. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2008; 17: 200-8.
12. Directrices éticas sobre la creación y uso de registros con fines de investigación biomédica Comité de Ética del Instituto de Investigación de Enfermedades Raras (CEIER). Instituto de Salud Carlos III. Madrid, 2009.
13. Alcalde G. La investigación observacional con datos de carácter personal. Análisis de la situación y recomendaciones para los comités éticos de investigación clínica. Editorial Comares, SL; 2012.
14. Riba N, Gómez B. La investigación biomédica: algunas orientaciones sobre cómo dar el primer paso. *Emergencias*. 2015; 27: 55-61.



Análisis de la evolución de los ensayos clínicos en pediatría en los últimos diez años

Marta Ruiz de Hoyos, Tamara Roldán Sevilla, Elena Villamañán Bueno, Margarita Ruano Encinar, Pilar Gómez Salcedo, Alicia Herrero Ambrosio
Servicio de Farmacia. Hospital Universitario La Paz, Madrid

JUSTIFICACIÓN

Gran parte de los medicamentos que se utilizan en niños no han sido investigados específicamente en esta población y se administran en condiciones diferentes de las autorizadas (*off-label*). En consecuencia, se expone a la población infantil a situaciones de riesgo derivadas de una posible falta de eficacia y/o seguridad. En la actualidad, la investigación de fármacos pediátricos constituye, por tanto, una prioridad.

Las autoridades sanitarias han puesto en marcha en los últimos años una serie de medidas y normativas, como es el Reglamento Pediátrico (Reglamento CE n.º 1901/2006)⁽¹⁾, destinadas a fomentar el desarrollo de medicamentos de calidad así como la información disponible sobre ellos. La implantación de estas normativas debería suponer un mayor grado de investigación de los fármacos aplicados en pediatría, disminuyendo así el uso de fármacos *off-label*.

OBJETIVOS

Analizar la evolución de los ensayos clínicos pediátricos en nuestro centro durante un periodo de diez años (2004-2013). Conocer los principales grupos de fármacos investigados y su correlación con las necesidades que se consideran prioritarias según los criterios establecidos en el citado Reglamento: medicamentos huérfanos, fármacos *off-patent* (medicamentos autorizados previamente en adultos pero que han perdido los derechos de propiedad intelectual) y medicamentos en desarrollo. Conocer los grupos de edad infantil en los que se desarrolla mayor actividad investigadora y las especialidades pediátricas que más participan en los ensayos clínicos.

MATERIAL Y MÉTODO

Se llevó a cabo un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo en el que se evaluaron todos los ensayos clínicos pediátricos iniciados a lo largo de diez años (2004-2013) en el Hospital Universitario La Paz.

Los datos se obtuvieron de las aplicaciones informáticas de gestión del área de Ensayos Clínicos del Servicio de Farmacia y del programa de gestión Farmatools®. Por otro lado, se consultó también el archivo de protocolos de ensayos clínicos del hospital, y los registros: europeo –EudraCT–, americano –ClinicalTrials.gov–, y español –REec–.

Para llevar a cabo nuestro trabajo se recogieron todos los estudios clínicos llevados a cabo en la población pediátrica en nuestro hospital, y que se hubiesen iniciado durante los años 2004-2013. No se evaluaron aquellos estudios que habiendo recibido la aprobación para su desarrollo en el centro por parte del Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del hospital, no llegaron a iniciarse. Tampoco se incluyeron estudios cuyas “muestras para investigación clínica” no se hubiesen recibido y custodiado en Servicio de Farmacia durante el período del estudio.

Para la consecución de los objetivos descritos anteriormente se analizaron las siguientes variables:

- Número de ensayos clínicos pediátricos iniciados a lo largo de los diez años del estudio (2004-2013), y porcentaje que representan respecto al total de ensayos (adultos y pediátricos) de cada año.
- Porcentaje de ensayos asignados a cada una de las fases de investigación (I, II, III, IV) a lo largo del periodo del estudio.
- Porcentaje de estudios en función del grado de enmascaramiento, tipo de comparador usado y grado de aleatorización.
- Porcentaje de ensayos cuyo fármaco objeto de estudio se incluye dentro de cada uno de los grupos fármaco-terapéuticos. Se analizaron los fármacos según la clasificación ATC.
- Número de fármacos investigados que se ajustan a las necesidades terapéuticas prioritarias en pediatría de acuerdo a los criterios establecidos en el Reglamento Pediátrico: medicamentos en desarrollo (no autorizados en la Unión Europea), medicamentos huérfanos y medicamentos autorizados previamente en adultos pero que han perdido los derechos de propiedad intelectual.
- Porcentaje de estudios en función de la especialidad pediátrica responsable de la investigación.
- Porcentaje de ensayos asignados a los diferentes rangos de edad pediátrica y principales grupos fármaco-terapéuticos estudiados en cada uno de ellos. Para analizar los diferentes rangos de edad se utilizó la clasificación que establece la guía “*Note for guidance on clinical investigation of medicinal products in the paediatric population*”: recién nacidos prematuros, recién nacidos a término, lactantes, niños y adolescentes.

RESULTADOS

Se analizaron un total de 118 ensayos clínicos llevados a cabo en la población pediátrica durante el periodo del estudio (2004-2013).

En la figura 1 se muestra la evolución en el número de estudios pediátricos, y el porcentaje que representan respecto al total de ensayos iniciados en el hospital a lo largo de los últimos diez años.

Posteriormente se evaluaron las características de cada uno de los estudios pediátricos y su evolución desde el 2004 hasta 2013. Con respecto al **diseño** de estos ensayos, en

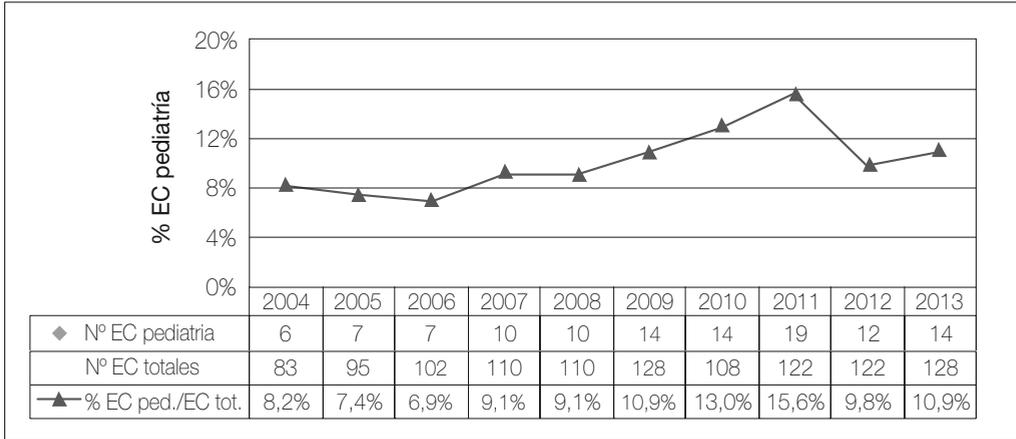


FIGURA 1. Relación EC en niños/EC totales iniciados en S° de Farmacia.

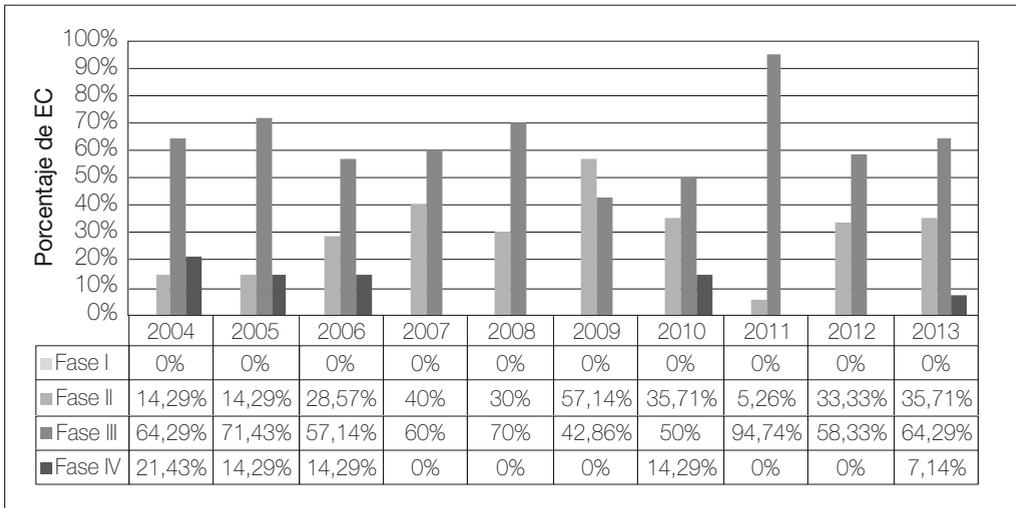


FIGURA 2. Tipo de EC según fase del estudio.

su mayoría (64,75%) han sido de fase III, seguidos por los de fase II (28,69%) y de fase IV (6,56%). No se llevó a cabo ningún ensayo de fase I durante el periodo del estudio (Fig. 2).

Además, los estudios fueron mayoritariamente abiertos (64,75%), observándose una significativa disminución en el porcentaje de estudios de tipo ciego a partir del 2008 como muestra la figura 3.

Al analizar el porcentaje de estudios ciegos, aleatorizados y controlados, frente al porcentaje de ensayos abiertos, no controlados y no aleatorizados se obtuvieron los resultados de la tabla 1.

Como muestra la figura 4, los estudios aleatorizados, ciegos y controlados prevalecieron hasta 2008 sobre los abiertos, no aleatorizados y no controlados, llegando a alcanzar un

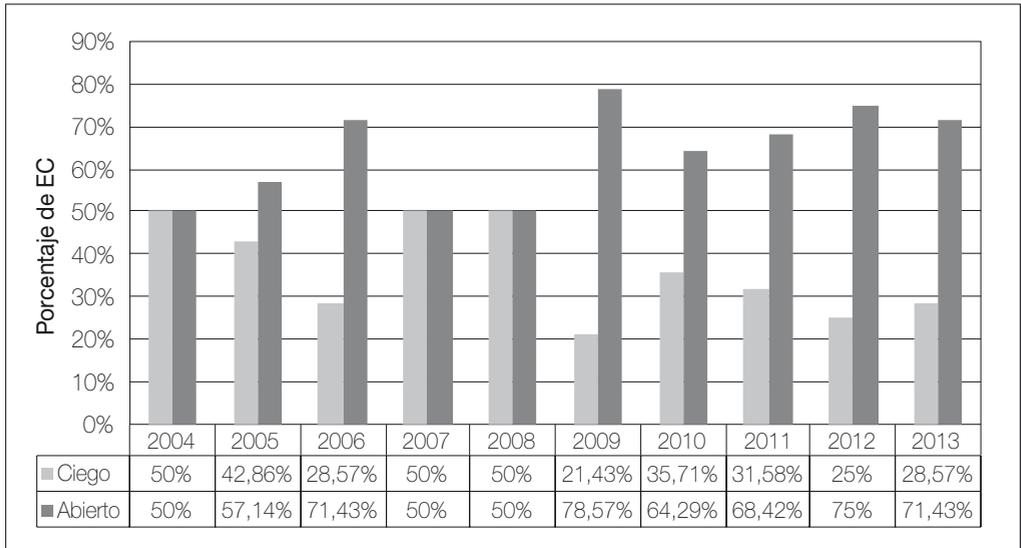


FIGURA 3. Tipo de EC según grado de enmascaramiento.

TABLA 1.										
Tipo EC	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
EC abiertos, no controlados, no aleatorizados	29%	43%	29%	30%	40%	50%	50%	63%	50%	50%
EC ciegos, controlados, aleatorizados	50%	43%	29%	50%	50%	21%	36%	32%	25%	29%
EC con otros diseños	21%	14%	43%	20%	10%	29%	14%	5%	25%	21%

50% del total de estudios en niños. A partir de entonces, esta tendencia se invierte completamente y se incrementan los estudios abiertos (no enmascarados), no aleatorizados y no controlados, permaneciendo por encima hasta el año 2013, en el que suponen un 50% de todos los ensayos realizados en la población infantil.

En relación al **tipo de fármacos** investigados, los principales grupos terapéuticos, según la clasificación ATC, fueron: anti-infecciosos de uso sistémico (37,1%), antineoplásicos e inmunomoduladores (22,31%), fármacos que actúan a nivel del tracto alimentario y metabolismo (9,09%) y fármacos cardiovasculares (8,26 %) (Fig. 5). Dentro del grupo de los anti-infecciosos, el 48,84% de ellos fueron vacunas, el 25,58% antivirales, el 18,60% antibióticos y el 6,98% antifúngicos.

Un 48,72% de todos los fármacos investigados correspondía a medicamentos en desarrollo, es decir, sin autorización de comercialización en la Unión Europea, y el resto

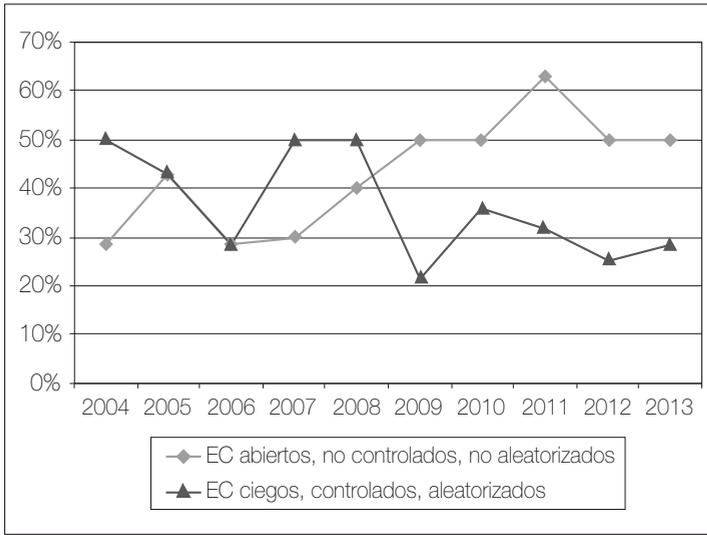


FIGURA 4. Evolución en el diseño de los EC pediátricos.

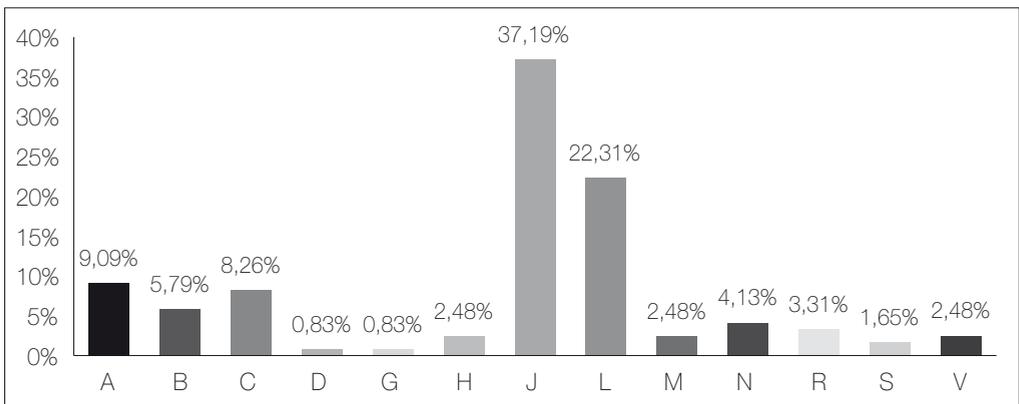


FIGURA 5. Principales grupos terapéuticos investigados.

a nuevas indicaciones o autorizaciones para uso pediátrico de medicamentos ya comercializados.

En ninguno ensayo el fármaco objeto de investigación fue un medicamento autorizado previamente en adultos y no protegido por patente (*off-patent*). Se investigaron un total de 17 medicamentos huérfanos a lo largo del periodo del estudio, como se observa en la figura 7. Todos ellos fueron estudiados en ensayos realizados a partir del 2008.

También se analizaron las **especialidades pediátricas** más implicadas en la investigación en los últimos 10 años. Las unidades que llevaron a cabo un mayor número de ensayos clínicos fueron: hemato-oncología (15,75%), neonatología (14,17%), pediatría general (13,39%) y cardiología (6,30%) (Fig. 8). Como era de esperar, las principales líneas de investigación desarrolladas por cada una de estas especialidades pediátricas han sido los fármacos anti-neoplásicos, los anti-infecciosos y los fármacos cardiovasculares respectivamente.

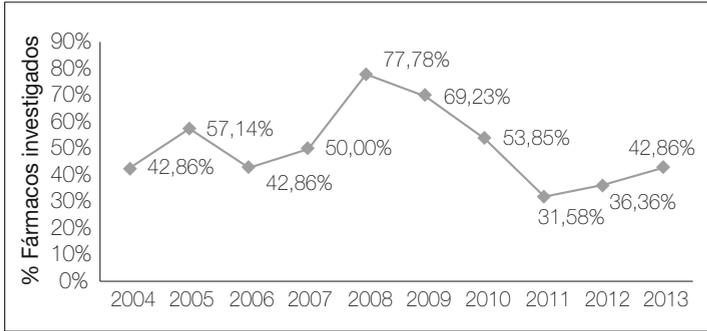


FIGURA 6. Porcentaje de fármacos en desarrollo investigados respecto al total de fármacos.

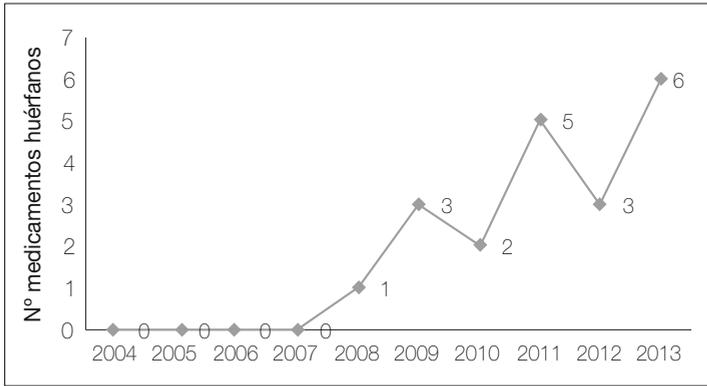


FIGURA 7. Número de medicamentos huérfanos investigados.

Posteriormente se evaluaron los **grupos de edad infantil** incluidos en cada uno de los estudios, observándose que la mayor parte de los ensayos clínicos pediátricos se realizan en niños de 2 a 11 años y en adolescentes. Los resultados muestran que un 70,09% de los estudios incluía en su muestra al grupo de niños de 2 a 11 años, un 60,68% incluía a adolescentes, un 49,57% a lactantes y tan solo un 21,27% a neonatos (Fig. 9).

Los principales grupos terapéuticos investigados en cada rango de edad se muestran en la tabla 2.

DISCUSIÓN

Evolución en el número de ensayos clínicos en la población infantil

De acuerdo a los resultados expuestos anteriormente, las nuevas medidas adoptadas por las autoridades sanitarias para fomentar la investigación en niños parecen haber tenido un ligero efecto positivo en nuestro centro. Durante los tres primeros años del estudio (2004-2006), el número de ensayos clínicos en pediatría se mantuvo prácticamente estable, suponiendo una media de 7,46% del total de ensayos clínicos iniciados en todo el centro, incluyendo adultos y niños. A partir del 2007, y coincidiendo con la entrada en vigor del Reglamento Pediátrico, la investigación clínica en población infantil siguió una tendencia ascendente, alcanzando casi un 16% del total de ensayos. En el 2011, esta cifra decrece notablemente hasta llegar

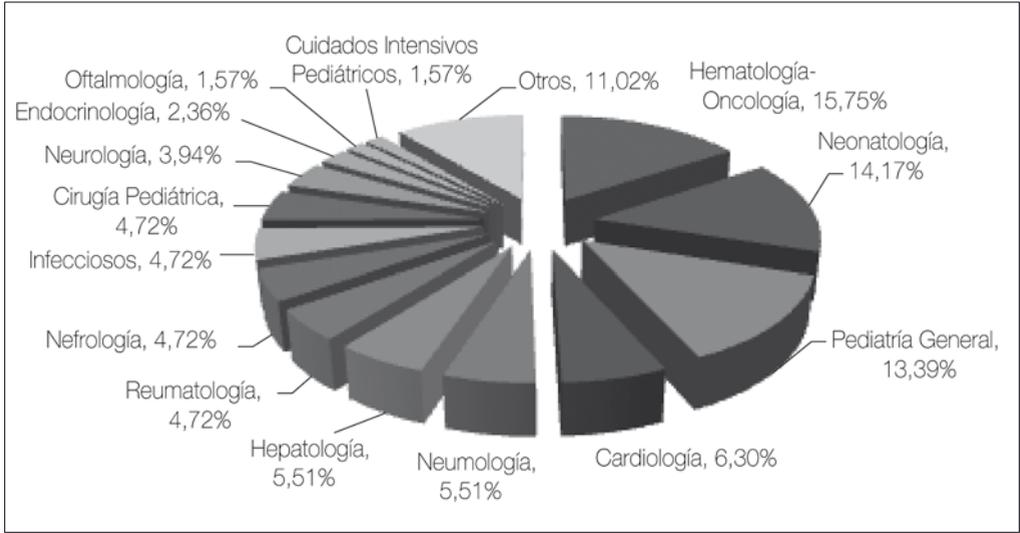


FIGURA 8. Porcentaje de EC llevados a cabo por las diferentes especialidades pediátricas.

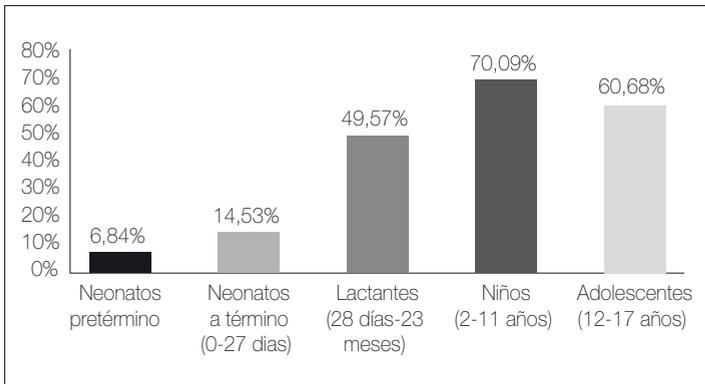


FIGURA 9. Porcentaje de EC pediátricos que incluyen en su muestra cada uno de los grupos de edad.

TABLA 2. Grupos terapéuticos estudiados en función de la edad													
Grupo de edad	J	L	C	A	B	M	N	D	G	H	R	V	S
Neonatos pre-término	42%	25%	0%	0%	8%	0%	0%	0%	0%	0%	8%	8%	8%
Neonatos a término (0-27 días)	33%	33%	7%	13%	7%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	7%
Lactantes (28 días-23 meses)	40%	21%	12%	10%	5%	2%	2%	2%	0%	2%	2%	2%	2%
Niños (2-11 años)	32%	27%	9%	10%	4%	3%	5%	0%	1%	1%	3%	3%	3%
Adolescentes (12-17 años)	31%	27%	7%	9%	5%	1%	7%	0%	1%	3%	3%	3%	3%

a un 11,71% en el último año. La difícil situación económica de Europa puede ser una de las causas responsables del menor desarrollo de ensayos clínicos en la población infantil en los últimos años. En este sentido, la menor rentabilidad de los medicamentos de uso pediátrico puede motivar que la industria farmacéutica priorice nuevamente los estudios sobre población adulta, donde los beneficios esperados son mayores.

En junio de 2013 la Comisión Europea publicó un informe sobre la situación de medicamentos pediátricos en la Unión Europea donde se analiza la repercusión del Reglamento Pediátrico después de cinco años de su publicación⁽²⁾. Según sus datos, el número de ensayos clínicos que incluye a niños ha permanecido relativamente estable desde 2005 hasta 2012, con una media de 340 estudios por año y un porcentaje respecto al total de ensayos clínicos ligeramente inferior al obtenido en nuestro estudio (8,5 *versus* 10,9%).

Algunos autores señalaban en sus estudios el riesgo teórico de que los nuevos requisitos de investigación pediátrica que se exigen a las empresas farmacéuticas pudieran alargar el proceso de diseño y autorización de fármacos en adulto⁽²⁾. Sin embargo, de acuerdo a nuestros resultados el número de estudios llevados a cabo en adultos se ha incrementado de forma notoria a lo largo de los últimos diez años, por lo que no parece que la nueva normativa haya afectado de forma negativa a la investigación en otros grupos de población.

Características en el diseño y metodología de los estudios pediátricos

Como era de esperar, la mayor parte de los estudios pediátricos llevados a cabo en nuestro centro fueron ensayos de fase III, seguidos por los de fase II. No se incluyó ningún ensayo de fase I en nuestro estudio.

A lo largo del periodo de estudio, ha cambiado notablemente el tipo de diseño de los estudios. Actualmente se considera que los estudios ciegos, controlados y aleatorizados constituyen la herramienta más fiable para evaluar la eficacia y seguridad de un fármaco. Por ello se analizó también la evolución de este tipo de ensayos desde el 2004 hasta el 2013, observándose un cambio relevante de tendencia durante este periodo. Durante los cinco primeros años prevalecieron los estudios ciegos, controlados y aleatorizados. A partir del 2009 son mayoritarios los ensayos abiertos, no controlados y no aleatorizados. Este cambio de tendencia se podría justificar por la menor complejidad e inversión económica que suponen estos últimos.

Principales líneas de investigación y especialidades pediátricas responsables

Al igual que en estudios publicados por otros autores⁽³⁾, la mayor parte de los fármacos investigados pertenecían al grupo de los antiinfecciosos de uso sistémico, seguidos por los antineoplásicos e inmunomoduladores. Estos resultados son acordes también con los datos de estudios pediátricos de la Agencia Europea del Medicamento, que muestran que los principales ámbitos terapéuticos de los Planes de Investigación Pediátrica (PIP) son las enfermedades infecciosas y vacunas, así como las áreas de hemato-oncología e inmunología.

Al analizar la evolución en el número de fármacos en desarrollo investigados (medicamentos no autorizados en Europa), se observó que esta cifra se mantuvo estable durante los cuatro primeros años, suponiendo una media del 48,22% del total de fármacos estudiados. En el 2008 y 2009 se evidencia un incremento notable en el número de fármacos en desarrollo y

a partir de entonces esta cifra decrece nuevamente. El entorno de crisis económica mundial de los últimos años posiblemente haya frenado el desarrollo de nuevas moléculas, haciendo que prevalezcan los estudios que investigan nuevas indicaciones o autorizaciones para uso pediátrico de medicamentos ya comercializados.

Como es sabido, uno de los mayores problemas en la utilización de fármacos en el ámbito pediátrico es la falta de estudios en niños sobre fármacos disponibles en el mercado, con utilidad reconocida y experimentada en adultos, y cuya patente ha caducado (medicamentos *off-patent*). Durante los diez años que abarca nuestro estudio, no se llevó a cabo ningún ensayo clínico sobre medicamentos no protegidos por patente y que hayan sido autorizados previamente en adultos. Este dato está en consonancia con los resultados del reciente informe que ha publicado la Comisión Europea para analizar la repercusión del Reglamento Pediátrico en Europa. De acuerdo a este informe, solo se ha concedido una “autorización de comercialización para uso pediátrico” (ACUP) durante los primeros cinco años de aplicación del Reglamento. A pesar de los incentivos económicos que establecía el Reglamento para este tipo de medicamentos, la industria farmacéutica no parece haber respondido de la manera prevista. Probablemente las oportunidades económicas que ofrece actualmente el mercado para estos fármacos no son suficientes para compensar el riesgo económico que supone investigar en ese área. Además, la exclusividad comercial que obtendrían los fármacos investigados no evitaría que se siguiesen utilizando medicamentos competidores con el mismo principio activo autorizado para otras indicaciones (*off-label*) y menor precio.

Por otro lado se ha incrementado notablemente la investigación sobre medicamentos huérfanos. Durante los cuatro primeros años del estudio no se realizó ningún ensayo clínico pediátrico para el desarrollo de medicamentos clasificados como “medicamentos huérfanos”. A partir del 2008 se inicia la investigación en este tipo de fármacos, observándose una clara tendencia ascendente hasta el 2013. Sin embargo, de acuerdo a los datos de Comisión Europea no se ha concedido ninguna recompensa por medicamento huérfano durante los cinco primeros años de aplicación del Reglamento Pediátrico. Estas discrepancias entre nuestros resultados y los datos europeos se deben probablemente, al hecho de que muchas empresas farmacéuticas retiran la declaración inicial de medicamento huérfano a lo largo del proceso de autorización del fármaco para poder optar a otro tipo de recompensas con mayor beneficio económico.

Las especialidades pediátricas que llevaron a cabo el mayor número de ensayos fueron hemato-oncología y neonatología, probablemente debido a la gravedad de la enfermedad y a la falta de alternativas terapéuticas disponibles para estos pacientes.

Grupos de edad infantil incluidos en los ensayos clínicos

La mayor parte de los ensayos clínicos pediátricos que se han realizado durante los últimos diez años incluyeron en su población al subgrupo de niños (2-11 años) seguido de cerca por el grupo de adolescentes (12-17 años). Estos datos son también acordes con los registros de la base de datos EudraCT. Coincidiendo con estudios publicados por la AEMPS⁽⁴⁾ y con los resultados del ya comentado informe de la Comisión Europea, los neonatos constituyen el subgrupo de edad pediátrica menos investigado. Los principales motivos podrían ser su mayor vulnerabilidad y complejidad, que dificulta la realización de estudios clínicos, así como el hecho de que se trata de un subgrupo de edad muy reducido.

CONCLUSIONES

Las diferentes medidas adoptadas por las autoridades sanitarias a nivel mundial han tenido una gran repercusión en el entorno regulatorio de los medicamentos, y su aplicación supone un punto de partida para mejorar la disponibilidad de fármacos pediátricos seguros, eficaces y adaptados a las necesidades de los niños.

Los ensayos clínicos en la población pediátrica de nuestro hospital se han incrementado ligeramente a raíz de la publicación de la nueva normativa, sin que se haya visto afectada de forma negativa la investigación y desarrollo de nuevos medicamentos en adultos.

Se ha producido un importante cambio de tendencia en el diseño de los estudios en niños durante los últimos cinco años, aumentando considerablemente el número de estudios abiertos, no controlados y no aleatorizados.

Las principales líneas de investigación pediátrica han sido los fármacos antiinfecciosos de uso sistémico y los antineoplásicos e inmunosupresores. Los fármacos investigados no se ajustan completamente a las prioridades terapéuticas definidas en el Reglamento Pediátrico.

El largo ciclo de desarrollo de los medicamentos impide que a día de hoy podamos valorar plenamente el impacto de las nuevas medidas y normativas en la investigación clínica pediátrica. Sin embargo, los datos obtenidos nos permiten obtener una primera impresión de la experiencia adquirida y constituyen una oportunidad para reflexionar sobre los aspectos que se pueden mejorar para fomentar el desarrollo y conocimiento de fármacos de uso pediátrico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Reglamento (CE) nº. 1901/2006 del Parlamento Europeo y del Consejo sobre Medicamentos para Uso Pediátrico. Diario Oficial de la Unión Europea, 12 diciembre 2006. Disponible online en: <http://www.ub.edu/legmh/disposici/reg1901.htm>
2. Finney E. Children's medicines: a situational analysis. Make medicines child size [monografía en internet]. Noviembre, 2011. Disponible on line en: http://www.who.int/childmedicine/progress/CM_analysis.pdf?ua=1
3. Pandolfini C, Bonati M. European paediatric research and children's therapeutic needs. A trial review. *Acta Paediatr.* 2008; 97: 1232-7.
4. Sáiz Herraiz A, Llácer Delicado T, et al. Ensayos clínicos y planes de investigación pediátrica en España. Los tres primeros años. Publicación presentada en el XXIII Congreso SEFC. AEMPS, 2010.



Comités de Ética de la Investigación (CEI): necesidad de un seguimiento exhaustivo de los proyectos de investigación

Isabel Pérez de Laborda Hurtado de Saracho¹, María Rodríguez Velasco¹,
Nerea Egüés Olazabal¹, Iciar Alfonso Farnós¹, Jon Iñaki Betolaza San Miguel²
¹Comité Ético de Investigación Clínica de Euskadi (CEIC-E). ²Dirección General de Farmacia
del Departamento de Salud (Gobierno Vasco)

JUSTIFICACIÓN

El seguimiento es un proceso cuyo fin es comprobar que un proyecto de investigación está realizándose en cumplimiento de las normas éticas y legales aplicables, y que no presenta desviaciones respecto a las condiciones de diseño metodológico autorizadas, y para las que el sujeto otorgó el consentimiento. Los Comités de Ética de la Investigación (CEI), responsables de velar por los derechos y la seguridad de los sujetos que participan en la investigación, deben garantizar la correcta realización de los estudios por ellos aprobados. Esta función se asegura a través del seguimiento exhaustivo de los estudios realizados en su ámbito de actuación. Los principios éticos y legales obligan a promotores e investigadores a remitir a los CEI los informes de los estudios autorizados, así como a la publicación de sus resultados.

Normativa aplicable

Las funciones de los comités respecto al seguimiento de estudios clínicos vienen definidas en las siguientes normativas:

El **Real Decreto 223/2004**, *por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos*⁽¹⁾, establece, en su artículo 10, que es función de los Comités Éticos de Investigación Clínica (CEIC) realizar un seguimiento del ensayo, desde su inicio hasta la recepción del informe final. Establece, también, que los CEIC deben elaborar y seguir para su funcionamiento unos procedimientos normalizados de trabajo (PNT), y define los contenidos mínimos a los que deben referirse dichos procedimientos; entre estos *la evaluación inicial de los protocolos y el sistema de seguimiento de los ensayos*.

La **Orden SAS/3470/2009**, *de 16 de diciembre, por la que se publican las directrices sobre estudios posautorización de tipo observacional para medicamentos de uso humano*⁽²⁾, establece, en su artículo 8, que el promotor comunicará la fecha efectiva de comienzo del estudio, a menos que ya venga indicado en el propio protocolo, y deberá remitir un informe final entre los tres y seis meses después de la finalización del estudio a los órganos competentes de las CC. AA. donde se prevea realizar, y a la AEMPS. Además para los estudios EPA-LA, EPA-SP y EPA-ASⁱ que sean considerados como de seguimiento

i. EPA-LA: Estudios posautorización cuya realización tiene lugar a instancia de las autoridades reguladoras y ligada a la autorización de comercialización (AEMPS o Agencia Europea de Medicamentos). EPA-AS: Estudio posautorización

prospectivo deberá enviar un informe de seguimiento anual, o antes si así se solicita, e informará de forma inmediata sobre cualquier incidencia relevante (interrupción, problema grave de seguridad, etc.) que pueda producirse en el transcurso del estudio.

La **Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica (LIB)**⁽³⁾ establece respecto a la información sobre los resultados de las investigaciones biomédicas que implican procedimientos invasivos, que el Comité de Ética de la Investigación (CEI)ⁱⁱ debe velar por el cumplimiento de procedimientos que permitan asegurar la trazabilidad de las muestras de origen humano (artículo 12.d). Asimismo, en su artículo 25, indica en relación con las comprobaciones del curso de la investigación, que el CEI tomará las medidas que sean oportunas para comprobar que la continuidad del proyecto está justificada a la luz de los nuevos conocimientos que se alcancen a lo largo de su ejecución con el fin de determinar:

- Si es necesario interrumpir la investigación o hacer cambios para que el proyecto pueda continuar.
- Si los pacientes deben ser informados sobre los nuevos acontecimientos que puedan ocurrir.
- Si es preciso contar con un nuevo consentimiento informado.

Por otro lado, la LIB establece también que el investigador responsable informará al CEI y a la autoridad competente que dio su conformidad a la investigación, de las razones por las que decida terminar prematuramente cualquier proyecto de investigación, y que, una vez concluida la investigación, debe remitirles un resumen de la misma (artículo 27).

Recomendaciones internacionales

Es importante, a su vez, tener en cuenta las siguientes recomendaciones internacionales: La **Declaración de Helsinki**⁽⁴⁾ de la Asociación Médica Mundial, en cuya última actualización de la 64ª Asamblea General celebrada en Fortaleza, Brasil, en octubre de 2013, y en su artículo 36, dentro del apartado *Inscripción y publicación de la investigación y difusión de resultados*, recoge que *“los investigadores, autores, auspiciadores, directores y editores todos tienen obligaciones éticas con respecto a la publicación y difusión de los resultados de su investigación. Los investigadores tienen el deber de tener a la disposición del público los resultados de su investigación en seres humanos y son responsables de la integridad y exactitud de sus informes. Todas las partes deben aceptar las normas éticas de entrega de información. Se deben publicar tanto los resultados negativos e inconclusos como los positivos o de lo contrario deben estar a la disposición del público. En la publicación se debe citar la fuente de financiamiento, afiliaciones institucionales y conflictos de intereses. Los informes sobre investigaciones que no se ciñan a los principios descritos en esta Declaración no deben ser aceptados para su publicación.”*

La **Guía para los Miembros de los Comités de Ética de Investigación del Comité Director de la Bioética del Consejo de Europa**⁽⁵⁾ establece que los CEI deberían realizar el seguimiento, cuando sea apropiado y acorde con las prácticas de cada nación, del

promovido por las Administraciones Sanitarias (AS) o financiado con fondos públicos. EPA-SP: Estudio posautorización de seguimiento prospectivo que no corresponde a ninguna de las dos categorías anteriores.

ii. La LIB establece, en todo caso, que el Comité de Ética de la Investigación (CEI) correspondiente al centro debe evaluar cualquier proyecto de investigación sobre seres humanos o su material biológico (artículo 2). Actualmente, las funciones de los CEI han sido asumidas, en la mayoría de los centros, por los CEIC, tal como se preveía en la Disposición Transitoria tercera de la LIB.

desarrollo de los proyectos de investigación que han aprobado y que podrían necesitar una reevaluación formal en vista de nuevos avances y conocimientos relevantes que hayan podido adquirirse durante la investigación. Para ello, establece que es importante que los CEI mantengan contacto con los proyectos que han aprobado generalmente mediante la evaluación de los informes de investigación que los investigadores (o promotores, en su caso) suelen tener la obligación de proporcionar periódicamente (al menos anualmente) para establecer, si a la luz de alguna innovación, se ha hecho necesario realizar cambios en el proyecto o incluso si la investigación debe ser interrumpida. La reevaluación también determinará si es necesario consentimiento adicional por parte de los participantes y si el formulario de solicitud de consentimiento para futuros participantes debería modificarse. Asimismo, al finalizar la investigación, los investigadores deben presentar un informe o el resumen de sus hallazgos al CEI y hacer públicos las conclusiones de la investigación a través de la publicación imparcial y adecuada de los resultados.

El *Protocolo Adicional al Convenio de Oviedo* acerca de la Investigación Biomédica⁽⁶⁾, pendiente de ratificación por España, exige también que al final del estudio se envíe un informe o resumen al CEI; presentar un informe, en el caso de que el estudio finalice antes de lo previsto, que incluya los motivos de su prematura finalización, y que los resultados sean hechos públicos en un tiempo razonable.

¿Cómo debe realizar el seguimiento un CEIC?

Tal y como se ha expuesto previamente, la normativa vigente encomienda a los comités desempeñar funciones de seguimiento de los estudios que hayan aprobado. Dichas tareas comportan para el propio CEIC un esfuerzo extraordinario y un trabajo añadido para el que suelen carecer tanto de la infraestructura como de los recursos adecuados.

Aunque el procedimiento de seguimiento tenga una parte común, hay que diferenciar los ensayos clínicos, los estudios posautorización de tipo observacional, los proyectos de investigación y los que utilizan muestras biológicas, en especial los aspectos relativos a su trazabilidad.

Los procedimientos que los CEI pueden adoptar para llevar a cabo el seguimiento de un proyecto de investigación en curso, se enumeran a continuación:

- Evaluación de informes periódicos.
 - Procedimiento a seguir ante cualquier información relevante respecto al desarrollo o los resultados de la investigación. El seguimiento puede requerir una reevaluación del proyecto.
- Además de lo establecido en la normativa vigente, el CEI debería tener a su disposición la siguiente documentación para poder realizar este seguimiento:
- Confirmación del inicio del proyecto de investigación y fecha del primer paciente incluido o muestra recogida.
 - Los informes de los investigadores, que podrían ser anuales dependiendo de la duración y las características del proyecto de investigación.
 - Comunicación del fin del estudio.
 - Copia de la publicación o su equivalente.
 - Comprobación de la renovación de la póliza de seguro, si procede.
 - Información proveniente de los Servicios de Atención al Paciente.
 - Información de las direcciones de los centros y los servicios centrales sobre listas de espera que puedan interferir con la realización de los proyectos.

Si, tras el análisis de toda la información disponible relativa a la ejecución del proyecto, se observaran anomalías, podrían adoptarse medidas destinadas a la verificación de las mismas, como por ejemplo realizar entrevistas a pacientes o la revisión de las historias clínicas u otros documentos fuente. De confirmarse las desviaciones, debería notificarse a la Autoridad competente.

Finalmente, en caso de que la información de seguimiento no sea recibida en los plazos establecidos, el CEIC debería realizar un seguimiento estructurado en el tiempo, de aquellos proyectos aprobados, mediante la petición explícita de información a cada investigador principal de los diferentes proyectos.

Seguimiento de estudios aprobados por el CEIC de EUSKADI

Mediante la *ORDEN de 14 de abril de 2014, del Consejero de Salud, de creación de la Comisión de seguimiento de estudios y del Comité de calidad, dependientes del Comité Ético de Investigación Clínica de la Comunidad Autónoma del País Vasco (CEIC-E)* se regularizó la estructura y régimen de funcionamiento de ambas comisiones, en funcionamiento desde 2009, como órganos de apoyo al CEIC-E. Son funciones de la Comisión de seguimiento de estudios:

- a. La formalización de propuestas metodológicas de seguimiento de los ensayos clínicos y estudios post-autorización de tipo observacional prospectivos, para su valoración y, en su caso, aprobación por el CEIC-E.
- b. La realización del seguimiento de los ensayos y estudios conforme a los procedimientos aprobados por el CEIC-E.
- c. El requerimiento a los investigadores para su adecuación, en caso de desviación, a la metodología previamente aprobada.
- d. La elaboración de informes periódicos sobre el estado de seguimiento de los ensayos y estudios.
- e. Aquellas otras funciones que le encomiende el CEIC-E en relación al seguimiento de estudios y ensayos.

En cumplimiento de las funciones legalmente asignadas, y los procedimientos normalizados de trabajo, el CEIC-E realiza revisiones periódicas tanto de los informes de seguimiento recibidos como de la publicación de los resultados de los estudios que autoriza, con el fin de comprobar que han sido realizados en las condiciones en las que fueron aprobados, cumpliendo los procedimientos previstos en el protocolo.

En uno o dos estudios al año se realiza una visita *in situ* para verificar las condiciones de realización del estudio. La elección de los estudios tiene lugar en las comisiones de seguimiento, priorizando aquellas investigaciones que puedan representar más riesgos para los sujetos de la investigación o para terceros, o las investigaciones realizadas en poblaciones más vulnerables (niños, sujetos incapaces, etc.).

MATERIAL Y MÉTODO

Los principios éticos y legales obligan al promotor y/o investigadores a enviar los informes de los estudios autorizados, así como a publicar los resultados obtenidos. La aplicación informática GiDEC (Gestión Informatizada de Ensayos y Comités) utilizada por el CEIC-E, permite

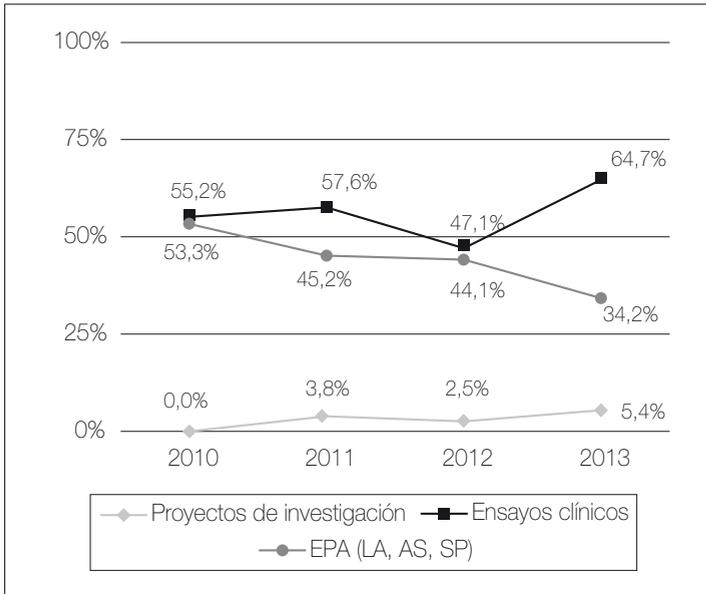


FIGURA 1. Porcentaje de estudios que notifican su inicio al CEIC-E (apertura de centro y/o inclusión del primer sujeto o muestra (2010-2013)).

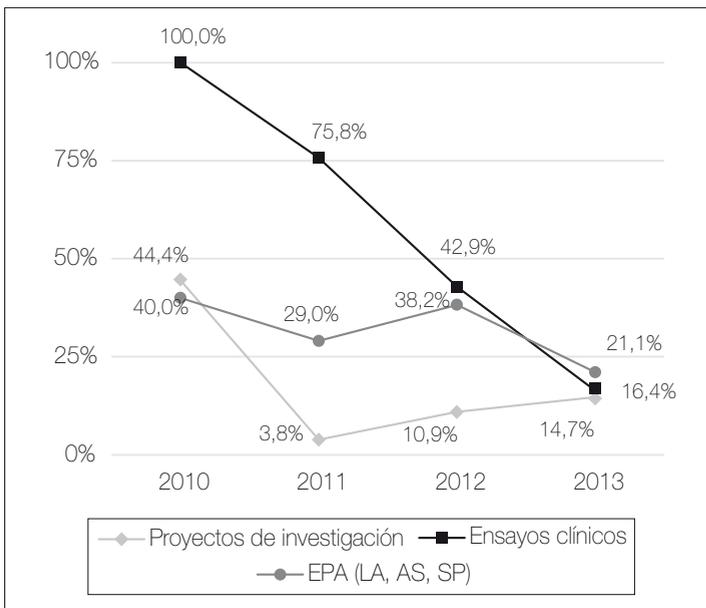


FIGURA 2. Porcentaje de estudios que notifican su fin o cancelación al CEIC- E (2010-2013).

un control exhaustivo de los informes y publicaciones recibidas. En un 90% de la investigación con medicamentos evaluada por el CEIC-E, el promotor es la industria farmacéutica que dispone de los recursos necesarios para cumplir con las exigencias normativas respecto al envío de información a los comités. Sin embargo, estas notificaciones son prácticamente inexistentes durante la realización de proyectos de investigación como se pone de manifiesto en las figuras 1 y 2.

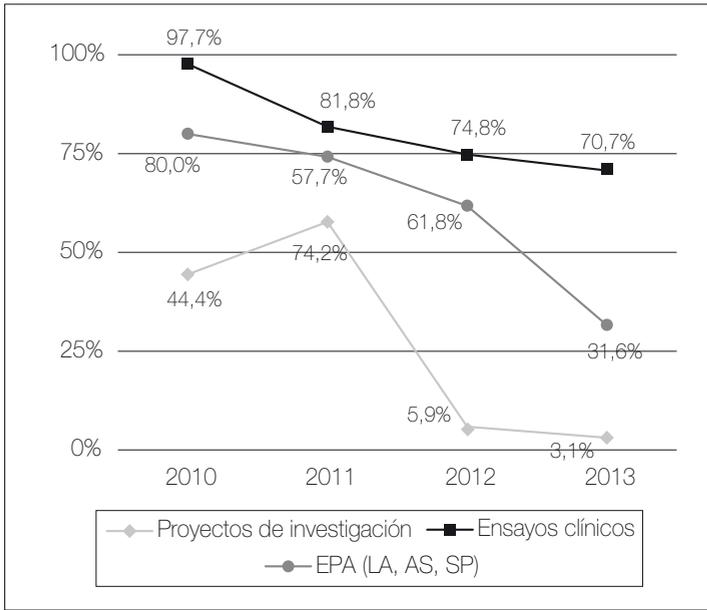


FIGURA 3. Porcentaje de estudios que envían informe de seguimiento al CEIC-E (2010-2013).

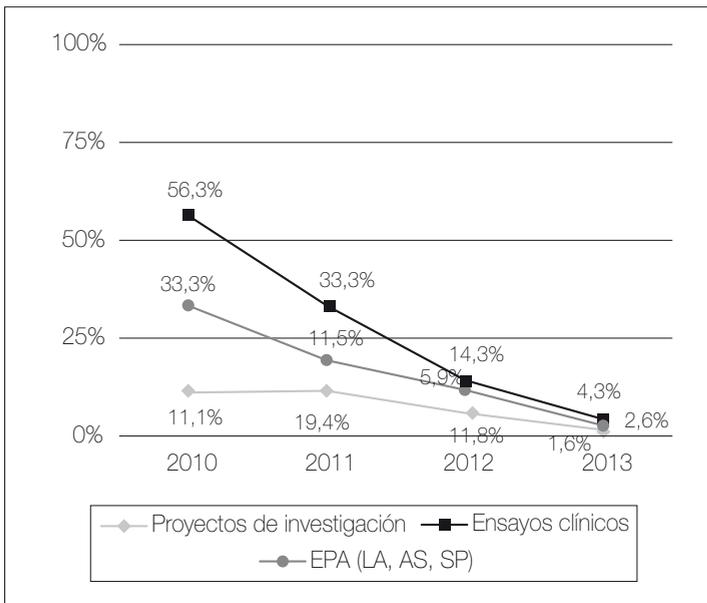


FIGURA 4. Porcentaje de estudios que envían Informe final al CEIC-E (2010-2013).

Tras detectar que el porcentaje de notificaciones recibidas sobre la marcha de los proyectos de investigación era muy bajo, se acordó adoptar medidas proactivas con objeto de incrementar su recepción y evaluar su impacto en la recepción de informes de seguimiento y publicaciones.

Para ello, se han escogido los proyectos aprobados por el CEIC-E en los años 2011 y 2012, asegurando en principio su finalización, y se ha realizado una comprobación porme-

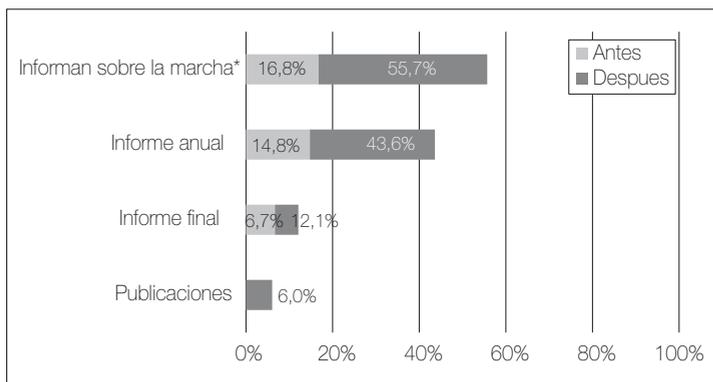


FIGURA 5. Impacto de la solicitud de informes de seguimiento (2011-2012).

norizada de su seguimiento a través de GIDEC, que dispone de un sistema de alarmas para avisar a la secretaría del comité de la ausencia de registro del correspondiente informe (véase el Anexo) en función del tipo de estudio.

Concretamente, se ha analizado la recepción de informes (finales o anuales en el caso de proyectos cuya duración sea superior a un año) y publicaciones hasta el 31 de marzo de 2015. En caso de ausencia de notificación, se ha enviado un correo electrónico a los investigadores solicitando dichos informes. Posteriormente, se ha analizado el impacto de dicha solicitud en el incremento de recepción de informes.

RESULTADOS

De 149 proyectos de investigación, aprobados por el CEIC-E en 2011 y 2012, el porcentaje de estudios en los que se había recibido algún informe era de 16,8%. Se habían recibido informes anuales de 22 proyectos (14,8%) y finales de 10 (6,7%), no habiéndose recibido ninguna publicación ni notificación de no realización.

Tras la solicitud de información el porcentaje de estudios en los que se ha recibido algún informe, ha aumentado a 55,7%. Se han recibido informes anuales de 65 proyectos (43,6%) y finales de 18 (12,1%). Además se ha recibido la publicación de resultados de 9 estudios (6%) y en 12 han notificado que finalmente no fueron realizados (un 75% por no conseguir financiación).

Diferenciando las notificaciones por años, podemos resaltar:

- **En lo que respecta a 2011**, de 34 proyectos de investigación aprobados el porcentaje de estudios en los que inicialmente se había recibido el informe fue de 47,1%: informe anual 41,2% (14 proyectos) y final 8,8% (3 proyectos); no habiéndose recibido ninguna publicación ni notificación de no realización. Tras la solicitud de información, el porcentaje de envío de informes ha aumentado a 79,4% (27 proyectos), informe anual a 61,8% (21 proyectos) y final a 17,6% (6 proyectos). Se ha recibido publicación de resultados de 4 estudios (6%) y 2 han notificado que no se realizaron, en ambos casos por no conseguir financiación.
- **En 2012**, el número de estudios evaluados aumentó notablemente, debido a que a partir de noviembre de 2011 se le encomendó al CEIC-E la evaluación de todos los proyec-

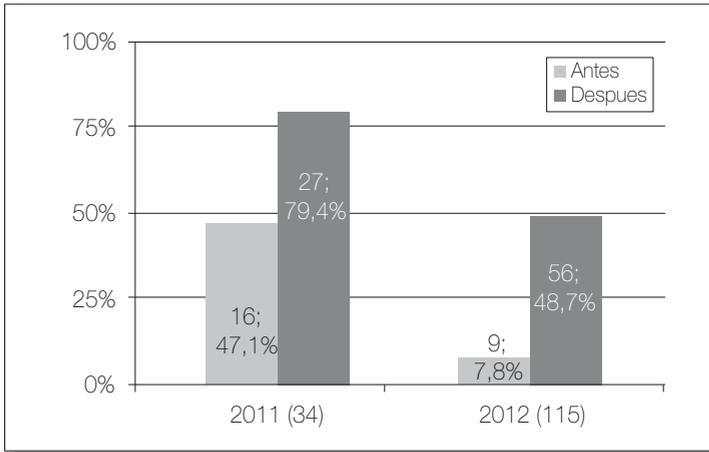


FIGURA 6. Incremento en el porcentaje de proyectos que informan sobre su marcha al CEIC-E (2011-2012).

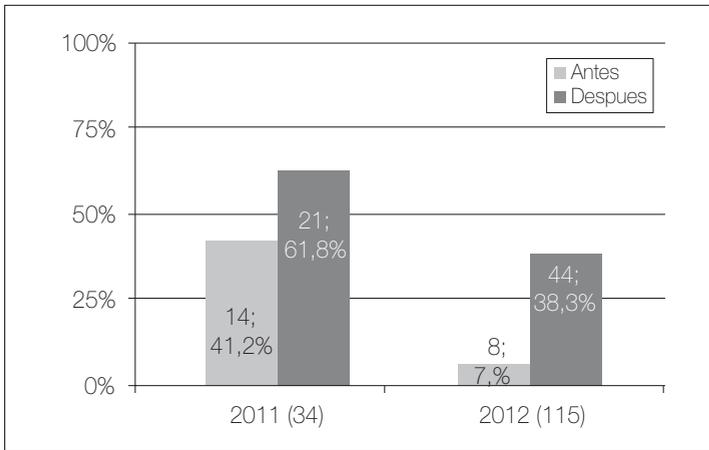


FIGURA 7. Incremento en el porcentaje de proyectos que remiten informe anual al CEIC-E (2011-2012).

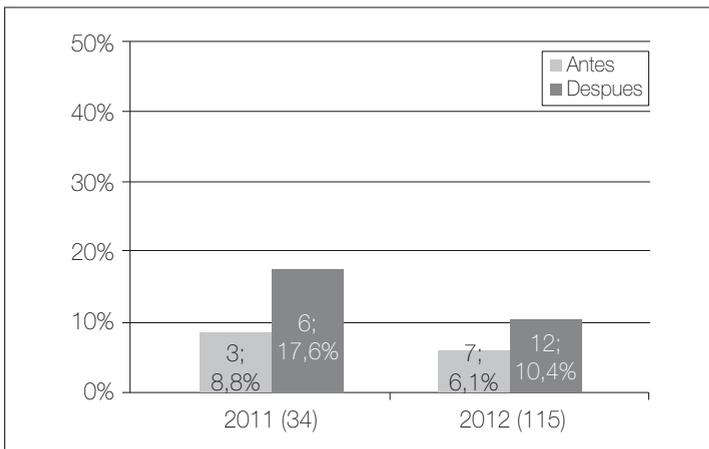


FIGURA 8. Incremento en el porcentaje de proyectos que remiten Informe Final al CEIC-E (2011-2012).

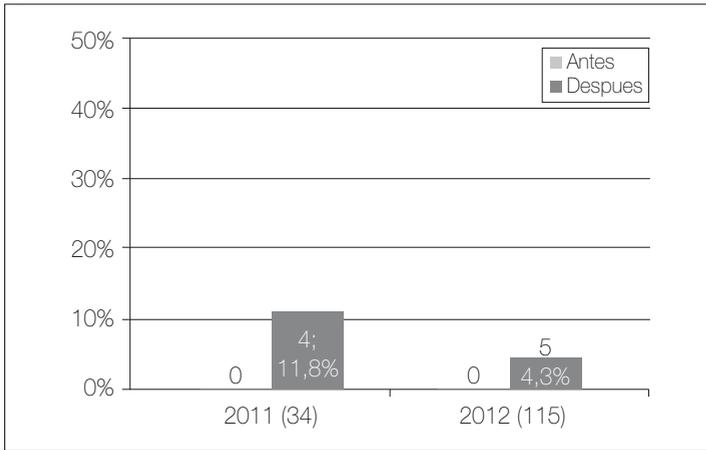


FIGURA 9. Incremento en el porcentaje de proyectos que remiten publicación al CEIC-E (2011-2012).

tos de investigación multicéntricos de la Comunidad Autónoma. De los 115 proyectos aprobados, solo se recibió informe en un 7,8%, informe anual en un 7,0% (8 proyectos) y final en 6,1% (7 proyectos); no registrándose ninguna publicación ni notificación de no realización. Dichos porcentajes han aumentado tras la adopción de medidas a 48,74, 38,3 y 10,4%, respectivamente. Además, se ha recibido publicación de resultados de 5 estudios (38,5%) y 10 han notificado que no se realizaron, 7 de ellos por no conseguir financiación.

La medida adoptada por el CEIC-E con objeto de aumentar el envío de informes de seguimiento y publicaciones resulta altamente eficaz, triplicándose la recepción de informes. Se recibe, además, notificación de no realización y publicaciones no comunicadas hasta ese momento. Como se ha comentado previamente, este incremento es más acusado aún en el año 2012.

A raíz de los hallazgos detectados en el trabajo expuesto se ha acordado adoptar las siguientes medidas con objeto de impulsar el seguimiento de los proyectos de investigación: envío de un recordatorio junto al informe de aprobación, incluir un apartado en la *web* del CEIC-E e insistir en su importancia en los cursos de BPC impartidos por el CEIC-E.

DISCUSIÓN

Los CEI deberían realizar el seguimiento del desarrollo de los proyectos de investigación que han aprobado y que, en algunas ocasiones, podrían necesitar una re-evaluación formal en vista de los nuevos avances y conocimientos relevantes surgidos durante la investigación. Esto es especialmente importante cuando la investigación implique un nivel de riesgo no despreciable, o cuando sea esperable la obtención de información clínicamente relevante que pudiera afectar –positiva o negativamente– a la seguridad, salud o bienestar de los participantes de la investigación.

El objetivo del seguimiento es establecer si, a la luz de algún nuevo avance durante su realización, podría continuarse la investigación sin modificar la propuesta inicial, o si sería necesario introducir modificaciones en el proyecto, o, incluso tuviese que ser interrumpida.

El seguimiento se puede realizar habitualmente a través de la evaluación por parte del CEI de los informes de investigación que los investigadores (o promotores, en su caso) tienen la obligación de proporcionar periódicamente (al menos anualmente).

Los CEI también deberían disponer de un procedimiento establecido que les permita responder de forma apropiada ante cualquier información relevante que se reciba durante el desarrollo del proyecto de investigación –por ejemplo, acerca de la seguridad y bienestar de los participantes de la investigación–, incluyendo, en su caso, información provisional acerca de la eficacia de una intervención. Esto debería hacerse sin demora y ser debidamente documentado.

El papel de los CEI tras la finalización de la investigación es bastante limitado actualmente. Esta función no es considerada en general como la más relevante para el aprovechamiento de la experiencia de un CEI y además, los profesionales que conforman los comités rara vez tienen tiempo o recursos suficientes para llevar a cabo dicha finalidad.

Un campo en el cual las responsabilidades de los CEI tienden a ser más evidentes es el de su contribución a garantizar que las obligaciones de los investigadores hacia los participantes de investigación, y/o hacia los grupos o sociedad de entre los cuales fueron reclutados, se llevan a cabo tal y como fueron especificadas en la propuesta de investigación original. Una obligación relevante es poner a disposición de los participantes los resultados globales de la investigación en un formato que les sea comprensible.

Las obligaciones de los investigadores en relación a la información obtenida en el marco de la investigación pueden tener implicaciones en el estado de salud individual de los participantes en la misma. Estas cuestiones pueden ser especialmente relevantes cuando la investigación se realiza en personas vulnerables. Aunque los CEI no tengan ningún poder legal de exigir que tales obligaciones se cumplan, su estatus e influencia moral pueden ayudar a resolver los conflictos que puedan surgir.

Otra obligación ética de los investigadores y de los patrocinadores de investigación es hacer públicas las conclusiones de la investigación, a través de la publicación imparcial y adecuada de los resultados. A veces los resultados de la investigación, especialmente los resultados ‘negativos’, no se publican; siendo este sesgo de publicación no científico e in-moral. Los CEI pueden colaborar permaneciendo atentos ante esta importante cuestión en lo que respecta a los proyectos concluidos tras su revisión.

Otro tema que debería desarrollarse es la percepción de los sujetos participantes en el ensayo o en la investigación. Esta labor, que debería ser uno de los objetivos de los CEI, fue desarrollada por el CEIC-E durante el seguimiento *in situ* de un ensayo clínico y permitió verificar la corrección de las condiciones de obtención del consentimiento informado.

CONCLUSIÓN

Dados los hallazgos encontrados, se puede concluir que debe reforzarse el papel de los comités en el seguimiento de los proyectos de investigación, y en particular en la revisión del envío de informes sobre la marcha de los estudios.

El papel de los CEIC en el seguimiento de los proyectos de investigación, tal y como viene previsto en la normativa, y en las diferentes recomendaciones, debería ser muy activo, lo que hace necesario que cada comité disponga de los medios adecuados y la organización adaptada a la realización de esta actividad.

En relación con los proyectos de investigación, los CEI deben emplear medidas añadidas que faciliten las tareas de los investigadores.

Los CEI presentan un papel fundamental en la realización de cualquier proyecto de investigación, no solo durante el procedimiento de evaluación, sino especialmente, mediante un adecuado seguimiento de las condiciones de su realización, como garantes de la protección de los derechos de los participantes en la investigación biomédica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Real Decreto 223/2004 de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos.
2. Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre, por la que se publican las directrices sobre estudios posautorización de tipo observacional para medicamentos de uso humano.
3. Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica.
4. Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, 64ª Asamblea General, Fortaleza, Brasil, octubre 2013.
5. Guía para los Miembros de los Comités de Ética de Investigación. Fue aprobada por el Comité Director de la Bioética del Consejo de Europa el 3 de diciembre de 2010.
6. Council of Europe. Additional Protocol to the convention on human rights and biomedicine concerning biomedical research. Strasbourg: Council of Europe; 2005. European Treaty Series: 195.

ANEXO

Configuración del sistema de alarmas de GIDEC para avisar de la ausencia del registro del correspondiente informe en función del tipo de estudio.

a) Proyecto de investigación biomédica

<i>Proyecto de investigación biomédica</i>			
Configuración seguimiento: activar/desactivar los avisos del protocolo			
Tipo Aviso Seguimiento	Un aviso por protocolo	Por cada uno de mis centros	Por cada centro (todos)
Solicitar Conformidad Centro	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Solicitar Autorización Órgano Competente	<input type="checkbox"/>		
Solicitar Inclusión Primer Paciente	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Solicitar Fin Reclutamiento	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Solicitar Informe Fin Reclutamiento	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Solicitar Informe Anual	<input type="checkbox"/>		
Solicitar Finalización	<input type="checkbox"/>		
Solicitar Informe Final	<input type="checkbox"/>		
Solicitar Informe Cancelación	<input type="checkbox"/>		
Solicitar Publicación de resultados	<input type="checkbox"/>		

b) Estudio observacional posautorización

<i>Estudio observacional post-autorización (EPA)</i>			
Configuración seguimiento: activar/desactivar los avisos del protocolo			
Tipo Aviso Seguimiento	Un aviso por protocolo	Por cada uno de mis centros	Por cada centro (todos)
Solicitar Conformidad Centro	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Solicitar Autorización Órgano Competente	<input type="checkbox"/>		
Solicitar Inclusión Primer Paciente	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Solicitar Fin Reclutamiento	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Solicitar Informe Fin Reclutamiento	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Solicitar Informe Anual	<input type="checkbox"/>		
Solicitar Finalización	<input type="checkbox"/>		
Solicitar Informe Final	<input type="checkbox"/>		
Solicitar Informe Cancelación	<input type="checkbox"/>		
Solicitar Publicación de resultados	<input type="checkbox"/>		

c) Ensayo clínico con medicamento

<i>Ensayo clínico con medicamento</i>			
Configuración seguimiento: activar/desactivar los avisos del protocolo			
Tipo Aviso Seguimiento	Un aviso por protocolo	Por cada uno de mis centros	Por cada centro (todos)
Solicitar Conformidad Centro	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Solicitar Autorización Órgano Competente	<input type="checkbox"/>		
Solicitar Inclusión Primer Paciente	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Solicitar Fin Reclutamiento	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Solicitar Informe Fin Reclutamiento	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Solicitar Informe Anual	<input type="checkbox"/>		
Solicitar Finalización	<input type="checkbox"/>		
Solicitar Informe Final	<input type="checkbox"/>		
Solicitar Informe Cancelación	<input type="checkbox"/>		
Solicitar Publicación de resultados	<input type="checkbox"/>		



SATORI - Stakeholders Acting Together On the ethical impact assessment of Research and Innovation

Leyre de Sola Perea, M^a Concepción Martín-Arribas, Laura Herrero Olivera
Comité de Ética de la Investigación y Bienestar Animal. Instituto de Salud Carlos III, Madrid

JUSTIFICACIÓN

Debido a la diferencia en los objetivos de la investigación científica y la innovación, la ética de la innovación ha evolucionado de forma separada a la ética de la investigación. En la evaluación ética de la investigación científica, el campo más desarrollado es el de la medicina, mientras en innovación es el de la ingeniería, que se ha desarrollado en respuesta a los riesgos para la salud, la seguridad y el medioambiente que pueden plantear los productos y sistemas desarrollados. Sin embargo, en las últimas décadas, la distinción tradicional entre ciencia (dirigida a descubrir la verdad) y tecnología (dirigida a la intervención) se ha diluido, hoy ciencia e innovación van unidas de modo que la ciencia está orientada a la intervención y la aplicación práctica (inteligencia artificial, genómica, nanociencia, biología sintética, ...).

SATORI (*Stakeholders Acting Together On the ethical impact assessment of Research and Innovation*, <http://satoriproject.eu/>) es un proyecto financiado por la Comisión Europea, a través del Séptimo Programa Marco, que se propone unificar estas dos tradiciones de evaluación ética: la ética de la investigación, entendida como la aplicación de principios éticos y códigos de conducta profesional en la actividad de investigación científica, y la ética de la innovación, más preocupada por los problemas éticos que produce el impacto de la tecnología en la sociedad.

Por ello SATORI propone el consenso de un marco de evaluación común aplicable a todos los campos de la ciencia: ciencias naturales, ciencias de la medicina, ingeniería, ciencias sociales y humanidades. Para elaborarlo, en el proyecto participan 17 organizaciones de 13 países europeos, incluyendo una organización intergubernamental. La experiencia de los socios de SATORI aporta perspectivas y conocimientos complementarios desde los ámbitos de la universidad, la industria, institutos de investigación, academias científicas, periodismo y otros sectores.

OBJETIVOS

Los objetivos del proyecto son proponer un marco común de principios básicos y prácticas éticas en investigación e innovación, teniendo en cuenta la diversidad cultural y de valores, así como el progreso tecnológico, e incluyendo la evaluación del impacto social de la investigación y el impacto de la evaluación ética.

El proyecto pretende:

- Estimular la reflexión y deliberación colectiva entre los agentes implicados en el diseño y aplicación de los estándares y principios de evaluación ética en investigación, para hacer frente a los desafíos éticos de manera que coincidan con los valores, intereses y necesidades de la sociedad.
- Desarrollar el diálogo y la cooperación entre ciencia y sociedad, promoviendo la participación de los actores sociales, para la definición, ejecución y evaluación de los programas de investigación y favorecer el progreso científico y tecnológico responsable.
- Promover la formación de jóvenes investigadores de diversos campos a través de acciones de formación y capacitación.
- Realizar un análisis comparativo detallado de las prácticas relacionadas con la evaluación ética de la investigación científica y la innovación, incluyendo aspectos legales, tanto a nivel europeo como internacional.
- Explorar, desde el punto de vista ético, los impactos positivos y negativos de la globalización de las actividades de investigación, incluyendo el riesgo de que se realicen investigaciones fuera de Europa para beneficiarse de marcos legales más flexibles, y proponer opciones legales que puedan minimizar estos comportamientos oportunistas.
- Desarrollar una metodología para examinar la relación coste-eficacia y analizar el riesgo-beneficio de las actividades de evaluación ética y proponer mecanismos para agilizarlas, sin arriesgar su calidad y adherencia a los marcos legales actuales.
- Medir y describir los diferentes tipos de impacto de la evaluación ética.
- Evaluar la viabilidad de estandarizar los procedimientos normalizados de trabajo (PNT) y la certificación para la evaluación ética.
- Desarrollar recomendaciones sobre políticas específicas, incluyendo un marco integrado de evaluación ética.
- Desarrollar una estrategia para la sostenibilidad de la labor del proyecto y proporcionar a participantes que deseen realizar este trabajo los medios para poner en práctica de manera eficiente las recomendaciones pertinentes respecto a la metodología de *Mobilization and Mutual Learning* (MML).

MATERIAL Y MÉTODOS

El proyecto emplea una amplia concepción de la ética que de cabida a la investigación, desarrollo e innovación, incluyendo una amplia gama de representantes de la sociedad involucrados en la evaluación. Se enmarca en el ámbito de la investigación e innovación responsables (RRI) y se centra en la utilización de la investigación y su impacto social, para dar un enfoque europeo integrado de evaluación ética que deje espacio para las diferencias en los objetivos de la evaluación, las identidades de los evaluadores y los entornos sociales, culturales e institucionales.

El proyecto está formado por 12 paquetes de trabajo, que consisten en cuatro actividades principales y superpuestas que podrían resumirse de esta manera:

- Recopilación y análisis comparativos de prácticas de evaluación ética, marcos legales existentes en Europa e impactos de la globalización.
- Desarrollo de un marco de evaluación ética común, contemplando el análisis riesgo-beneficio y el impacto de la evaluación ética.

- Participación de los agentes interesados a través de la metodología de *Mobilisation and Mutual Learning* mediante entrevistas, encuestas, diálogo y participación para la obtención del consenso.
- Garantizar la sostenibilidad, estandarización de procedimientos operativos y recomendaciones a instituciones europeas y otros agentes involucrados.

CONCLUSIONES

SATORI aspira a tener una amplia aplicación en diversas áreas de la investigación y la innovación. Los problemas éticos están de actualidad, especialmente debido a la publicación en los medios de actuaciones poco éticas, como la venta y explotación indiscriminada de datos. Algunas compañías se han dado cuenta de que su reputación, la confianza de los consumidores y su credibilidad son valores importantes, por lo que darán la bienvenida a la investigación y las recomendaciones de SATORI.

El proyecto propondrá un marco común consensuado de principios y valores éticos básicos, que facilite la evaluación ética y de impacto en las diferentes disciplinas científicas, que sea tenido en cuenta en el desarrollo de las actividades de investigación e innovación en Europa y pueda ser ampliamente aceptado en el resto del mundo. Este marco ético estará construido de manera que pueda ser adaptado a los cambios en valores morales producidos por la evolución de la tecnología y de las preocupaciones de la sociedad con el paso del tiempo, teniendo en cuenta la diversidad cultural y las diferencias en prioridades y perspectivas entre Europa y el resto del mundo.



Mobilisation and Mutual Learning (MML) **como herramienta de trabajo de los Comités de Ética de la Investigación**

Laura Herrero Olivera, M^a Concepción Martín-Arribas, Leyre de Sola Perea
Comité de Ética de la Investigación y Bienestar Animal. Instituto de Salud Carlos III, Madrid

JUSTIFICACIÓN

Hace tiempo que la investigación científica se convirtió en una práctica que interviene directamente en la naturaleza. En las últimas décadas esa intervención se produce también sobre el propio ser humano, especialmente en el ámbito de la investigación biomédica. El interés clásico de la ciencia por aportar un conocimiento verdadero de la naturaleza, y el propósito de la tecnología de intervenir en ella, se unen en el fin propio de una investigación que ya no puede desvincular su desarrollo de la tecnología.

La ciencia, dada su intervención en la naturaleza y en el ser humano, se ha convertido en una actividad social, sean cuales sean las fuentes de su financiación, por la magnitud de los fines que se propone y por el impacto que produce. El impacto social de tales prácticas reclama una adecuada evaluación. El progreso en la ciencia y la dificultad en prever los riesgos, requieren la complementariedad de los puntos de vista en la evaluación de la investigación. Es necesario que los científicos pongan en común con la sociedad sus intereses y reflejen en sus propuestas los fines propios de esta.

El concepto de *Mobilisation and Mutual Learning* (MML) ha sido introducido para llamar la atención y fundar sólidamente la participación de diversos agentes en el desarrollo científico. Estos agentes aportarán sus diversas visiones, expectativas y conocimiento para diseñar los planes de investigación y evaluar su procedimiento e impacto.

Podríamos enumerar varios ejemplos de investigaciones cuyo impacto supera los límites de la reflexión puramente científica. Como dicen los autores del artículo *Public Participation as a Potential Counter Strategy against Unethical Optimism* la participación pública en la ciencia y la tecnología se remonta a los años 70, "en ese tiempo se dio una creciente conciencia de problemas transcientíficos, es decir, de problemas que no podían ser solucionados sin la ciencia pero que tampoco podían ser solucionados únicamente por la ciencia"⁽¹⁾. Algunas investigaciones en el ámbito de la medicina, cuyo impacto supera la repercusión meramente científica, podrían ser las relativas a la reparación neuronal, la modificación del comportamiento o las investigaciones en torno al SIDA.

En el caso de la reparación neuronal, el uso de la estimulación cerebral profunda, que se investiga para el tratamiento del Parkinson, puede llegar a alterar los patrones de la identidad personal, puede afectar a la memoria, la cognición y la emoción. Para evaluar una investigación semejante sería necesario contar con una tesis fuerte en torno al significado de la identidad personal, cómo se forma y cuáles son sus elementos⁽²⁾.

El estilo sedentario de vida, el tabaquismo o las dietas desequilibradas son comportamientos que pueden provocar enfermedades o incapacidades. Las ciencias cognitivas pueden aportar herramientas para modificar estos comportamientos, pero estas herramientas podrían entrar a su vez en conflicto con la autonomía del individuo⁽³⁾.

En 1996 en Estados Unidos múltiples actores “estaban involucrados en la investigación sobre el SIDA para establecer un conocimiento científico afianzado (...) Los activistas que estaban involucrados en el tratamiento intervinieron en el diseño, métodos e interpretación de los experimentos clínicos dirigidos a medir la seguridad y eficacia de los medicamentos (...)”⁽⁴⁾. Pero tal vez lo más llamativo de esta investigación fue que esta participación de diferentes grupos de interés trajo consigo un cambio en la denominación de la propia enfermedad que paso de conocerse como *gay-related immunodeficiency disease*, a asumir el nombre de AIDS con la que se le conoce hoy en día.

Podemos encontrar múltiples llamamientos a la gobernanza global de la ciencia. Tal vez uno de los documentos más representativos sea el elaborado por la Comisión Europea en 2009, en busca de la implicación de la sociedad y su participación en la propuesta de normas y fines de la investigación⁽⁵⁾, este y otros documentos aparecen en el horizonte del Proyecto de Investigación SATORI. La participación de la sociedad en la elaboración de planes de investigación es un elemento clave en la confianza hacia la comunidad científica. Esta confianza ha vivido momentos críticos y los diversos planes de acción de las instituciones europeas y otras propuestas internacionales, apuestan por reestructurar esa confianza basada en la participación e implicación social.

Por último, el proyecto SATORI también asume la noción de investigación e innovación responsable (RRI), como fruto de esa gobernanza global que necesita una comunicación amplia entre la sociedad y la ciencia, es ahí donde los CEI pueden aportar su experiencia y conocimiento de los mecanismos de participación social.

OBJETIVOS

Tenemos que investigar las necesidades de los CEIs para que puedan aportar con su experiencia un enfoque novedoso en la evaluación de la investigación. Para ello es necesario:

- Proponer una reflexión acerca del papel de los CEI en la consecución de una gobernanza global de la ciencia.
- Mostrar el MML como una técnica de participación que incorpora perspectivas de conocimiento y experiencias diversas en la evaluación ética de los nuevos retos y el impacto de la investigación.
- Explorar las necesidades de los CEI para incorporar la evaluación ética y del impacto de la investigación e innovación, con especial atención a las nuevas tecnologías.
- Distinguir entre aportaciones posibles que pueden realizar los CEI. Por un lado, la evaluación ética que se centra en proyectos de investigación e innovación, la evaluación orientada a las propuestas de políticas o la evaluación que se preocupa también de la conducta individual del investigador y la integridad científica. Por otro lado, los CEI pueden proponer guías éticas con principios de la investigación que se presenten en previsión del impacto que pueda traer consigo.

El hecho de que la ciencia se haya asociado con la tecnología hace necesario que la evaluación se ocupe también del impacto. La evaluación ética del impacto se ha de enmarcar también dentro de la evaluación necesaria de los proyectos para atender de esta forma a su elemento social.

MÉTODO

Para conseguir estos objetivos es inevitable preguntarnos por las necesidades de los CEI:

- Identificar grupos de interés en la participación de la evaluación ética, con una propuesta de perfiles plural y flexible.
- Diseñar protocolos para implementar la participación.
- Apostar por el compromiso institucional para garantizar la respuesta a las necesidades de los CEI.
- Señalar las necesidades de formación.
- Revisar los procedimientos de evaluación de riesgo y de seguimiento de la investigación.

Como espacio en que desarrollar la deliberación bioética, Adela Cortina afirma que “extender y reforzar este dominio de la opinión pública es una de las preocupaciones de la filosofía política y moral contemporánea”⁽⁶⁾. Evidentemente surge el problema de definir qué sea la opinión pública y quién asume su voz en ella. Sus conclusiones y propuestas se pueden resumir en dos grandes líneas que son las propias de una reflexión en torno a la función pública de la evaluación ética. Por eso las podemos mencionar también en nuestro estudio. Se asume en primer lugar que la bioética es una deliberación interdisciplinaria que tiene que ofrecer su información y convicciones morales a la opinión pública. En segundo lugar, la bioética ha de colaborar en dar forma, vida ética a las sociedades y a través de códigos, comités y auditorías constituir una ‘fenomenización’ de la conciencia moral de la sociedad.

Son interesantes los pasos que presenta Adela Cortina como elementos necesarios en la evaluación ética de una actividad concreta. En estos pasos, sin que se use el término MML, vemos como el motivo del aprendizaje mutuo está presente en su trasfondo. La evaluación ha de comenzar con una descripción de los aspectos científicos. A continuación habría que formular los valores que diversos grupos sociales pueden tener respecto de diversas prácticas y revelar los principios éticos que los guían, examinar en qué medida es posible un acuerdo o incluso si ese acuerdo ya es una realidad y terminar ofreciendo recomendaciones para intentar llegar a un punto en que las convicciones puedan ser respetadas. Adela Cortina propone como un modelo que puede parecer algo utópico que no solo los expertos, ni las personas guiadas por intereses universalizables sino todos aquellos afectados por una decisión han de estar presentes en el modelo de deliberación pública, que, como ella misma dice puede parecer una torre de Babel. Nos encontramos por lo tanto, en la encrucijada de plantear e investigar cómo sea posible la participación pública en la evaluación de las investigaciones.

CONCLUSIÓN

El rápido avance del científico exige a los CEI un aprendizaje continuo que puede usar como herramienta el MML. Fruto de la interacción entre diversas perspectivas se apuesta

por crear un marco de evaluación ética del impacto de la I+D+i en relación con los valores de una sociedad plural. Para ello hay que llamar la atención sobre:

- Necesidad de los CEI de prepararse para el avance de la ciencia. El MML puede ayudar a identificar los riesgos y a la vez, en su interacción con la sociedad, proponer una evaluación ética del impacto de la investigación.
- Para asumir esta labor de aprendizaje mutuo y continuo en el seno de los CEI es necesaria la colaboración entre ellos a través de asociaciones como ANCEI, que refuercen el enfoque interdisciplinario deseado en ellos.

La bioeticista Adela Cortina nos presenta una interesante reflexión en torno a la opinión pública.

El proyecto SATORI se centra en esa participación en el momento de la evaluación ética y del impacto, otros proyectos que son tenidos en cuenta por SATORI han analizado herramientas de MML en otros momentos de la investigación. Estos proyectos han presentado ya innovadoras propuestas que asumen ese deseo de crear una opinión pública que pueda ser relevante a la hora de proponer los fines propios de la investigación. Uno de esos proyectos es PACITA (*Parliament and Civil Society In Technology Assessment*), que a través de la revista Volta (<http://volta.pacitaproject.eu/>) presenta un espacio de información sobre ciencia, tecnología y sociedad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Isobe T, Mizushima N, Sakura O. Public Participation as a Potential Counter Strategy against Unethical Optimism. In: *The Future of Bioethics. International Dialogues*. Oxford University Press; 2014. p. 70.
2. Cf. Jones, Gareth, Neural Repair as a Case Study in Neuroethics. In: *The Future of Bioethics. International Dialogues*. Oxford University Press; 2014. p. 55.
3. Cf. Savulescu J, Douglas T, Persson I. Autonomy and the Ethics of Biological Behaviour Modification. In: *The Future of Bioethics. International Dialogues*. Oxford University Press; 2014. p. 91-3.
4. Isobe T, Mizushim N, Sakura O, artículo citado, p. 71.
5. http://ec.europa.eu/research/swafs/pdf/pub_archive/global-governance-020609_en.pdf
6. Cortina A. The Public Role of Bioethics and the role of the Public. *Bioethics in Cultural Contexts. International Library of Ethics, Law, and the New Medicine*. 2006; 28: 165-74.



Comprensión del consentimiento informado de ensayos clínicos: encuesta a pacientes y a voluntarios

**Itziar de Pablo López de Abechuco^{1,2}, María Ángeles Gálvez Múgica^{1,2},
Mónica Aguilar Jiménez², Amaya Revilla Monaj², Elisa Lorente Páramo²,
Marta del Álamo Camuñas², María Luisa Serrano Olmeda²**

*¹CEIC Hospital Ramón y Cajal. ² Unidad de Investigación Clínica - Ensayos Clínicos.
Hospital Ramón y Cajal, Madrid*

JUSTIFICACIÓN

El consentimiento informado (CI) es la aplicación práctica del derecho a la autonomía del paciente. Como base ética para la relación médico-paciente, se compone de un encuentro caracterizado por la mutua participación, una buena comunicación, el respeto mutuo y la toma de decisiones compartida.

Conforme a lo establecido en el RD 223/2004 que regula los ensayos clínicos con medicamentos (EC), *“Los EC se realizarán en condiciones de respeto a los derechos del sujeto y a los postulados éticos que afectan a la investigación biomédica en seres humanos. En particular se deberá de salvaguardar la integridad física y mental del sujeto así como su intimidad y la protección de sus datos”*⁽¹⁾, antes de incluir un paciente en un EC se debe obtener su consentimiento, garantizando así el cumplimiento del principio de autonomía. Este CI se obtendrá preferentemente por escrito, tras asegurar que el participante ha comprendido los objetivos, riesgos, beneficios e implicaciones de su participación en el estudio. Todo el proceso de la recogida del consentimiento informado debe ser confidencial. En este contexto se entiende la confidencialidad como la forma de respetar la autonomía, al no revelar datos del paciente sin su consentimiento. Se entiende también como la libertad de un individuo para elegir el tiempo y circunstancias bajo las que sus actitudes, creencias y opiniones son comunicadas u ocultadas a otros.

El proceso de CI debe ser evaluado por todos los comités éticos de investigación clínica (CEIC) de los centros que participan en la investigación. La función del CEIC es garantizar con su revisión que la información que se facilita al participante, antes de la obtención de su CI, es adecuada tanto en su contenido, como en su fácil comprensión, y se adapta al entendimiento del paciente al que va dirigido. Además, el CEIC –con su dictamen– ofrece una garantía pública de esta revisión.

En la actualidad, y fundamentalmente en EC internacionales, los CI son cada vez más largos para cumplir con todos los requisitos legales. En la revisión del documento por los CEIC, se solicitan muchas correcciones, tanto al contenido como a la extensión del documento, y aún así, nuestra percepción es que finalmente se aprueban documentos extensos y con exceso de información, lo que podría contribuir a diluir o confundir el mensaje fundamental que se quiere transmitir al paciente.

La Unidad de Ensayos Clínicos (UEC) del Hospital Universitario Ramón y Cajal, apoya de manera multidisciplinar a todos los servicios del centro. A diario ingresan pacientes por

procedimientos extraordinarios de EC procedentes de diferentes servicios del hospital. El personal de la UEC interactúa directamente con ellos, y a menudo nos formulan preguntas o comentarios que hacen dudar si han comprendido correctamente la información que se les ha facilitado y han firmado.

Acorde a la normativa que los regula, en la composición del CEIC existe la figura *del miembro lego*. Los miembros legos de los CEIC se definen como aquellas personas que no tienen ninguna cualificación específica en relación con la investigación biomédica, la medicina, o la asistencia médica. Se espera de ellos en particular que reflejen el punto de vista de la población general así como el de los pacientes. La permanencia de los miembros del CEIC depende de los procedimientos normalizados de trabajo del propio comité. Las personas que representan el interés del paciente en el CEIC evalúan la información dirigida al paciente, junto con los procedimientos establecidos en la investigación. Según el CEIC al que pertenezcan el volumen de investigación que tienen que revisar variará a lo largo del año. En nuestro CEIC evaluamos unos cuatrocientos protocolos de investigación al año, de ellos, unos ciento cincuenta corresponden a EC. Nuestra percepción es que, al cabo de varios años de pertenecer al comité, hay términos y expresiones muy técnicas, que acaban siendo asimiladas por ellos como lenguaje habitual, y quizás el paciente tradicional no esté tan familiarizado con ellos.

En este trabajo nos planteamos valorar el grado de comprensión de los consentimientos tanto por los propios participantes en los EC, como por personas no relacionadas con la investigación, que no padecen la patología en estudio ni reciben la información a través de su médico, es decir una evaluación sin condicionantes externos.

OBJETIVOS

1. Documentar el grado de comprensión de los CI por los pacientes atendidos en la UEC y voluntarios ajenos al mundo de la investigación no implicados en ningún estudio.
2. Conocer los motivos que influyen en su participación.

MATERIAL Y MÉTODOS

Elaboramos una encuesta anónima (Anexos 1 y 2), que facilitamos a los pacientes que acudieron a la UEC durante el periodo mayo 2014-enero 2015.

La encuesta estaba dividida en 2 partes:

- Preguntas relacionadas con las características demográficas del paciente: edad, sexo, lengua materna, estudios.
- Preguntas dirigidas a valorar su participación en ensayos clínicos: En esta parte se hacían preguntas en relación con tres conceptos diferenciados: 1) su conocimiento sobre los EC (¿ha entendido que es un ensayo clínico? ¿Ha entendido que su participación es voluntaria? ¿Cree que puede dejar de participar cuando lo desee? ¿Antes de participar en el estudio sabía lo que era un EC?), 2) los motivos que le han influido en su decisión de participar en el estudio y con quien consultó la posibilidad de la inclusión antes de decirse a participar, y 3) sobre la investigación en la que ha consentido en participar (¿Ha tenido

tiempo para hacer preguntas? ¿Cuánto tiempo pasó entre que recibió la información y firmó el CI? ¿Ha entendido el tratamiento que va a recibir? ¿Ha entendido el placebo? ¿Ha entendido los riesgos y beneficios de la participación? ¿Ha entendido las visitas que tiene que realizar? ¿Conserva un ejemplar del CI que firmaron usted y su médico?).

Las preguntas de las partes 1 y 3 estaban limitadas a una única respuesta (sí, no, y regular donde aplique), y las preguntas de la parte 2 podían tener varias respuestas válidas e incluso incluía un campo abierto como otros (motivos que más le han influido en su participación).

Una vez conocidas las características demográficas de los pacientes que entregaron la encuesta cumplimentada, e identificados los distintos EC en los que habían participado, seleccionamos voluntarios a los que facilitamos los mismos CI que estos pacientes habían firmado. Definimos a los voluntarios como personas, que voluntariamente accedieron a participar en este estudio. Estas personas no eran familiares de los pacientes, ni tenían formación médica ni conocimientos de investigación y no estaban participando en ningún estudio en el momento de realizar la encuesta. Elegimos el mismo número de voluntarios que CI distintos teníamos que revisar. Los voluntarios seleccionados tenían rangos de edad similares a las de los pacientes que habían realizado la encuesta. Les pedimos que primero leyera el CI del estudio asignado y después cumplimentaran la encuesta. Eliminamos de la encuesta que entregamos al paciente las preguntas: ¿Ha tenido tiempo para hacer preguntas? ¿Cuánto tiempo pasó entre que recibió la información y firmó el CI? ¿Conserva un ejemplar del CI que firmaron usted y su médico? Tenían un apartado añadido identificado como COMENTARIOS en el que invitábamos al participante a expresar libremente su opinión sobre el documento (qué le ha parecido en cuanto a extensión, lenguaje claro, tecnicismos, etc.) El resto del contenido de la encuesta fue idéntico al de la encuesta que rellenaron los pacientes.

RESULTADOS

Resultados de la encuesta realizada a los *pacientes*:

La encuesta fue cumplimentada por 57 pacientes (39 mujeres y 18 hombres), que habían participado en 27 EC diferentes. El 45% están participando en estudios de oncología. La lengua materna de todos los pacientes era el español. Los pacientes tenían una media de edad de 54 años, con edades comprendidas entre 18 y 81 años.

El 60% sabían lo que es un EC antes de participar en este estudio.

Dos pacientes respondieron que no tenían un ejemplar del CI que habían firmado. Todos los pacientes respondieron que entendían que su participación era voluntaria, pero 5 contestaron que creían que no podían dejar de participar cuando lo desearan. La mayoría comprendían lo que significa participar en un EC (en tres casos respondieron “regular”, pero ninguno respondió que no).

Sobre los motivos que más habían influido en su participación, las respuestas más prevalentes fueron: la confianza en su médico (41%), el avance en la investigación (33%) y la posibilidad de recibir un tratamiento nuevo (14%). El 65% afirmaron que consultarían la decisión de participar en el estudio con sus familiares.

Tres pacientes respondieron que no habían tenido tiempo de hacer preguntas, y dos de ellos firmaron el CI justo después de que les propusieron participar. De los 57 pacientes, 19

respondieron que firmaron el CI en la siguiente visita al centro, el resto o bien justo después o bien unas horas después de recibir la información.

En las preguntas relacionadas con el tratamiento que recibe en el EC: un 14% respondieron que no lo habían entendido, o lo habían entendido regular. El 25% no habían entendido lo que significa placebo. El 20% afirmó que no entendía bien los riesgos y beneficios de su participación.

Resultados de la encuesta realizada a los *voluntarios*:

Se facilitaron los CI y la encuesta a 27 voluntarios (14 mujeres y 13 hombres). La lengua materna de los voluntarios era el español. Los voluntarios tenían una media de edad de 59 años con edades comprendidas entre 32 y 74 años.

El 80% de los voluntarios sabían lo que era un EC antes de leer el documento.

Todos respondieron que comprendían lo que significa participar en un EC, que su participación es voluntaria y que pueden dejar de participar si lo desean.

En la pregunta relativa a los motivos que les influirían en participar, los tres motivos más prevalentes fueron: el avance en la investigación (65%), posibilidad de recibir un tratamiento nuevo (20%) y la confianza en el médico (13,7%). El 65% respondieron que tomarían la decisión de participar tras consultar con sus familiares.

El 80% respondieron que entendían bien el tratamiento que van a recibir, las visitas y procedimientos del estudio. Todos respondieron que entendían lo que significa el placebo. El 20% afirmaron que no entendían bien los riesgos y beneficios que implica su participación en el estudio.

El 50% de los voluntarios piensan que el CI es demasiado largo. Todos los voluntarios que hacen algún comentario sobre la extensión se refieren sobre todo a la redacción exhaustiva en los apartados de riesgos, procedimientos y acontecimientos adversos.

DISCUSIÓN

Un porcentaje elevado en ambos grupos sabían lo que era un EC antes de participar o leer el documento. Este porcentaje es más elevado entre los voluntarios, 80% frente al 60% de los pacientes. Esto puede ser debido a que el nivel de estudios es superior en el grupo de voluntarios no pacientes, ya que la selección de voluntarios se hizo por rango de edad.

La mayoría de los encuestados, en ambos grupos, comprenden lo que significa participar en un EC, que su participación es voluntaria y que pueden retirarse cuando lo deseen. En el grupo de voluntarios estas preguntas se contestan afirmativamente en el 100% de los casos, no sabemos si porque realmente les queda claro, tienen la información reciente o porque tienen el CI para consultarlo al tiempo que realizan la encuesta.

El 20% de ambos grupos responden que no entienden bien los riesgos y beneficios de su participación.

El 65% en ambos grupos consultaría la decisión de participar en el estudio con sus familiares. Si bien el motivo que más les influye en esta participación es diferente, mientras que los pacientes se decantan por la confianza que tienen en el médico que les propone la participación, los voluntarios se decantan por el avance de la investigación y la posibilidad de recibir un tratamiento novedoso.

El 66,7% de los pacientes, afirma que firman el CI para participar en el estudio el mismo día que acuden al centro y les proponen participar, lo que va un poco en contra de la posibi-

lidad de consultar con terceros (familiares, amigos, médicos de atención primaria) e incluso de entender bien los riesgos, beneficios e inconvenientes de los procedimientos del estudio. Aún así, tan solo el 20% responden que no entienden bien los riesgos y molestias. El mismo porcentaje que en el grupo de voluntarios.

La mitad de los voluntarios (50%) define los documentos de CI como extensos, sobre todo la redacción de los apartados de riesgos, visitas o procedimientos y acontecimientos adversos de la medicación.

CONCLUSIONES

A pesar de todas las recomendaciones al respecto, la encuesta pone de manifiesto que los pacientes firman el CI para participar en el EC, en el mismo día en que se les propone la participación.

El 50% de los voluntarios resalta que los CI son extensos, y mencionan como exhaustivos los apartados relativos a los riesgos, visitas o procedimientos y acontecimientos adversos de la medicación.

El motivo fundamental por el que los pacientes se deciden a participar en el estudio es por la confianza depositada en su médico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos. BOE, número 33 (sábado 7 de febrero de 2004), p. 5431.

ANEXO 1.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA
UNIDAD DE ENSAYOS CLÍNICOS
HOSPITAL UNIVERSITARIO RAMÓN Y CAJAL

ENCUESTA A PACIENTES QUE PARTICIPAN EN UN ENSAYO CLÍNICO (EC) EN LA UNIDAD DE ENSAYOS CLÍNICOS (UEC) DEL HOSPITAL RAMÓN Y CAJAL:

El motivo de realizar esta encuesta es conocer su opinión y percepción de la información que ha recibido para participar en un ensayo clínico y además conocer su opinión sobre la Unidad de Ensayos

CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS

- Sexo:
 - Varón
 - Mujer
- Edad: años
- Lengua materna:
- Estudios terminados:
 - Sí
 - No
- Especificar:

I. Participación en Ensayos Clínicos

- ¿Ha entendido lo que es un ensayo clínico (EC)?
 - Sí
 - No
 - Regular
- ¿Ha entendido que su participación es totalmente voluntaria?
 - Sí
 - No
- ¿Cree que puede dejar de participar cuando lo desee?
 - Sí
 - No
- Antes de participar en este EC, ¿sabía lo que era un ensayo clínico?
 - Sí
 - No
- ¿Cuál de los siguientes motivos ha sido el que más le ha influido para decidirse a participar en un Ensayo clínico (EC)?
 - Posibilidad de recibir un tratamiento nuevo
 - Avance en la investigación sobre el tratamiento de mi patología
 - Confío plenamente en mi médico y considero que si me plantea esta opción es lo mejor para mi
 - Confío en mi familia que ha considerado que es la mejor opción para mí.
 - Otros:
 -
 -
 -

ANEXO 1. (continuación)

FARMACOLOGÍA CLÍNICA
UNIDAD DE ENSAYOS CLÍNICOS
HOSPITAL UNIVERSITARIO RAMÓN Y CAJAL

• Sobre la decisión de participar en el EC:

- La tomé yo solo/a
- Antes de decidirme lo consulté con familiares/amigos
- Antes de decidirme lo consulté con mi médico de familia

¿Ha tenido oportunidad de preguntar dudas?

- Sí
- No

¿Cuánto tiempo tardó en firmar el Consentimiento Informado desde que su médico se lo ofreció?

- Lo firmé justo después de recibir la información
- Lo firmé en el mismo día (horas después de recibir la información)
- Lo firmé en la siguiente consulta

• Acerca de la información recibida antes de decidirse a participar:

¿Ha entendido bien el tratamiento que va a recibir?

- Sí
- No
- Regular

Si se contemplaba la posibilidad de recibir placebo en el ensayo en el que participa ¿ha entendido lo que significa?

- Sí
- No
- No hay placebo

¿Ha entendido bien todas las visitas que tiene que realizar así como todos los procedimientos?

- Sí
- No
- Regular

¿Ha entendido bien los beneficios de su participación?

- Sí
- No
- Regular

¿Ha entendido bien los riesgos de su participación?

- Sí
- No
- Regular

¿Tiene un ejemplar del Consentimiento que firmaron usted y su médico donde aparece toda la información del estudio, así como el teléfono del contacto?

- Sí
- No

ANEXO 2.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA
UNIDAD DE ENSAYOS CLÍNICOS
HOSPITAL UNIVERSITARIO RAMÓN Y CAJAL

ENCUESTA PARA VALORAR LA COMPRENSIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN ENSAYOS CLÍNICOS

A rellenar por personas ajenas a las profesiones sanitarias y que no son candidatos para participar en los ensayos clínicos evaluados

El motivo de realizar esta encuesta es conocer su opinión y percepción de la información contenida en el documento de consentimiento informado que se le ha entregado para evaluar

CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS

- Sexo:
 - Varón
 - Mujer
- Edad: años
- Lengua materna:
- Estudios terminados:
 - Sí
 - NoEspecificar:

- ¿Ha entendido lo que es un ensayo clínico (EC)?
 - Sí
 - No
 - Regular
- ¿Ha entendido que la participación es totalmente voluntaria?
 - Sí
 - No
- ¿Ha entendido que el paciente puede dejar de participar cuando lo desee?
 - Sí
 - No
- Antes de leer este documento, ¿sabía lo que era un ensayo clínico?
 - Sí
 - No
- ¿Por cuál de los siguientes motivos se decidiría usted a participar en un Ensayo clínico (EC)?
 - Posibilidad de recibir un tratamiento nuevo
 - Avance en la investigación sobre el tratamiento de mi patología
 - Confío plenamente en mi médico y considero que si me plantea esta opción es lo mejor para mí
 - Confío en mi familia que ha considerado que es la mejor opción para mí.
 - Otros:
 -
 -
 -

ANEXO 2. (continuación)

FARMACOLOGÍA CLÍNICA
UNIDAD DE ENSAYOS CLÍNICOS
HOSPITAL UNIVERSITARIO RAMÓN Y CAJAL

- Sobre la decisión de participar en el EC:
 - La tomaría solo/a
 - Antes de decidirme lo consultaría con familiares/amigos
 - Antes de decidirme lo consultaría con mi médico de familia

- Acerca de la información contenida en el documento:
¿Ha entendido bien el tratamiento que va a recibir el paciente?
 - Sí
 - No
 - Regular

Si se contemplaba la posibilidad de recibir placebo en el ensayo en el que participa ¿ha entendido lo que significa?

- Sí
- No
- No hay placebo

¿Ha entendido bien todas las visitas que tiene que realizar el paciente así como todos los procedimientos?

- Sí
- No
- Regular

¿Ha entendido bien los beneficios de la participación?

- Sí
- No
- Regular

¿Ha entendido bien los riesgos de la participación?

- Sí
- No
- Regular

COMENTARIOS (expresé libremente su opinión sobre el documento, cómo le ha parecido en cuanto a extensión, lenguaje claro, tecnicismos, etc.)

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....



Aspectos éticos, legales y sociales en la comunicación de resultados de la secuenciación masiva en estudios de enfermedades multifactoriales familiares

Enrique Caso Peláez, Zaira Caracuel Ríos
Comité de Ética para la Investigación Costa del Sol

JUSTIFICACIÓN

El éxito de la medicina de precisión dependerá de la creación de marcos de trabajo en regulación, compilación e interpretación de la afluencia de información, que permitan adecuarnos a los rápidos avances científicos. Se precisa alentar el debate sobre la utilidad clínica o personal de la información sobre riesgo genético basado en secuenciación masiva mediante NGS y dirigida al consejo genómico como herramienta que facilita la actualización de los médicos y ayude a los pacientes en la interpretación de resultados.

OBJETIVO

El objetivo es ahondar en las implicaciones éticas, legales y sociales derivadas de la interpretación y manejo de la información genética masiva en la práctica clínica.

METODOLOGÍA

Se han realizado evaluaciones por el CEI Costa del Sol y por el Comité Científico del Biobanco Andalúz. Se evaluó por pares la carga ética de propuestas de genómica personalizada mediante secuenciación del exoma en probandos con enfermedades multifactoriales familiares, sus hermanos, y familiares de primer grado.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Especial relieve supone la discusión sobre el concepto de hallazgos imprevistos (*Incidental Findings* –IF–) de resultados individuales así como las recomendaciones de la *American College of Medical Genetics and Genomics* (ACMG) sobre la política de recomendaciones para la comunicación de los IF a pacientes y familiares sometidos a pruebas genéticas masivas en especial en la identificación de mutaciones no relacionadas con la patología motivo de consulta, trastornos de cromosomas sexuales y aquellos sin origen en ascendientes directos,

en el conjunto de resultados IF (incidentalome). Existen fórmulas matemáticas que ayudan a atenuar el problema del incidentalome. Situaciones con resultado genético negativo puede llevar a pensar que el paciente puede excluirse de un programa de cribado. Con los nuevos descubrimientos, los perfiles de riesgo genético podrán cambiar dramáticamente en el tiempo los modelos de riesgo de enfermedad.

CONCLUSIÓN

Tanto los resultados genéticos personales como los IF podrían ser comunicados si reúnen ciertos criterios incluyendo: a) los hallazgos son analíticamente válidos y las pruebas se han realizado mediante determinaciones y por laboratorios acreditados, b) el paciente ha consentido previamente recibir la información de los resultados individuales, c) los hallazgos revelan un riesgo probable, establecido y sustancial para su salud y su familia e implican un beneficio para el paciente.

Grupos de Trabajo



Propuestas legislativas

Emilia Romero de San Pío (coordinadora)¹, **María de la Coba Navarrete**², **Joan Costa Pagés**³, **Emma Fernández de Uzquiano**⁴, **Pablo Ferrer Salvans**⁵, **Itziar de Pablo López de Abechuco**⁶, **Isabel Pérez de Laborda**⁷, **Octavio Rivero Lezcano**⁸, **Alexis Rodríguez Gallego**⁹, **Iciar Alfonso Farnós** (coordinadora Grupos de Trabajo ANCEI)⁷

JUSTIFICACIÓN

Toda ley debe contener y proteger, en esencia, el espíritu por la que se ha elaborado. La Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal (LOPD) que entró en vigor el 14 de enero del año 2000, tiene como misión velar para que todos los derechos de las personas, en cuanto a la intimidad y confidencialidad de sus datos de carácter personal, sean respetados. No obstante, el cumplimiento de estos derechos no debería ser un obstáculo para la investigación que cumple con los principios éticos aceptados a nivel internacional.

La LOPD regula en España, el régimen jurídico aplicable al tratamiento que se debe dar a los diferentes datos de carácter personal, es decir, a aquellos datos que hacen referencia a una persona física identificada o identificable, y establece las normas con las que se deben recoger, tratar y ceder este tipo de datos, para no vulnerar los derechos fundamentales de la persona y las libertades de los ciudadanos, especialmente en lo que se refiere a su derecho al honor e intimidad personal y familiar. Dicha ley tiene una trayectoria no muy dilatada en el tiempo pero, a la luz del gran desarrollo actual de la investigación biomédica, con la necesidad del manejo y tratamiento de abundantes datos especialmente sensibles y, por tanto, sujetos a protección adecuada, se hace necesario un estudio actualizado y pormenorizado de las connotaciones actuales a la luz de las nuevas perspectivas en investigación.

Se ha desarrollado este trabajo en los siguientes ámbitos:

- Estudio y síntesis de la normativa sobre protección de datos de carácter personal: antecedentes históricos y situación actual.
- Problemática actual de los estudios de tipo observacional en España.
- Perspectivas de futuro.
- Propuestas legislativas en estudios observacionales a la luz de las conclusiones adoptadas.

Objetivo principal del Grupo de Trabajo: determinar las principales implicaciones ético-legales de la LOPD sobre los proyectos de investigación.

Objetivos secundarios:

1. Dar pautas a los miembros de los Comités de Ética de la Investigación (CEI) para el conocimiento profundo de la LOPD y su aplicación en la evaluación de proyectos de investigación.

2. Estudiar las implicaciones concretas que la LOPD tiene sobre la investigación biomédica y valorar posibles cambios en la misma, a la luz de las diferentes perspectivas, realidades y evolución de conocimientos en la actualidad, especialmente en los estudios de investigación observacionales.

ESTUDIO Y SÍNTESIS DE LA NORMATIVA SOBRE PROTECCIÓN DE DATOS DE CARÁCTER PERSONAL: ANTECEDENTES HISTÓRICOS Y SITUACIÓN ACTUAL

Orígenes de la protección de datos: el derecho a la intimidad y a la privacidad

La mayoría de los expertos coinciden en señalar que el derecho a la protección de datos tuvo su origen en la declaración formulada por Thomas Cooley en 1888 en relación con el “*derecho a no ser molestado*”, sobre la cual, en 1890, Samuel Warren y Louis Brandeis fundamentaron la formulación del “*derecho a la privacidad*”. Posteriormente ambas formulaciones, en torno al **derecho a la intimidad y a la privacidad**, se incorporaron en las distintas declaraciones internacionales en materia de derechos humanos.

- **Declaración Universal de los Derechos Humanos** adoptada en París por la Asamblea General de las Naciones Unidas en su Resolución 217 A (III), de 10 de diciembre de 1948. En su art. 12 determina que toda persona tiene derecho a la protección de la ley contra injerencias o ataques.
- **Convenio Europeo para la Protección de los Derechos Humanos y Libertades Fundamentales**, del Consejo de Europa, firmado en Roma el 14 de noviembre de 1950. En su art. 8, indica el derecho al respeto a la vida privada y familiar.
- **Pacto Internacional de los Derechos Civiles y Políticos**, adoptado en Nueva York por la Asamblea General de las Naciones Unidas en su Resolución 2200 A (XXI), de 16 de diciembre de 1966. En su art. 17 **incide en la no injerencia en la vida privada y en la protección del derecho a la intimidad.**

Marco europeo: reconocimiento como derecho fundamental y autónomo

Cuando a partir de los años 60 del pasado siglo se empiezan a realizar los primeros tratamientos de datos a través de medios mecánicos, el Consejo de Europa crea en **1967** una **Comisión Consultiva para estudiar las tecnologías de la información y su incidencia en los derechos de las personas**, especialmente en relación con su derecho a no sufrir injerencias en la vida privada. De esta Comisión surge finalmente un documento que es aprobado por la Asamblea General del Consejo de Europa como **Resolución 509, de 1968, sobre los derechos humanos y los nuevos logros científicos y técnicos** y, en definitiva, un proceso en virtud del cual el Consejo de Europa comenzó a profundizar en la posible injerencia de la “*informática*” en la vida privada de las personas lo que dio lugar a distintas resoluciones:

- **Resolución 73/22**, del Comité de Ministros del Consejo de Europa en materia jurídica, *relativa a la protección de la vida privada de las personas físicas respecto de los bancos de datos electrónicos en el sector privado.*
- **Resolución 74/29**, del Comité de Ministros del Consejo de Europa en materia jurídica, *relativa a la protección de la vida privada de las personas físicas respecto de los bancos de datos electrónicos en el sector público.*

- **Resolución**, del Parlamento Europeo, de 8 de mayo de 1979, *sobre la tutela de los derechos del individuo frente al creciente progreso técnico en el sector de la informática*.

Pero el hito fundamental en la regulación del derecho a la protección de datos de carácter personal llega en 1981 con la adopción del **Convenio 108 del Consejo de Europa, para la protección de las personas con respecto al tratamiento automatizado de sus datos de carácter personal**, firmado en Estrasburgo el 28 de enero de 1981. Constituye el primer instrumento internacional de carácter vinculante adoptado en la materia, y recoge los principios contenidos en las **Directrices de la Organización para la Cooperación y Desarrollo Económico (OCDE), sobre la circulación internacional de datos personales para la protección de la intimidad**, de septiembre de 1980ⁱ. Su importancia queda patente con la **Recomendación 81/679/CEE** dictada por la Comisión Europea sobre *la protección de las personas con respecto al tratamiento automatizado de datos de carácter personal* en la que animaba a todos los Estados miembros a hacer un acercamiento de sus respectivas legislaciones a los términos previstos en el convenio, con el fin de lograr una libre circulación de datos e informaciones que contribuyera a consolidar el mercado común. Otro hito clave es el reconocimiento del derecho a la protección de datos como un **derecho fundamental y autónomo** respecto del derecho a la intimidad y a la privacidad de las personas en la **Carta de Derechos Fundamentales de la Unión Europea**, proclamada en Niza el 7 de diciembre de 2000.

- **Directiva 95/46/CE** del Parlamento Europeo y del consejo de 24 de octubre de 1995 *relativa a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de estos datos*.
- **Directiva 2002/58/CE**, del Parlamento Europeo y del Consejo, de 12 de julio de 2002 *relativa al tratamiento de los datos personales y a la protección de la intimidad en el sector de las comunicaciones electrónicas*.
- **Directiva 2006/24/CE**, del Parlamento Europeo y del Consejo de 15 de marzo de 2006 *sobre la conservación de datos generados o tratados en relación con la prestación de servicios de comunicaciones electrónicas de acceso público o de redes públicas de comunicaciones*, y por la que se modifica la Directiva 2002/58/CE.

Marco español

Constitución Española de 1978: art. 18: “1. Se garantiza el derecho al honor, a la intimidad personal y familiar y a la propia imagen.... 3. Se garantiza el secreto de las comunicaciones y, en especial, de las postales, telegráficas y telefónicas, salvo resolución judicial. 4. La Ley limitará el uso de la informática para garantizar el honor y la intimidad personal y familiar de los ciudadanos y el pleno ejercicio de sus derechos”.

Ley Orgánica 5/1992, de 29 de octubre, de Regulación del Tratamiento Automatizado de Datos de Carácter Personal (LORTAD): norma dictada en desarrollo del artículo 18 de la Constitución de 1978.

i. Las **Directrices de la OCDE, sobre la circulación internacional de datos personales para la protección de la intimidad** fueron dictadas por la OCDE ante la introducción de normativa referente a la regulación de la intimidad de aproximadamente la mitad de sus países miembros (Austria, Canadá, Dinamarca, Francia, Alemania Luxemburgo, Noruega, Suecia y los Estados Unidos habían aprobado ya legislación al respecto) con objeto de impedir vulneraciones de derechos humanos fundamentales, derivados de almacenamiento ilícito de datos personales, exactos o inexactos, abuso o revelación no autorizada de los mismos, etc.

La Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal (LOPD) y el Real Decreto 1720/2007, de 21 de diciembre, por el que se aprueba el Reglamento de desarrollo de la LOPD, son el marco regulador sobre la protección de datos de carácter personal en España. La LOPD surge de la trasposición de la Directiva europea 95/46/CE sobre protección de datos y tiene como objeto garantizar y proteger, en lo que concierne al tratamiento de los datos personales, las libertades públicas y los derechos fundamentales de las persona físicas y especialmente su honor e intimidad familiar y personal. La LOPD se aprobó en España en el año 1992. Desde ese momento se han producido muchos cambios que afectan a la práctica de la investigación médica.

La LOPD y el Reglamento que la desarrolla, ofrecen la base legal para la realización de las actividades científicas y su evaluación por un comité de ética de investigación, estableciendo:

- *Dichos datos no podrán ser utilizados para unas finalidades que sean incompatibles con aquellas para las que los datos hubieran sido recogidos.*
- *No se considerará incompatible el tratamiento posterior de estos datos si su finalidad es histórica, estadística o científica con las debidas garantías de confidencialidad y respeto a la intimidad de las personas.*
- *Los datos de carácter personal solo se podrán recoger si son adecuados, pertinentes y no excesivos en relación con el ámbito y las finalidades determinadas, explícitas y legítimas para las que se hayan obtenido.*
- *Cuando los datos no se hayan recabado directamente de la persona concreta esta debe de ser informada de una forma expresa, precisa e inequívoca en los tres meses siguientes al momento del registro de los datos. Pero, sin embargo este requisito no será considerado necesario cuando el tratamiento de los datos tenga fines históricos, estadísticos o científicos o cuando la información de estas circunstancias al propio interesado resulte imposible o exigiera un esfuerzo desproporcionado a criterio de la Agencia de Protección de Datos o de la agencia autonómica equivalente.*

Todo profesional que accede a datos de carácter personal quedará, por tanto, sujeto al deber de secreto de forma permanente; solo con el consentimiento expreso, y escrito se pueden revelar datos a terceros.

La ley 41/2002, del 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente (LAP) es también clara en la protección del carácter confidencial de los datos de salud y de su especial compromiso con la intimidad de los mismos. La LAP, en su art. 16, indica que el acceso a la historia clínica con fines de investigación y docencia obliga a preservar los datos de identificación personal del paciente separados de los clínicos asistenciales, de manera que quede asegurado el anonimato, salvo que haya consentido el propio paciente para no separarlos. Toda actuación en salud precisa del consentimiento libre y voluntario de la persona; cada individuo decide otorgar o no su consentimiento para la participación o para el manejo de sus datos personales en investigación biomédica, estableciéndose una especial protección de las personas que no tengan la capacidad para expresar su consentimiento.

PROBLEMÁTICA ACTUAL DE LOS ESTUDIOS DE TIPO OBSERVACIONAL EN ESPAÑA

En España la normativa legal sobre investigación biomédica es diferente según el tipo de estudio o el factor estudiado.

Un aspecto relevante del **Real Decreto 223/2004, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos**, es que exige que el manejo de los datos de carácter personal de los sujetos participantes en el ensayo en cuanto al tratamiento, comunicación y cesión se ajuste a lo dispuesto en la LOPD.

La **Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios**, reconoce el carácter básico de la LOPD en cuanto al manejo de los datos que se generan en las diferentes investigaciones.

La investigación observacional con medicamentos está regulada por la **Orden SAS 3470/2009 sobre estudios posautorización de tipo observacional para medicamentos de uso humano**, que establece que en los estudios que requieran entrevistar al sujeto o en aquellos en los que, utilizando otras fuentes de información, no sea posible adoptar un procedimiento de disociación seguro que garantice que la información que se maneja no contenga datos de carácter personal, *se solicitará el consentimiento informado de los sujetos, el cual deberá ser otorgado por escrito*, de acuerdo con la normativa vigente.

Con la **Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica (LIB)**, se cubrió un vacío legislativo en cuanto a la investigación biomédica con procedimientos invasivos, la investigación con muestras biológicas humanas, incluyendo la investigación con material genético, la investigación con fetos o embriones humanos y la investigación con muestras biológicas de características embrionarias, incluyendo las células madre. La LIB tiene como principal objetivo el respeto a la dignidad y a los derechos de las personas en investigación biomédica. Reconoce a la LAP y a la LOPD su condición supletoria en aquellas cuestiones por ella no reguladas.

La LIB indica que se pueden tratar muestras codificadas o identificadas con fines de investigación biomédica sin el consentimiento de la persona cuando la obtención de dicho consentimiento sea imposible o su obtención represente un esfuerzo no razonable, en estos casos es suficiente el dictamen positivo del CEI correspondiente, que debe tener en cuenta:

- *Que se trate de una investigación de interés general.*
- *Que la investigación se lleve a cabo por la misma institución que solicitó el consentimiento para la obtención de las muestras.*
- *Que la investigación sea menos efectiva o no sea posible sin los datos identificativos del sujeto fuente.*
- *Que no conste una objeción expresa del mismo.*
- *Que se garantice la confidencialidad de los datos de carácter personal.*

La autonomía de la persona en esta ley está garantizada *previo consentimiento expreso y escrito de la persona en investigación una vez que haya recibido la información adecuada*. El art. 5 de la LIB, titulado "Protección de datos personales y garantías de confidencialidad", establece unas reglas respecto a la aplicación de la LOPD en estudios de investigación que son interesantes también para la investigación observacional, al requerir el consentimiento expreso y escrito del interesado. Esta exigencia es superior a la que establece la LOPD, en la que únicamente se menciona el consentimiento expreso (que no necesariamente tiene que ser escrito). La interpretación que sobre este término se realiza habitualmente en los CEI es considerar como cesión a un tercero el envío de información a un investigador que no es el clínico responsable del cuidado asistencial del paciente, especialmente cuando se propone la salida del centro sanitario en el que se recogen los datos.

El acceso a los datos de salud con motivos de investigación por los profesionales sanitarios del propio centro no se considera una cesión de datos. Se debe distinguir entre el consentimiento del sujeto para participar en una investigación biomédica y el consentimiento relativo al tratamiento de sus datos, incluyendo las cesiones que se hayan previsto. El art. 5 de la LIB también prohíbe “la utilización de datos relativos a la salud de personas con fines distintos a aquellos para los que se prestó el consentimiento”. Este punto es similar al art. 4.2 de la LOPD, que establece que “los datos de carácter personal objeto de tratamiento no podrán usarse para finalidades incompatibles con aquellas para las que los datos hubieran sido recogidos”. Es decir, **la Ley obliga siempre a solicitar consentimiento para la utilización de los datos con fines de investigación.**

PERSPECTIVAS DE FUTURO

En la actualidad, a la luz de los grandes avances en investigación y el gran volumen de estudios, sobre todo de corte observacional, la necesidad de datos de salud de los pacientes es cada vez más abundante y necesaria. Las cortapisas a la obtención de dichos datos por la necesaria solicitud del consentimiento informado (CI) del paciente, hará que la investigación en el futuro, si este tema no se regula, pueda sufrir un gran freno. Los CEI pueden ser los verdaderos garantes de que, a través de una serie de actuaciones, la investigación se realice con las máximas garantías ético-legales. Podemos plantearnos una serie de preguntas como integrantes de un CEI, en el sentido de:

- ¿Es realmente necesario recabar el consentimiento expreso del paciente en los estudios de tipo observacional? o ¿solamente con el compromiso de garantizar la confidencialidad por los clínicos responsables sería suficiente garantía ético-legal?
- ¿Podría considerarse este primer apartado como una necesaria excepción a al cumplimiento de la ley de protección de datos de carácter personal, solo aplicable a los estudios de corte observacional y no al resto de investigación biomédica?
- ¿El manejar datos confidenciales en estudios observacionales con el debido secreto y rigor podría constituir una infracción de la ley?

Para poder contestar a estas preguntas que centran nuestra propuesta, es necesario tener en cuenta los valores y los derechos que pudiesen encontrarse en entredicho o en peligro de violación: el derecho a la intimidad y a la confidencialidad de las personas sujetas a investigación clínica. La LOPD es clara en la defensa de ambos valores, indicando que:

- *Toda persona tiene derecho a que se respete el carácter confidencial de sus datos de salud.*
- *Los centros sanitarios garantizarán el acceso a los datos de los pacientes mediante normas y protocolos determinados de antemano.*
- *El acceso a información sanitaria con fines de investigación requiere el consentimiento libre y voluntario del afectado.*

La complejidad cada vez mayor de los actos de salud y de las investigaciones biomédicas necesarias para el avance científico hace que, en la actualidad, nos encontremos con una situación de riesgo o de temor por parte de los investigadores en contravenir alguna norma, y caer en un posible delito por equivocación o ignorancia de alguna de las premisas de la ley de protección de datos de carácter personal.

Los avances continuos en materia de salud deben de ir inexorablemente unidos al respeto de los valores básicos del ser humano y de los principios de la Bioética, además de cumplir con las leyes que así los protegen, pero sin que constituyan una cortapisa a la investigación biomédica.

Los peligros de mantener una ley de protección de datos muy restrictiva serían al menos, los siguientes:

- Disminución de los trabajos de investigación de tipo observacional.
- Desaliento en los futuros investigadores en ciencias biomédicas para desarrollar proyectos de esta naturaleza.
- Aumento en el aspecto burocrático de los estudios de investigación que no se traducirá en eficacia en su desarrollo, ni en mayor protección de los derechos de los sujetos.

PROPUESTAS LEGISLATIVAS EN ESTUDIOS OBSERVACIONALES A LA LUZ DE CONCLUSIONES

En base a la revisión de la normativa descrita en este trabajo, como miembros de los CEI, responsables de emitir dictamen sobre la idoneidad de los proyectos de investigación biomédica, proponemos la conveniencia de que, en un futuro, los legisladores valoren las siguientes propuestas:

1. Otorgar amparo normativo a los estudios observacionales, que carecen de normativa específica actualmente, y a los que se aplica tanto la LOPD como la LAP.
2. Promover el desarrollo, y participar en la elaboración del futuro real decreto de comités que desarrolle lo establecido en la ley de investigación biomédica o en una modificación de la propia LIB para que se haga referencia a la investigación observacional incluyendo, en principio de dos objetivos principales:
 - a. Que se contemplen las exenciones al CI ya previstas en estudios con muestras biológicas o en estudios observacionales con medicamentos.
 - b. Que se contemplen como requisitos para poder ejecutar dichos estudios:
 - Dictamen favorable de un CEI.
 - Conformidad del centro donde se realice la investigación, si procede.
3. La legislación, debería contemplar las responsabilidades de cada actor en la investigación clínica en los aspectos de la confidencialidad/protección de datos, y no solamente las de los CEI. Los gestores de los centros tienen que facilitar las dinámicas oportunas para poder cumplir con las exigencias de la LOPD. Los CEI no pueden responsabilizarse de los déficits y de los incumplimientos de las instituciones en cuanto a sus responsabilidades en este ámbito (registro de ficheros, etc.), que competen a todos los participantes en la investigación biomédica.
4. Contemplar a los estudios retrospectivos observacionales con datos asistenciales, como **necesarios** para el *feed-back* del sistema sanitario, y como elementos imprescindibles para evaluar la eficacia de procesos y tratamientos y la eficiencia de los centros asistenciales. El tratamiento de estos datos debería liberarse de constricciones legislativas. El acceso de los clínicos a los datos de los pacientes con fines de mejora de la actividad asistencial es fundamental.
5. Modificar la redacción del art. 16.3 de la LAP para permitir, el acceso a la historia clínica de los pacientes para la realización de estudios observacionales. Este acceso debería ser

realizado con la necesaria determinación y permiso de un CEI, asegurando una mínima calidad científica antes de permitir el acceso a datos personales.

6. Plantear la posibilidad de que todo paciente a su ingreso pueda otorgar su consentimiento para el acceso a sus datos sanitarios con fines de investigación, siempre fundamentada en base a estudios científicamente relevantes y aprobados por un CEI.
7. No hay ninguna disposición específica en la LAP respecto al acceso a las historias de fallecidos con motivo de investigación, por lo que en este caso se aplica el régimen supletorio de la LOPD. Esta situación es relevante para la investigación observacional porque el régimen de protección de la LOPD no se aplica a las personas fallecidas, por lo que la investigación con datos de fallecidos carece actualmente de regulación.

Nuestras propuestas parten de las siguientes sugerencias a considerar en el futuro, a la luz de posibles reformas tanto a nivel español como europeo de las normativas en materia de protección de datos:

- Dar mayor autonomía (responsabilidad) a los CEI para decidir si es apropiado aceptar proyectos de investigación de tipo observacional sin que sea obligado recabar el CI la persona de quien se van a utilizar los datos.
- Considerar los estudios observacionales como especialmente relevantes para el avance del conocimiento científico de los centros sanitarios donde se realicen, por lo que se deben ejercer las mínimas cortapisas administrativas para su realización.

Todas estas propuestas de cambio legislativo influirían en:

- Incremento de los estudios de corte observacional, sin menoscabo de los derechos a la intimidad y a la protección de los datos de carácter personal.
- Un aumento del conocimiento científico que pudiera ser compartido por numerosos investigadores sin daño en el derecho a la intimidad y al honor de las personas.

De aceptarse, estas propuestas de cambio legislativo, no irían en contra de la normativa en materia de protección de datos de carácter personal, pues todo investigador en el campo sanitario está obligado por deontología profesional a respetar el necesario deber de secreto y de confidencialidad de los datos en investigación. Se puede hacer una visión restrictiva de la ley o darle un impulso hacia delante para que no constituya un obstáculo a los numerosos estudios de corte observacional que se realizan en toda institución sanitaria, y que son necesarios para el desarrollo de la investigación biomédica.

Finalmente, es importante tener en cuenta que actualmente la comunidad científica está a la espera de conocer el documento final del Reglamento Europeo de Protección de Datos y su repercusión en el acceso a datos de salud con fines de investigación biomédica.

CONCLUSIONES

A la luz de nuestro trabajo hemos llegado a las siguientes conclusiones que esperamos puedan tenerse en cuenta en el futuro:

- Una normativa demasiado restrictiva en materia de investigación biomédica observacional puede ser contraproducente para el avance de la ciencia y, por tanto, para mejorar la asistencia sanitaria de nuestros pacientes.

- Deben quedar más claras –y sin ambigüedades– las posibles excepciones a la solicitud de consentimiento informado en investigación, indicando en qué tipo de estudios y con qué características y garantías de legalidad.
- Se debe fomentar en todo momento la investigación sanitaria. En este sentido, los comités de ética de la investigación constituyen los principales pilares para proteger los derechos de las personas y para fomentar la investigación sin cortapisas de tipo administrativo.

Consideramos que la Asociación Nacional de Comités de Ética de la Investigación (ANCEI) debería ser un interlocutor válido e imprescindible para emitir las alegaciones correspondientes ante la publicación de cualquier norma que regulen la investigación biomédica. En este sentido, y como miembros de los CEI, debemos tener presente las siguientes perspectivas de futuro:

- Influir en la revisión de las propuestas legislativas para que, guardando las necesarias premisas a nivel ético y legal, no constituyan un obstáculo para los estudios de investigación.
- Especial mención a los estudios observacionales, en los cuáles no se realiza ninguna acción o intervención por parte de los investigadores sobre los tratamientos establecidos y necesarios para las diferentes patologías y procesos clínicos.

REFLEXIONES MIRANDO HACIA ADELANTE

La investigación afecta al futuro de la sociedad y de las personas. Es, además, garante del progreso humano y debe ser protegida por leyes seguras, eficaces y eficientes en dar esa garantía, pero también lo suficientemente flexibles y no restrictivas para que no sean la causa de una parada en la investigación, y del retroceso en el progreso científico sin una relación directa y clara en el aumento de las garantías de la intimidad y confidencialidad de los datos de carácter personal.

Como miembros del grupo de trabajo sobre informes para la elaboración de propuestas legislativas de ANCEI nos comprometemos a seguir en esta línea de estudio y de clarificación para que la investigación biomédica siga avanzando, sin cortapisas, pero también con las máximas exigencias de protección de los sujetos en investigación. Como miembros de comités de ética de la investigación, establecemos una serie de prioridades de trabajo para garantizar dichas premisas:

- Abogar por leyes más claras, garantes de los derechos de las personas participantes en investigación biomédica, pero que además posibiliten la obtención de conocimiento científico imprescindible para evaluar la eficiencia de procesos y tratamientos que se llevan a cabo en nuestras instituciones sanitarias.
- Realizar encuentros periódicos con el resto de los Comités de Ética de la Investigación para debatir estos temas y poner sobre la mesa los problemas reales con los que se encuentra la investigación en el día a día.

BIBLIOGRAFÍA

1. Alcalde Bezhold G, La investigación observacional con datos de carácter persona. Granada: Editorial Comares; 2013.
2. Alcalde Bezhold G, Alfonso Farnós I. El acceso a la historia clínica con motivos de investigación. Rev Der Gen H. 2013; 39: 137-72.

3. Canales Gil A. El derecho fundamental a la protección de datos de carácter personal. *Revista Jurídica de Castilla y León*. 2007; 12: 13-56.
4. Marcos del Cano AM. Evolución de la protección jurídica de los seres humanos en la investigación clínica. Algunas cuestiones de bioética y su regulación jurídica, grupo Nacional de Editores. Sevilla, 2004.
5. Martínez Sánchez R. La necesidad de utilizar el consentimiento informado en proyectos de investigación. *Boletín Epidemiológico IPK (serie en Internet)*, 2007. Disponible en: www.ipk.sld.cu/bolepid/bol_35-01.htm.
6. Principio, regla o norma y ley”, B. De Castro Cid (coord.). Manual “Introducción”. En: R. Junquera de Estéfani (dir.). *Bioética y Bioderecho. Reflexiones jurídicas ante los retos bioéticos*. Granada: Comares.
7. Reyes González S, Reyes González E. Consentimiento informado y medios diagnósticos. [Monografía en Internet]. California: Inter Sol 2006 [citado 24 Nov 2007] [aprox. 7p]. Disponible en: http://www.index-medico.com/publicaciones/indexmed_journal/edicion3/consentimiento_informado_II/sivia_reyes.htm
8. Silva-Hernández CA. La autonomía, la integridad y el consentimiento informado. Su importancia en ética médica. *Rev Hosp Psiquiátrico de La Habana*. 2005; 79.
9. Zaballos Pulido E. La protección de datos personales en España: evolución normativa y criterios de aplicación. Tesis doctoral. Madrid, 2013.
10. España. Ley 41/ 2002, del 14 de Noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica. *BOE*, 15 de noviembre de 2002, núm. 274, p. 40126-32.
11. España. Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal. *BOE*, 14 de diciembre de 1999, núm. 298, p. 43088-99.
12. España. Ley 14/2007 de 3 de julio de investigación biomédica. *BOE*, de 4 de julio de 2007, núm. 159, p. 28826-48.
13. España. Ley Orgánica 5/1992, de 29 de octubre, de Regulación del Tratamiento Automatizado de Datos de Carácter Personal. *BOE*, de 31 de octubre de 1992, núm. 262, p. 3703-45.

CEIC COLABORADORES

¹CEIC de Asturias.

²CEIC Hospital Universitari de Tarragona Joan XXIII.

³CEIC Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona (-2013).

⁴CEIC Hospital Universitario La Paz. Madrid.

⁵CEIC Hospital San Joan de Deu.

⁶CEIC Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.

⁷CEIC de Euskadi.

⁸CEIC Complejo Hospitalario de León.

⁹CEIC del Hospital Vall d’Hebron. Barcelona.



Cómo aumentar la eficiencia de los CEIC. Propuestas para recoger en los PNT

María González Hinjos (coordinadora)¹, Emma Fernández de Uzquiano², Concepción Martín Arribas³, Mireia Navarro Sebastián⁴, Itziar de Pablo López de Abechuco⁵, Santos Puerta Cruz⁶, Marta Riera Junca⁷, Alexis Rodríguez Gallego⁸, Iciar Alfonso Farnós (coordinadora Grupos de Trabajo ANCEI)⁹

INTRODUCCIÓN

El objetivo de este grupo de trabajo es reflexionar sobre qué aspectos de los Procedimientos Normalizados de Trabajo (PNT) podemos mejorar los Comités Éticos de Investigación Clínica (CEIC) para ser más eficientes. Partimos de la base de que todos los CEIC actualmente acreditados en España cumplen con los requisitos mínimos establecidos en el RD 223/2004, por lo que no vamos a insistir en los aspectos de los PNT que todos tenemos ya asumidos y se cumplen de manera rutinaria.

De lo que se trata es de reflexionar sobre la mejor manera de cumplir con esos requisitos y revisar propuestas para mejorar la eficiencia con la que se desarrolla nuestra labor. Se trata de ir más allá de lo legalmente exigible, de buscar la excelencia y poner en común las experiencias que nos ayudan a seguir mejorando.

No podemos perder de vista los cambios legislativos que se avecinan y aunque solo conocemos el borrador del nuevo Real Decreto (RD) sabemos que las exigencias en cuanto a flexibilidad de reuniones y forma de evaluar cambiarán, por lo que deberemos adaptarnos a este nuevo escenario.

Además, se han introducido algunas ideas recogidas en la Guía para los Miembros de los Comités de Ética de Investigación (Consejo de Europa, 2011) que no están entre las obligaciones de los CEIC establecidas por el RD 223/2004, pero que son interesantes y, además, en algunos casos se realizan habitualmente, como son las labores de formación y asesoría de los investigadores en la fase de diseño de la investigación y las recomendaciones sobre la autoevaluación.

A continuación se exponen los temas sobre los que se ha reflexionado y las recomendaciones concretas respecto a cómo abordarlos o reflejarlos en los PNT, teniendo en cuenta que cada CEIC tiene sus peculiaridades y condicionantes. No se trata de unas recomendaciones cerradas tras un debate agotado, todo lo contrario, se trata de un documento que pretende llamar la atención sobre algunos temas e iniciar un diálogo que seguro nos enriquecerá y ayudará a acercar posiciones y encontrar criterios comunes.

AGILIDAD EN LA EVALUACIÓN

La agilidad en la evaluación es la reivindicación clásica de los promotores y de los investigadores. Los CEIC debemos dar respuesta a esta petición, sin comprometer ni la calidad de

la evaluación que realizamos ni la necesaria reflexión sobre los estudios que nos presentan. El borrador del nuevo RD propone un esquema totalmente diferente en el que desaparece el calendario de evaluaciones y se reducen los plazos, por lo que es el momento de plantearnos cómo podemos hacer para mejorar la agilidad.

Se proponen tres iniciativas concretas:

1. Creación de una comisión permanente (CP)

Según las experiencias de los distintos CEIC la creación de un pequeño grupo que agilice algunas cuestiones resulta de utilidad. Hay varias formas de enfocar una CP pero en general se trata de que un pequeño grupo de miembros con mayor disponibilidad se reúnan con mayor frecuencia para agilizar o descargar de trabajo las reuniones del Pleno.

Presentamos tres modelos de CP, en los CEIC que conocemos:

1. La CP (o la Secretaría) elabora **informes** que se *revisan* en el pleno, facilitando así la evaluación.
2. La CP emite **propuestas de informe** sobre EC y otros proyectos que se *ratifican* en el pleno, salvo en casos especiales o cuando el CEIC actúa como CEIC de Referencia.
3. La CP, por delegación del pleno, *evalúa* algunos documentos: informes de seguimiento, enmiendas y proyectos con un dictamen de otro CEIC (reconocimiento mutuo).

Recomendación

Establecer claramente en los PNT quién compone la Comisión Permanente, qué funciones tiene delegadas, así como la frecuencia de reuniones y cómo se recogen sus decisiones.

Resulta útil delegar en la CP la revisión de aspectos locales en los casos de reconocimiento mutuo de dictámenes, e incluso en algunos proyectos como pueden ser los observacionales retrospectivos.

También resulta útil la delegación de las tareas de seguimiento.

Composición mínima: el Presidente/Vicepresidente y el Secretario son imprescindibles. El resto de la composición debe estar de acuerdo con las funciones delegadas.

2. Aplicación del reconocimiento mutuo

En los casos en los que el protocolo ya ha obtenido el dictamen favorable de otro CEIC, se propone aplicar el criterio de reconocimiento mutuo y aceptar el dictamen del otro CEIC. Entendemos que todos los CEIC evalúan únicamente los aspectos locales en las ampliaciones de centros de ensayos clínicos (EC), pero en el resto de los casos es conveniente llegar a un consenso.

Recomendación

Los CEIC debemos aceptar sin trabas lo establecido en la legislación en los casos de reconocimiento mutuo automático, como son los Estudios Observacionales Posautorización con Medicamentos (EPA) y, en un futuro, los EC multicéntricos.

En el resto de proyectos se puede llegar a un consenso: si ya tienen el dictamen de un CEIC se revisan solo aspectos locales.

En los casos de proyectos con procedimientos invasivos, se debería realizar una revisión en profundidad.

3. Flexibilidad en las reuniones

El borrador del nuevo RD nos plantea muchos retos, entre ellos la reducción de los plazos y la desaparición del calendario de evaluación. Se deberá asegurar la flexibilidad necesaria para cumplir con los plazos del nuevo RD. Los miembros del CEIC se deberán comprometer a estar disponibles cuando sea necesario. También se puede establecer que un grupo más reducido esté siempre disponible (una vez a la semana si fuera necesario) y que garantice el cumplimiento del RD, los demás pueden estar convocados pero si faltan no se invalida el dictamen. También se puede admitir que los que no puedan asistir emitan un informe con su opinión para que se tenga en cuenta en la reunión. Esto se debe recoger claramente en los PNT y en el reglamento interno.

Recomendación

Establecer claramente en los PNT y el reglamento el quorum mínimo necesario para la evaluación de un ensayo clínico con medicamentos y el perfil de los miembros indispensables para esta evaluación.

TRANSPARENCIA

Documentos publicados en la web

Entendemos que todos los CEIC tienen página web y que esta contiene los PNT y el reglamento interno de funcionamiento, pero hay otra información importante que se debe dar a conocer para cumplir con los criterios mínimos de transparencia.

Recomendación:

Se considera que *como mínimo* se debe publicar:

- Composición y estructuración del CEIC.
- Memorias anuales (o al menos un resumen de la actividad anual del CEIC).
- Criterios de evaluación de los distintos tipos de proyectos, así como de la idoneidad del investigador.
- Calendario de reuniones.

Otros documentos *recomendables* pero no imprescindibles que se pueden publicar son:

- Plantillas o instrucciones para evaluar proyectos, documentos de información a los pacientes, consideraciones sobre la utilización de muestras biológicas, etc.
- Perfil de los miembros del CEIC (titulación y experiencia profesional de interés para su actividad en el CEIC).

Asistencia de personal externo a las reuniones

La asistencia de personal externo a las reuniones se puede considerar como un ejercicio de transparencia. El personal externo pueden ser estudiantes y/o profesionales (especialistas) en formación (EIR), expertos externos o investigadores/promotores invitados a explicar sus estudios.

Recomendación

Establecer claramente en los PNT quién y cuándo puede asistir a las reuniones. En caso de que se trate de personal en formación deben firmar un compromiso de confidencialidad.

SEGUIMIENTO

Las actividades de seguimiento siempre se quedan un poco en el aire, se hacen esfuerzos pero no siempre en el mismo sentido, cada CEIC va haciendo lo que puede. Por eso es un buen epígrafe sobre el que reflexionar y tratar de unificar criterios.

Se realizan las siguientes propuestas concretas:

1. Seguridad del fármaco

Parece bastante aceptado que el futuro *CEIm* no evaluará los informes de seguridad, ni las Reacciones Adversas Graves e Inesperadas (RAGI), ni las actualizaciones de los manuales del investigador (*Investigational Brochure*). Actualmente, se ha constatado que esta tarea no es asumible con los datos y recursos que se dispone en los CEIC. Se debería considerar la opción de que ni siquiera se nos envíe esta información, sino que esté disponible para consulta.

Recomendación

El seguimiento en cuestiones de seguridad se limitará a los casos en los que cambie el perfil de riesgo del fármaco, lo que supondrá una enmienda relevante. La información de seguridad debe estar disponible para consulta pero no será evaluada por el CEIC. La información requerida por cada CEIC debe constar claramente en los PNT.

2. Informes anuales

Tanto el investigador como el promotor deben informar del desarrollo del ensayo. En el informe se debe recoger al menos el estado de reclutamiento en cada centro, la situación global del EC, así como las desviaciones e incidencias ocurridas.

Recomendación

Los informes anuales se revisarán a modo de notificación. En los PNT debe constar claramente si el CEIC tiene algún requisito especial en este punto.

3. Publicaciones

La responsabilidad del CEIC sobre el seguimiento del desarrollo de los EC incluye la adecuada publicación de los resultados, ya que serán las publicaciones derivadas de los ensayos las que podrían modificar la práctica clínica. Entendemos que es un tema importante del que el CEIC no puede desentenderse, pero que es imposible asumir de forma rutinaria por la mayoría de los CEIC debido a la falta de recursos. Por otro lado ni los promotores ni los investigadores suelen notificar la publicación de resultados al CEIC.

Recomendación

Realizar en la medida de lo posible algún trabajo de investigación sobre las publicaciones de ensayos clínicos. La evaluación rutinaria no es asumible, generalmente, por el CEIC. Insistir a los promotores e investigadores para que notifiquen las publicaciones derivadas de los EC.

4. Desviaciones del protocolo

Generalmente se incluyen en los informes anuales. Solo si son graves o muy graves se recomienda hacer una notificación expeditiva.

Recomendación

Establecer claramente en los PNT cómo se deben notificar las desviaciones al CEIC, y qué se va a hacer con ellas: notificar al investigador, incluirlas en la evaluación de la idoneidad, notificar a la autoridad competente, solicitar una inspección de BPC o generar una visita de verificación por parte del CEIC.

5. Visitas a los investigadores para verificación de las normas de buena práctica clínica

Si se van a hacer visitas para verificar el cumplimiento de las normas de BPC se debe recoger en los PNT un procedimiento breve de cómo se van a desarrollar (casos que se van a visitar –criterios para elegir a un investigador–, qué documentación se va a revisar, si se va a hacer informe y a quién se va a remitir dicho informe).

Recomendación

Se recomienda realizarlas solo en casos motivados ya que supone un gran esfuerzo y los recursos son limitados.

6. Cancelaciones prematuras y falta de reclutamiento

En muchos casos los investigadores que se comprometen a realizar un ensayo no incluyen pacientes, a veces incluso se dan de baja en fases muy tempranas del desarrollo del ensayo, pero ya han generado mucho trabajo y han consumido recursos, tanto del promotor como del centro o del CEIC. Entendemos que hay ocasiones en las que la falta de reclutamiento estará justificada pero también puede ser el síntoma de que algo no funciona bien con determinados investigadores.

Recomendación

Establecer algunas alertas para detectar estos casos, y advertir al investigador de que la reiterada falta de reclutamiento sin justificar se tendrá en cuenta al evaluar su idoneidad como investigador en futuros ensayos.

7. Seguimiento de otros proyectos

Generalmente no se hace porque no hay obligación legal y requiere un esfuerzo difícil de asumir. Sin embargo, sí que hay obligación de hacer seguimiento de los proyectos con procedimientos invasivos y se considera importante hacer un esfuerzo, dentro de las posibilidades de cada CEIC, para conocer los resultados de la investigación que se ha evaluado.

Recomendación

Insistir a los investigadores en la necesidad de enviar informes sobre la evolución de los proyectos o las publicaciones derivadas. Realizar un seguimiento activo dentro de las posibilidades de cada CEIC.

AUTOEVALUACIÓN

Sin necesidad de establecer un complejo sistema de gestión de calidad en cada CEIC (aunque ya hay varios CEIC certificados en España), sí se considera importante que se realice una evaluación periódica de la actividad que se desarrolla. Una vez al año es bueno revisar si cumplimos los plazos de evaluación, si el seguimiento que realizamos nos permite tener al menos la información básica del desarrollo de los ensayos, si necesitamos formarnos en algún tema o cambiar la forma de trabajar en algún aspecto.

La realización de encuestas de satisfacción a los distintos usuarios también puede dar información valiosa y se puede convertir en una buena costumbre (no tiene por qué ser anual), así como la existencia de un buzón de sugerencias o el registro de las incidencias que van surgiendo.

En la Guía del Consejo de Europa se recomiendan las siguientes actividades de autoevaluación:

- Libre discusión entre los miembros del CEIC en un tiempo reservado de las reuniones plenarias.
- Preparación y discusión de las memorias anuales.
- Ejercicios de autoevaluación basados en distintos cuestionarios, tanto para el CEIC como para cada miembro.

Recomendación

- Establecimiento de indicadores que midan la actividad del CEIC (tiempos de evaluación, seguimiento, formación, etc.).
- Hacer una revisión anual en sesión plenaria de estos indicadores y de la memoria de actividad para evaluar el funcionamiento del CEIC.

FORMACIÓN EXTERNA

La labor docente del CEIC normalmente no está recogida en los PNT pero una buena formación de los investigadores puede considerarse una medida para que el CEIC sea más eficiente y una buena difusión de nuestra labor es un ejercicio de transparencia y de acercamiento a la sociedad.

La Guía del Consejo de Europa da importancia a la función de los CEIC en el diseño de la investigación, por lo que puede ser interesante considerar la labor de asesoría que se realiza desde el CEIC, y sobre todo de formación externa a los investigadores, mediante las siguientes actividades:

- Realización y difusión de plantillas y modelos.
- Realización de cursos a investigadores, doctorandos, residentes, etc.
- Asesoría en la elaboración de protocolos.
- Admisión como oyentes a MIR/FIR, en las reuniones del Comité.
- Participación en jornadas con/para pacientes.

Recomendación

Reflexionar sobre la labor docente del Comité, y participar en la formación de los futuros investigadores, en especial en todo lo relacionado con la ética de la investigación.

Los temas aquí tratados no pretenden ser excluyentes, hay otros muchos aspectos de nuestro trabajo como CEIC que se pueden abordar, como la evaluación de aspectos locales (en qué se debe centrar la evaluación, qué documentos mínimos podemos solicitar, cómo reducir el papeleo en este punto sin comprometer las garantías de evaluación), el uso de las nuevas tecnologías o la renovación de los miembros del CEIC.

Los puntos presentados son solo un primer paso, ya que la intención es que el grupo siga trabajando en este tema. Con una participación más amplia surgirán nuevas inquietudes que no hemos podido recoger en esta primera aproximación. Agradecemos a ANCEI tanto la iniciativa de estos grupos de trabajo como la creación de un foro de debate e intercambio de iniciativas y opiniones entre los CEIC.

BIBLIOGRAFÍA

1. RD 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos.
2. Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica.
3. Normas de Buena Práctica Clínica (CPMP/ICH/135/95). Disponible en <http://www.ancei.es/documentos/Union%20Europea/index.html>
4. Guía para los Miembros de los Comités de Ética de Investigación. Consejo de Europa, 2011. Disponible en <http://www.ancei.es/documentos/Union%20Europea/index.html>

CEIC COLABORADORES

¹CEIC de Aragón.

²CEIC Hospital Universitario La Paz. Madrid.

³Comité de Ética y Bienestar Animal. Instituto de Salud Carlos III. Madrid.

⁴CEIC Hospital Universitari de Girona Doctor Josep Trueta.

⁵CEIC Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.

⁶CEIC Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

⁷CEIC Complejo Hospitalario de León.

⁸CEIC del Hospital Vall d'Hebron. Barcelona.

⁹CEIC de Euskadi.



Memoria de actividades CEIC/CEI

Santos Puerta Cruz (coordinador)¹, **María de la Coba Navarrete**², **Inés Galende Domínguez**³, **María González Hinos**⁴, **Jesús López-Torres Hidalgo**⁵, **Mireia Navarro Sebastián**⁶, **Itziar de Pablo López de Abechuco**⁷, **María Rodríguez Velasco**⁸, **Emilia Romero de San Pío**⁹, **Montserrat Solanilla Puértolas**¹⁰, **Iciar Alfonso Farnós** (coordinadora Grupos de Trabajo ANCEI)⁸

INTRODUCCIÓN

La memoria de actividades de un Comité de Ética de la Investigación (CEI) es un documento que se elabora con carácter periódico, generalmente anual, y que debe contener datos e indicadores de la actividad desarrollada durante dicho periodo.

Debido a la diferencia existente entre los procedimientos de elaboración de la memoria de cada uno de los CEI, estos datos e indicadores no suelen ser homogéneos y por ello, a menudo no es posible su comparación.

Es necesario, por tanto, elaborar un modelo de memoria de actividades con una estructura tipo que sirva de guía a los CEI y, como consecuencia, obtener datos e indicadores consensuados, que nos valgan para comparar el grado de actividad de los diferentes Comités.

A continuación se presenta el modelo propuesto a seguir desarrollado por nuestro grupo de trabajo:

I. DATOS GENERALES

1. PORTADA: Nombre CEIC + LOGO del CEIC /institución; Año; Datos de contacto (Dirección, correo electrónico, página web, tlf/fax).
2. INTRODUCCIÓN:
 - Historia del CEIC y datos del ámbito de actuación (institución, área sanitaria, región; población atendida (nº de camas, por ej.), tipo de población: general, materno-infantil, crónicos,...).
 - Presupuesto (opcional).
 - Vinculado a un Instituto o Fundación de investigación; CEI externo a un biobanco.
 - RRHH y materiales del CEIC.
 - Cambios que se hayan producido en el último año?.
3. COMPOSICIÓN CEI
 - Componentes. Añadir subcomité de revisión abreviada (o similar).
 - Listado de personas que forman el CEI, y calificación de las mismas (de acuerdo a normativa).

4. REUNIONES CELEBRADAS

Periodicidad establecida en los PNT (si hay fecha fija, indicar –p. ej., 3^{er} lunes/mes–).

- Ordinarias.
- Extraordinarias.

Número y tipo de PI evaluados (media \pm DE) en cada reunión.

ECM en los que CEI actúa como CEIC de Referencia (fecha de reunión).

Otras (seguimiento...).

II. EVALUACIÓN DE ESTUDIOS / PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN

A. Tipo de Estudio:

1. Ensayos clínicos

- Ensayos Clínicos Multicéntricos (ECM).
 - ECM en los que el CEIC ha actuado como CEIC de Referencia.
 - Número de centros (Media \pm DE) de CEIC implicados en los ECM evaluados.
- EC unicéntricos.

2. Investigación Clínica con Productos Sanitarios (ICPS):

- Número de centros (Media \pm DE) de CEIC implicados en los ICPS evaluados.

3. Estudios observacionales:

- EPA.
- No EPA.

4. Proyectos de Investigación:

- Evaluados.
- Financiados.

B. Centros y Servicios:

1. RESULTADOS/DATOS POR CENTROS DE TRABAJO

- Relación de centros.
- Número de estudios.
- Tipos de estudios presentados.

2. RESULTADOS/DATOS POR ESPECIALIDADES/SERVICIOS

- Número de estudios.
- Comparativa entre servicios.

C. Promotor y tiempos de respuesta:

1. DATOS POR TIPO DE PROMOTOR

- Comerciales (Industria farmacéutica).
- Académicos (Sociedades Científicas, asociaciones, grupos corporativos).
- Investigador del centro o Fundación.
- Comparativas con años anteriores.

2. TIEMPOS DE RESPUESTA (desde el 05 del mes –fecha límite general de recepción– hasta fecha de dictamen).

- Por Estudios.
- Por Modificaciones

D. Seguimiento:

1. ENSAYOS CLÍNICOS CON MEDICAMENTOS

- Referencia.
 - Local.
2. MODIFICACIONES
- Relevantes: Referencia / Local.
 - No relevantes: Referencia / Local.
 - Datos relevantes.
3. NOTIFICACIONES
- Informes anuales.
 - Informes de seguimiento.
 - Informes finales.
 - Informes de seguridad.

III. RELACIÓN DE ESTUDIOS / PROYECTOS EVALUADOS

1. RELACIÓN DE ENSAYOS CLÍNICOS (opcional poner como anexo el listado: incluir el listado en memoria tramitada a las AA. SS. y Dirección Gerencia del Centro; sin anexo, para publicar en la web).
 - Referencia.
Local.
Unicéntricos.
Tablas comparativas con otros años (considerar entre 3 5 últimos años).
 - Clasificación por fases.
Comparativas con años anteriores.
2. RELACIÓN DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA CON PRODUCTOS SANITARIOS (opcional poner como anexo el listado: incluir el listado en memoria tramitada a las AA. SS. y Dirección Gerencia del Centro; sin anexo, para publicar en la web).
 - Comparativas con años anteriores
3. RELACIÓN DE ESTUDIOS OBSERVACIONALES (opcional poner como anexo el listado: incluir el listado en memoria tramitada a las AA. SS. y Dirección Gerencia del Centro; sin anexo, para publicar en la web).
 - Clasificados según AEMPS:
 - EPA (LA, SP, ...).
 - No-EPA.
 - Sin clasificación (no necesaria).
 - Comparativas con años anteriores.
4. RELACIÓN DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN
 - Servicios implicados.
 - Comparativas con años anteriores.

IV. OTRAS ACTIVIDADES

5. BIOBANCO
Número de solicitudes presentadas

- Evaluación de proyectos.
- Solicitud de cesión de muestras.
Comparativas con años anteriores.

6. FORMACIÓN Y ASESORÍAS

- Cursos.
Formativas (sesiones / congresos).
- Asesorías.
Comunicaciones / Publicaciones.
- Iniciativas.

V. CONCLUSIONES (análisis de la actividad)

- **Objetivos** (Grado de consecución en relación a la memoria del año pasado).
- Puntos de mejora.

Fecha y Firmas (Presidente – Secretario)

CEI COLABORADORES

¹CEIC Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

²CEIC Hospital Universitari de Tarragona Joan XXIII.

³CEIC Regional de la Comunidad de Madrid (1995-2002).

⁴CEIC de Aragón.

⁵CEIC Complejo Hospitalario Universitario de Albacete.

⁶CEIC Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.

⁷CEIC Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.

⁸CEIC de Euskadi.

⁹CEIC del Principado de Asturias.

¹⁰CEIC Hospital Universitari Arnau de Vilanova de Lleida.



Formación para los miembros de los CEIC

María Rodríguez Velasco (coordinadora)¹, Pablo Ferrer Salvans², Jesús López-Torres Hidalgo³, César Loris Pablo⁴, Itziar de Pablo López de Abechucó⁵, Isabel Pérez de Laborda Hurtado de Saracho¹, Octavio Rivero Lezcano⁶, Emilia Romero de San Pío⁷, Montserrat Solanilla Puértolas⁸, Iciar Alfonso Farnós (coordinadora Grupos de Trabajo ANCEI)¹

NECESIDADES FORMATIVAS DE LOS MIEMBROS DE LOS COMITÉS ÉTICOS DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

INTRODUCCIÓN

Los nuevos retos en investigación biomédica y los constantes cambios legislativos requieren la continua actualización de los miembros de los comités. La normativa actual obliga al recambio periódico de las personas que forman parte de los CEIC, que a su vez exige la necesaria formación inicial y continuada de sus miembros.

Por otra parte, y relacionado con la formación, se requiere una estandarización de los criterios de evaluación utilizados por los diferentes comités, con objeto de garantizar un reconocimiento mutuo en la emisión de dictámenes. Para ello, es fundamental garantizar que los miembros de los comités reciban una formación suficiente y adecuada en los aspectos metodológicos, éticos y legales de la investigación biomédica.

REFERENCIAS NORMATIVAS

El Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos⁽¹⁾ define los Comités Éticos de Investigación Clínica (CEIC) como “*organismos independientes, constituidos por profesionales sanitarios y miembros no sanitarios, encargados de velar por la protección de los derechos, seguridad y bienestar de los sujetos que participen en proyectos de investigación clínica y de ofrecer garantía pública al respecto, mediante un dictamen sobre el protocolo del estudio, la idoneidad de los investigadores y la adecuación de las instalaciones, así como los métodos y los documentos que vayan a utilizarse para informar a los sujetos del ensayo con el fin de obtener su consentimiento informado*”.

La Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica⁽²⁾ (LIB) establece el marco regulador de la investigación biomédica en España. La LIB determina que el Comité de Ética de la Investigación (CEI) correspondiente al centro, debe evaluar cualquier proyecto de investigación sobre seres humanos o su material biológico (artículo 2). Actualmente, las funciones de los CEI han sido asumidas, en la mayoría de los centros, por los CEIC, tal como se preveía en la Disposición Transitoria tercera de la LIB.

La formación de los miembros de los CEIC es muy diversa, al igual que su experiencia y perfil profesional. De hecho, la norma exige que los CEIC deben estar “constituidos por al menos nueve miembros, de manera que se asegure la independencia de sus decisiones, así como su competencia y experiencia en relación con los aspectos metodológicos, éticos y legales de la investigación, la farmacología y la práctica clínica asistencial en medicina hospitalaria y extrahospitalaria. Entre los miembros del citado comité figurarán médicos, uno de los cuales será farmacólogo clínico, un farmacéutico de hospital y un diplomado universitario en enfermería. Al menos dos miembros deberán ser ajenos a las profesiones sanitarias, uno de los cuales deberá ser licenciado en derecho”. Esta exigencia de composición garantiza que la experiencia de los miembros de los CEIC abarque desde la práctica clínica asistencial (general y especializada), hasta la metodología de la investigación, garantizando, a su vez, la formación en farmacología, bioética y aspectos legislativos.

Tal y como indica la Guía para los Miembros de los Comités de Ética de Investigación⁽³⁾ los miembros del CEI deberían recibir una formación adecuada e independiente, relevante para su papel en el CEI, tanto al inicio como posteriormente de forma continuada. Además de la formación general de todos los miembros, los cursos de formación deberían estar adaptados a las necesidades de cada miembro individual y las específicas del CEI. La formación debería estar particularmente dirigida a una comprensión aceptable de:

- a) los principios éticos y su aplicación en investigación biomédica;
- b) los diseños y métodos de investigación; y
- c) los aspectos prácticos de la realización de la investigación.

El Real Decreto 223/2004 creó la figura del Centro Coordinador de Comités Éticos de Investigación con la función de desarrollar, entre otras, las siguientes actividades:

- Promover criterios de evaluación comunes en los CEI.
- Promover la formación de los miembros de los CEI.

MEDIOS DE FORMACIÓN

La Asociación Nacional de Comités de Ética de la Investigación (ANCEI) se constituyó en 2013 como asociación, de carácter voluntario, de ámbito nacional, sin ánimo de lucro y con personalidad jurídica propia que agrupa a personas que formen o hayan formado parte de cualquiera de los diferentes Comités de Ética de la Investigación, así como otras personas vinculadas a ellos con intereses comunes (socios colaboradores). Entre sus objetivos podemos destacar:

1. Organizar actividades formativas o de otro tipo [presenciales, semipresenciales o por otros medios tecnológicos –TIC– (Tecnologías de la información y de la comunicación)], y fomentar el intercambio de experiencias entre los miembros de los CEIC.
2. Organizar jornadas y/o cursos abiertos a la comunidad científica, que potencien el conocimiento de las actividades de los CEIC, o que permitan ampliar y difundir los conocimientos sobre ética de la investigación en biomedicina y materias afines.
3. Contribuir a mejorar la información y la formación sobre investigación biomédica, y las garantías éticas que deben existir para la realización de estudios en seres humanos.

Con objeto de dar cumplimiento a los objetivos de la Asociación, en la página web de ANCEI están disponibles diferentes guías operativas que abordan los aspectos metodológicos, éticos y legales de la investigación biomédica.

Es importante destacar que en algunos países se ha invertido en la formación y el soporte a los miembros de los comités a través de la elaboración de guías y protocolos por parte de algún organismo central, que otorgan la oportunidad de participar en procesos específicos de formación. En esta línea, es reseñable el papel adoptado por EURECNET, red que reúne asociaciones, redes o iniciativas similares de Comités de Ética de la Investigación (CEI) a nivel europeo. La red conecta CEI europeos con otros órganos relevantes en el campo de la investigación con seres humanos, como Consejos Nacionales de Ética y el sistema de revisión ética de la Comisión Europea. Esta red constituye la base de la infraestructura para *promover el conocimiento de los métodos específicos de trabajo de los CEI en toda Europa, mejorar el intercambio de conocimiento de CEI europeos, respaldar revisiones coherentes y opiniones, y para hacer frente a los nuevos retos y cuestiones éticas emergentes*. El objetivo central de EUREC como una Acción de Coordinación es fomentar la red ya existente de redes europeas de CEI.

En particular, la contribución de EURECNET se centra en cinco áreas distintas:

1. Fomentar la creación de una infraestructura sostenible para promover el intercambio y la cooperación entre CEI europeos y permitir la cooperación internacional.
2. Recopilar información de CEI en Europa para crear una base de intercambio mutuo.
3. Compilar y evaluar materiales de formación para miembros de CEI con objeto de mejorar la calidad de las evaluaciones.
4. Talleres de fortalecimiento de las capacidades para facilitar el desarrollo de redes nacionales de CEI.
5. Identificar cuestiones éticas emergentes con las que desarrollar soluciones comunes ante los desafíos que plantean las nuevas tecnologías y metodologías científicas.

A través de EURECNET se puede acceder a módulos de formación: *TRAINING AND RESOURCES IN RESEARCH ETHICS EVALUATIONFORMATO (TRREE)* con diferentes módulos sobre temas relacionados y previa inscripción en la plataforma.

Las necesidades de formación de los miembros de los CEIC para su actividad evaluadora, puede obtenerse mediante la realización de cursos de formación sobre temas monográficos, o mediante la asistencia a otras actividades similares que puedan organizar otros comités o instituciones y asociaciones en otros lugares. Pero como es lógico, esto requiere recursos económicos específicos.

Por otra parte, la formación impartida por los CEIC, a través de sesiones clínicas o charlas de formación, permiten divulgar el procedimiento de actuación y la finalidad de los comités, facilitando el acercamiento de los comités a los investigadores.

Como experiencia a recalcar, expuesta en la X Jornadas de Inspección Farmacéutica⁽⁴⁾, en 2013 la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), en colaboración con el Comité Técnico de Inspección (del que forman parte representantes de todas las Comunidades Autónomas) organizó el curso titulado: "Curso teórico-práctico de formación continuada de los inspectores de buena práctica clínica de España". Dicho curso se impartió desde el aula virtual *Blackboard Collaborate* (plataforma on-line) y en el se matricularon 110 alumnos. El curso se acreditó con 5 créditos por una Comisión de Formación Continuada, por lo que los alumnos tuvieron que participar en una prueba de evaluación final. Todos los alumnos examinados (93) aprobaron dicha evaluación, siendo lo más relevante la satisfacción manifestada por el alumnado, que otorgó una puntuación global de 4,25 sobre 5.

LA FORMACIÓN COMO MOTIVACIÓN PARA FORMAR PARTE DE UN CEI

Las necesidades de formación han sido manifestadas en diferentes publicaciones^(5,6) basadas en resultados de encuestas dirigidas a tal fin. En estas encuestas, por otra parte, se ha puesto de manifiesto la consideración de la formación como un incentivo para fomentar su participación en los CEI, de forma que asegurar esta formación puede constituir un aliciente para tal fin.

Actualmente, la actividad que desempeñan los miembros de los CEIC, en la mayoría de los Servicios de Salud está valorada en la carrera profesional. El borrador del nuevo Real Decreto de ensayos clínicos incluye esta consideración en el articulado, aspecto realmente gratificante. Para ello es necesario que esta formación esté acreditada por un organismo de formación continuada.

Asimismo, es importante resaltar que si un CEI presenta un Sistema de Gestión de Calidad certificado, debe incluir en sus procedimientos normalizados de trabajo (PNT) el plan de formación anual, dirigido al menos al personal de la secretaría del CEIC.

VALORACIÓN DE NECESIDADES FORMATIVAS ACTUALES

Con objeto de conocer las necesidades formativas e impulsar la docencia, desde el Grupo de Trabajo de **Formación** de ANCEI, se ha remitido una encuesta a los socios de dicha asociación para conocer sus preferencias tanto respecto a temas docentes como al formato de curso.

Descripción de la encuesta

Una vez consensuado el contenido con los miembros del grupo de trabajo, se preguntó sobre las siguientes preferencias:

1. Propuesta de temas:

- Metodología para la evaluación de diferentes diseños de investigación, aspectos éticos y legales.
- Investigación con muestras biológicas en los ensayos clínicos y otros proyectos de investigación.
- Actuación como Comité Ético de un Biobanco.
- Estudios observacionales, registros, etc.
- Papel de los CEI en el desarrollo de las Buenas prácticas científicas o de Investigación.
- Normas de Buena práctica clínica (CPMP/ICH/135/95).
- Seguimiento de estudios, publicación de resultados.
- PRP: Plasma Rico en Plaquetas. Aspectos éticos y legales de este nuevo compuesto considerado como fármaco por la AEMPS pero sin el listado de aplicaciones aprobado.
- Otros (para que los participantes en las encuestas puedan aportar más temas).

2. Preferencia respecto al formato docente:

- Cursos presenciales.
- Actividades formativas "on-line".
- Formato mixto: online y presencial: por ejemplo curso on-line con sesión final presencial con recapitulación del curso.

3. Disponibilidad para impartir la formación:

- Sí. (Para qué tema y Nombre y dirección de correo).
- No.
- No, pero sugiero algún miembro de mi CEIC que podría estar dispuesto (Nombre y dirección de correo).

A través de la secretaria de ANCEI, y también accesible mediante un enlace en la página web (www.ancei.es) se ha difundido la encuesta sobre formación a todos los miembros de la asociación.

Resultados

Se han recibido 16 encuestas cumplimentadas, de las que se exponen a continuación los resultados:

A. Temas ordenados por orden de preferencia:

- 1º Metodología para la evaluación de diferentes diseños de investigación, aspectos éticos y legales.
 - 2º Investigación con muestras biológicas en los ensayos clínicos y otros proyectos de investigación.
 - 3º Estudios observacionales, registros, etc.
 - 4º Actuación como Comité Ético de un Biobanco.
 - 5º Papel de los CEI en el desarrollo de las Buenas prácticas científicas o de Investigación.
 - 6º Normas de Buena práctica clínica (CPMP/ICH/135/95).
 - 7º Seguimiento de estudios, publicación de resultados.
 - 8º PRP: plasma rico en plaquetas. Aspectos éticos y legales de este nuevo compuesto considerado como fármaco por la AEMPS pero sin el listado de aplicaciones aprobado.
- En la figura 1 se expone el número de personas que han elegido cada tema como necesidad formativa.

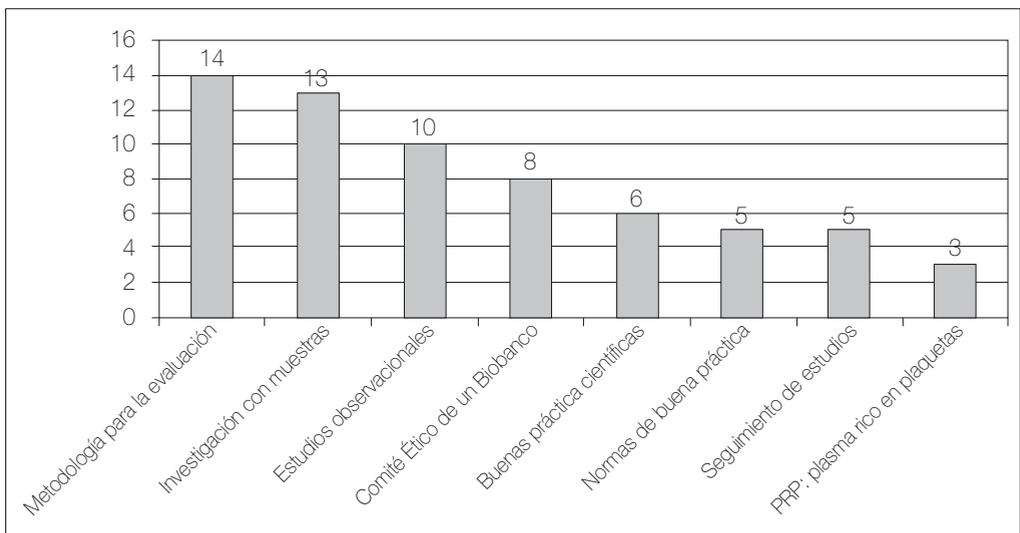


FIGURA 1.

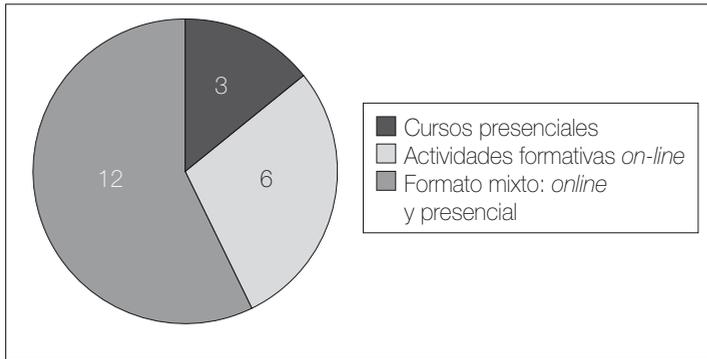


FIGURA 2.

Para la propuesta de “Otros temas”, se han sugerido los siguientes:

- Aspectos éticos y ensayos clínicos en poblaciones vulnerables; fiscalía de menores, discapacitados... (sugerido por 3 personas).
- Cambios legislativos sobre CEIs, CEICs.
- Protección datos de carácter personal en la investigación clínica.
- Hoja de información al paciente en casos especiales: subestudios genéticos, manejo de muestras biológicas....
- Aspectos éticos de nuevas tecnologías, BIG DATA, nanotecnología...
- Investigación a partir de Hª Clínica electrónica y bases de datos informatizadas.
- CEIC / CEI / CEAS.

B. En relación al formato preferido por los encuestados, el formato mixto ha sido el mayoritario, ya que combina curso *online* con curso presencial (Fig. 2).

C. Por último, y en referencia a la disponibilidad para impartir algún curso de formación, los resultados han sido:

- 4 personas disponibles para impartir el curso de Investigación con muestras biológicas.
- 4 personas disponibles para impartir el curso de *BPC*.
- 2 personas disponibles para impartir el curso *Metodología para la evaluación de diferentes diseños de investigación, aspectos éticos y legales*.
- 2 personas disponibles para impartir el curso *Estudios observacionales, registros, etc.* (una de ellas no es miembro de ANCEI pero es sugerido por uno de sus miembros).
- 2 personas disponibles para impartir el curso *EC en poblaciones especiales*.
- 1 persona disponible para impartir el curso de *Plasma Rico en Plaquetas*.
- 1 persona disponible para impartir el curso de *Actuación como comité externo de un biobanco*.
- 1 persona disponible para impartir el curso *Papel de los CEI en el desarrollo de las Buenas prácticas científicas o de Investigación*.
- 1 persona disponible para impartir el curso *Aspectos éticos de Nuevas tecnologías, BIG DATA, nanotecnología, etc.*

DISCUSIÓN

La formación continuada es una de las mayores demandas de los miembros de los CEIC, y gracias a este trabajo se ha profundizado en sus preferencias para poder impartir desde ANCEI, los cursos formativos más solicitados por ellos. Por tanto, iniciativas que impulsen acciones formativas siguiendo estas u otras de las propuestas que se plantean en este trabajo estarían plenamente justificadas.

Respecto a los temas a abordar llama la atención que se demande tanto formación en aspectos generales, de hecho *Metodología para la evaluación de diferentes diseños de investigación, aspectos éticos y legales* es uno de los temas más solicitados, como en aspectos introducidos por las novedades legislativas: investigación con muestras, BIG DATA, PRP, etc.

Tal y como se observa en las opciones cumplimentadas en las encuestas, se demanda cada vez más la formación no presencial. En este sentido, las nuevas tecnologías podrían facilitar la organización de cursos no presenciales o semi-presenciales.

Una opción para impartir formación es a través de herramientas vía web. Por ejemplo a través de EURECNET⁽⁷⁾ se puede acceder a módulos de formación como *TRAINING AND RESOURCES IN RESEARCH ETHICS EVALUATION (TREE)*⁽⁷⁾. En este sentido, han de valorarse las nuevas tecnologías disponibles a nuestro alcance hoy en día. Debido al hecho de disponer de un presupuesto limitado, como se ha comentado anteriormente, han de considerarse herramientas gratuitas accesibles para todos. Una de las más aceptadas y también utilizada por EURECNET es la plataforma moodle⁽⁸⁾. Moodle es un software diseñado para ayudar a los educadores a crear cursos en línea de alta calidad y entornos de aprendizaje virtuales. Tales sistemas de aprendizaje en línea son algunas veces llamados VLE (*Virtual Learning Environments*) o entornos virtuales de aprendizaje.

CONCLUSIONES

Los miembros de los CEI requieren formación continuada y adaptada, tanto a los nuevos retos en investigación biomédica como a cualquier novedad legislativa. A su vez, la normativa obliga al recambio periódico de miembros de los CEIC, que exige la necesaria formación inicial y continuada de sus miembros.

Finalmente, y con objeto de estandarizar los criterios de evaluación utilizados por los diferentes comités y garantizar así el reconocimiento mutuo en sus valoraciones, debe asegurarse que los miembros de los comités reciban una formación suficiente y adecuada en los aspectos metodológicos, éticos y legales de la investigación biomédica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Real Decreto 223/2004 de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos.
2. Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica
3. Guía para los Miembros de los Comités de Ética de Investigación. Fue aprobada por el Comité Director de la Bioética del Consejo de Europa el 3 de diciembre de 2010.
4. X Jornadas de Inspección Farmacéutica. Santiago de Compostela, 17 y 18 de octubre de 2013. Formación en Buena Práctica Clínica. Experiencia y futuro. Juan Fco. Tosca Flores.

5. Pol Morales, Félix Bosch, de la Fundación Dr. Esteve. Necesidades formativas de los miembros de Comités Éticos de Investigación Clínica. ICB digital. Nº 37. Diciembre de 2005.
6. Galende I, Bosch F, Baños JE. La formación de los miembros de los CEIC. Experiencia de dos seminarios realizados por la Fundación Dr. Esteve. ICB digital. Nº 07. Agosto 2002.
7. Eurecnet: <http://www.eurecnet.org/materials/index.html> TRREE: <http://elearning.treee.org/>
8. Moodle: <https://moodle.org/?lang=es>

CEIC COLABORADORES

- ¹CEIC de Euskadi.
- ²CEIC Hospital San Joan de Deu.
- ³CEIC Complejo Hospitalario Universitario de Albacete.
- ⁴CEIC de Aragón.
- ⁵CEIC Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.
- ⁶CEIC Complejo Hospitalario de León.
- ⁷CEIC del Principado de Asturias.
- ⁸CEIC Hospital Universitari Arnau de Vilanova de Lleida.