

X CONGRESO ANCEI

LOGROÑO, 16 - 17 de MAYO de 2024

10 años promoviendo la ética en la investigación



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.

© 2024 ANCEI y sus autores

Edita: ANCEI. Asociación inscrita en el Registro Nacional de Asociaciones: Grupo 1º/ Sección 1º/
Número Nacional: 600551

ISBN: 978-84-09-61113-3

X CONGRESO ANCEI

LOGROÑO, 16 - 17 de MAYO de 2024

10 años promoviendo la ética en la investigación

Presentación

Estimados compañeros:

Un año más, es para mí un honor introducir el libro que recoge las ponencias y comunicaciones presentadas en el X CONGRESO DE LA ASOCIACIÓN NACIONAL DE COMITÉS DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN – ANCEI, celebrado en Logroño los días 15-17 de mayo de 2024.

Tal y como refleja el lema del congreso, “10 años promoviendo la ética en la investigación”, se ha organizado con mucha ilusión la décima edición.

La conferencia inaugural se ha dirigido a abordar un tema de gran actualidad “Salud digital, ¿el futuro de la medicina? Perspectivas, promesas, riesgos, aspectos éticos y sociales”.

La ciudadanía tiene cada vez más un papel preponderante en la investigación, tanto en su evaluación ética como en la decisión sobre las líneas de investigación a desarrollar. Para ello, se ha organizado una mesa redonda con varias ponencias en este tema. Por otro lado, se ha destinado otra mesa al “Uso secundario de datos de salud y datos genéticos con fines de innovación e investigación. Implicación del nuevo marco regulatorio europeo”, tema de gran impacto en la investigación biomédica.

Algunas ponencias no han podido ser reflejadas en el presente libro. Por ello, como en ediciones anteriores, ANCEI publicará boletines monográficos con temas relacionados con dichas presentaciones.

Tras el éxito de pasadas ediciones, se han incluido tres talleres sobre las dificultades en la evaluación de proyectos de investigación con productos sanitarios, de estudios con inteligencia artificial y de investigación con personas con deterioro cognitivo/enfermedad mental.

Las cuestiones relacionadas con el uso de datos de carácter personal en investigación, la participación de los representantes de los pacientes en los CEI, la investigación con productos sanitarios, así como las experiencias de varios comités se han visto ampliamente reflejadas en las comunicaciones y posters recibidos.

Por último, quiero agradecer a la Junta Directiva de ANCEI el extraordinario esfuerzo realizado en la preparación de este congreso, dedicando una mención especial a la implicación clave del Comité de ética de la investigación con medicamentos de La Rioja, como comité anfitrión de este evento.

Estoy convencida de que la lectura detenida de los temas recogidos en este libro resultará de gran utilidad a los miembros de los Comités y a los investigadores, cuyas necesidades se han puesto en el centro de atención para diseñar los contenidos del Congreso.

Saludos cordiales

Iciar Alfonso Farnós

Presidenta de ANCEI

ORGANIZAN

- Asociación Nacional de Comités de Ética de la Investigación (ANCEI)
- Comité de Ética de la Investigación con medicamentos (CEIm) de La Rioja

COLABORAN

- Gobierno de La Rioja
- Fundación Rioja Salud-CIBIR
- Servicio Riojano de Salud (SERIS)

COMITÉ ORGANIZADOR

Iciar Alfonso Farnós
Marina Soro Domingo
María González Hinojos
Milagros Alonso Martínez
Rosa Conde Vicente
Pilar Nicolás Jiménez
Alexis Rodríguez Gallego
Olga Díaz de Rada Pardo
Patricia Fernández del Valle
Eduardo Mirpuri Merino
Lara García Álvarez

COMITÉ CIENTÍFICO

Olga Díaz de Rada Pardo (Presidenta)
Marina Soro Domingo
María González Hinojos
Rosa Conde Vicente
Patricia Fernández del Valle
María Concepción Martín Arribas
Eduardo Mirpuri Merino
Lara García Álvarez
Lucía Velasco Rocas

Programa

MIÉRCOLES 15 MAYO 2024

- 17:30-19:30** Sesión formativa precongreso para miembros de CEIm: actualización en el manejo de CTIS. *Aula 3, planta baja CIBIR*
Moderadora: Marina Soro Domingo. ANCEI.
Ponentes: Coloma Moreno Quiroga, Anuska Llano Montero y Marcela Manríquez Tapia. *Comité de Ética de la Investigación con medicamentos (CEIm) del Parc Taulí, Sabadell (Barcelona).*

JUEVES 16 MAYO 2024

- 09:00-09:30** Inauguración. *Salón de Actos, Hospital San Pedro.*
- 09:30-10:30** **CONFERENCIA INAUGURAL.** *Salón de Actos, Hospital San Pedro.*
Salud digital, ¿el futuro de la medicina? Perspectivas, promesas, riesgos, aspectos éticos y sociales.
Iñigo de Miguel Beriain. *Coordinador de la Red Cátedra de Derecho y Genoma Humano. Universidad del País Vasco (UPV/EHU), Vocal del comité de Bioética de España.*
- 10:30-11:00** **Café**
- 11:00-13:00** **MESA 1. Participación de la ciudadanía en el proceso de investigación biomédica.** *Salón de Actos, Hospital San Pedro.*
Moderadora: María González Hinjos. *Comité de Ética de la Investigación con medicamentos de Aragón.*
- **Participación de los pacientes en el proceso de investigación.**
Andoni Lorenzo Garmendia. *Presidente del Foro Español de Pacientes.*
 - **¿Qué papel desempeña un representante de los intereses de los pacientes en un Comité de ética de la investigación?**
José Evaristo Moliné Jorques. *Representante de los intereses de los pacientes, CEIm hospital Universitario La Paz de Madrid.*
 - **Gratuidad de la investigación: “¿Es lícita la compensación por la participación? ¿Debería admitirse la remuneración?**
Ricardo García Manrique. *Profesor de Filosofía del Derecho de la Universidad de Barcelona.*
- 13:00-14:30** **Comida**

14:30-16:30 REUNIÓN CON EL EXPERTO. TALLERES

1. TALLER: Principales problemas en la evaluación de proyectos de investigación con inteligencia artificial. Aula 1, planta baja CIBIR

Expertos:

- **Leonor Cerdá Alberich.** Grupo de Investigación Biomédica en Imagen. Instituto de investigación Sanitaria La Fe, Valencia.
- **Guillermo Lazcoz Moratinos.** Investigador jurídico Proyecto Impact-Genómica (CIBERER/ IIS-FJD). Vocal del CEI del IS Carlos III.
- **Margarita Martín López.** Departamento de Productos Sanitarios Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

Moderadores:

- **Milagros Alonso Martínez.** CEIm Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona.
- **Eduardo Mirpuri Merino.** CEIm de La Rioja.

2. TALLER: Investigación con productos sanitarios: app, estudios combinados (medicamentos y productos sanitarios)... Aula 2, planta baja CIBIR

Expertos:

- **María Concepción Rodríguez Mateos.** Departamento de Productos Sanitarios. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).
- **Xavier Canals-Riera.** Director de la Consultoría Tecno-med Ingenieros SL.

Moderadores:

- **Alexis Rodríguez Gallego.** CEIm Hospital Universitari Vall d'Hebron.
- **Lara García Álvarez.** CEIm de La Rioja.

3. TALLER: Investigación con personas con deterioro cognitivo/enfermedad mental. Aula 3, planta baja CIBIR

Expertos:

- **María Eugenia Marzo Sola.** Médico especialista en Neurología, Hospital General de La Rioja.
- **Itziar Alkorta Idiakez.** Profesora Titular de Derecho Civil, Universidad del País Vasco. (UPV/EHU).

Moderadores:

- **Rosa Conde Vicente.** ANCEI.
- **Patricia Fernández del Valle.** ANCEI.
- **Yolanda Zaldívar Ballogera.** Jurista CEIm de La Rioja.

16:30-18:30 DEBATE TALLERES. PUESTA EN COMÚN.

Salón de Actos, Hospital San Pedro.

19:45 Cata de vinos en el Espacio Lagares*. C. Ruavieja, 18. 26001. Logroño.

21:15 Cena en El Calado*. C. Ruavieja, 18, 26001 Logroño, La Rioja.

VIERNES 17 DE MAYO 2024

09:00-09:40 COMUNICACIÓN. *Salón de Actos, Hospital San Pedro.*
Moderadora: Olga Díaz de Rada Pardo. ANCEI.

COMUNICACIÓN ANCEI. *Salón de Actos, Hospital San Pedro.*
Resultado del grupo de trabajo sobre la armonización de las investigaciones con Productos Sanitarios

- **Concepción Rodríguez Mateos. AEMPS.**
- **Iciar Alfonso Farnós. ANCEI.**

09:40-11:15 COMUNICACIONES LIBRES
Moderadora: Olga Díaz de Rada Pardo. Comité de Ética de la Investigación con medicamentos de Navarra.

7ª Present.
3ª Discusión

- **Discapacidad y consentimiento para participar en investigación.** Menéndez Pérez, A. *UPV/EHU.*
- **Criterios éticos en el uso de modelos extensos de lenguaje para el análisis de historias clínicas.** Tellería Orriols, C. Sánchez Montejo, I. Montolio, M. *Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud.*
- **La transparencia de los ensayos clínicos con medicamentos en COVID-19 en España: comunicación de resultados.** García Méndez, E. Díaz Almirón, M. *CEIm del Hospital Universitario La Paz.*
- **Propuesta para fomentar la ética, la gobernanza, la integridad y conducta responsable en investigación con seres humanos.** Loris Pablo, C. Ventura Faci, T. González Hinjos, M. Tobajas Vinuesa, P. *Comité de Ética de la Investigación de la Comunidad Autónoma de Aragón (CEICA).*
- **Nuevos retos en la normalización en el proceso de evaluación de los CEI.** Gil Aldea, I. *Fundación Instituto Valenciano de Oncología. García Álvarez, L. Fundación Rioja Salud – CIBIR.*
- **Inclusión de individuos con discapacidad intelectual en estudios científicos. Revisión sistemática.** Pavia, D. Lozano, T. Ajo, R. Ajo, M. Martínez-Martínez, J.G. *Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante (ISABIAL).*
- **¿Qué herramientas de ayuda puede implantar un CEI para mejorar la calidad de la investigación?** Rodríguez Velasco, M. Hernández Gil, A. García, N. Alfonso Farnós, I. *CEIm de Euskadi.*

11:15-11:45 Café. Exposición de pósters

11:45-13:45 MESA 2. Uso secundario de datos de salud y datos genéticos con fines de innovación e investigación. Implicación del nuevo marco regulatorio europeo. *Salón de Actos, Hospital San Pedro.*

Moderadora: Pilar Nicolás Jiménez. Coordinadora de la Red Cátedra de Derecho y Genoma Humano. Universidad del País Vasco (UPV/EHU).

- **Visión de los investigadores**
David Torrents Arenales. Barcelona Super Computing Center.
Joaquín Dopazo Blázquez. Director de la Plataforma de Medicina Computacional de la Fundación Progreso y Salud.
- **Visión del Jurista**
Joaquín Cayón de las Cuevas. Director del Grupo de Investigación en Derecho Sanitario y Bioética del Instituto de Investigación Sanitaria "Marqués de Valdecilla".

13:45 CLAUSURA.

EXPOSICIÓN DE POSTERS

- P1. EHDEN y otras iniciativas federadas. Cómo promover proyectos de investigación con datos preservando seguridad y privacidad.** Tellería Orriols, C. Meléndez Cardiel, J. González Álvarez, B. *Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud.*
- P2. Mapa de principios éticos en investigación.** López Cuesta, M.C. *Hospital Universitario San Juan de Alicante.*
- P3. Ensayos Basket, Umbrella y Platform. Características y experiencia en el CEIm de Lleida.** Gómez-Arbonés, X. Hidalgo, L. Céspedes, P. Casas, C. Badía, N. Solé, E. *CEIm - Hospital Universitari Arnau de Vilanova.*
- P4. Comités de Ética, Confidencialidad, Reglamento General Protección de Datos/LOPD-GDD y Transparencia.** Torres, M. Año, E. *CEIm Institut d'Investigació Sanitària Pere Virgili.*

Contenido

CONFERENCIA INAUGURAL.

Salud digital, ¿el futuro de la medicina?_Perspectivas, promesas, riesgos, aspectos éticos y sociales 13

MESA REDONDA

¿Qué papel desempeña un representante de los intereses de los pacientes en un Comité de ética en la investigación? 21

TALLERES.

TALLER 1. Principales problemas en la evaluación de proyectos de investigación con inteligencia artificial: mapa jurídico general 33

TALLER 2. Investigación con productos sanitarios 50

TALLER 3. Investigación con personas con deterioro cognitivo y enfermedad mental..... 74

COMUNICACIÓN ANCEI

Grupo de Trabajo de los CEIm con la AEMPS sobre las investigaciones clínicas con productos sanitarios..... 88

COMUNICACIONES LIBRES

Discapacidad y consentimiento para participar en investigación 95

EHDEN y otras iniciativas federadas. Cómo promover de proyectos de investigación con datos preservando seguridad y privacidad..... 104

Criterios éticos en el uso de modelos extensos de lenguaje para el análisis de historias clínicas	110
La transparencia de los ensayos clínicos con medicamentos en COVID-19 en España: comunicación de resultados.....	116
Propuesta para fomentar la ética, la gobernanza, la conducta responsable y la integridad en la investigación con seres humanos	126
Mapa de principios éticos en investigación	136
Ensayos Basket, Umbrella y Platform. Características y experiencia en el Ceim de Lleida.....	150
Nuevos retos en la normalización en el proceso de evaluación de los CEI.....	165
Inclusión de individuos con discapacidad intelectual en estudios científicos. Revisión sistemática	169
¿Qué herramientas de ayuda puede implantar un CEI para mejorar la calidad de la investigación?.....	179
Comités de Ética, Confidencialidad, Reglamento General Protección de Datos/LOPD-GDD y Transparencia.	191

X CONGRESO ANCEI

LOGROÑO, 16 - 17 de MAYO de 2024

10 años promoviendo la ética en la investigación

CONFERENCIA INAUGURAL

Salud digital, ¿el futuro de la medicina? Perspectivas, promesas, riesgos, aspectos éticos y sociales.....13



Salud digital, ¿el futuro de la medicina?

Perspectivas, promesas, riesgos, aspectos éticos y sociales

Iñigo de Miguel Beriain

Ikerbasque Research Professor. Investigador UPV/EHU

1.- Introducción

La introducción de diferentes tipos de dispositivos y sistemas digitales en el contexto biosanitario está cambiando nuestra forma de concebirlo. Las apps, por ejemplo, permiten realizar un seguimiento regular de la evolución de un paciente. La inteligencia artificial (IA), por su parte, conoce usos de particular relevancia en el contexto biomédico:

1. Diagnóstico médico: Los algoritmos de IA pueden analizar grandes cantidades de datos médicos, como imágenes de resonancia magnética, tomografías computarizadas, resultados de pruebas de laboratorio y síntomas del paciente para ayudar a los médicos a realizar diagnósticos más precisos y rápidos.
2. Medicina personalizada: La IA puede analizar el perfil genético de un paciente, así como otros datos médicos, para desarrollar tratamientos personalizados y adaptados a las necesidades individuales de cada persona.

3. Predicción de enfermedades: Los sistemas de IA pueden analizar datos de pacientes para predecir la probabilidad de que desarrollen ciertas enfermedades en el futuro, lo que permite a los médicos intervenir de manera preventiva y brindar un tratamiento temprano.

4. Optimización de tratamientos: La IA puede analizar grandes cantidades de datos clínicos para identificar patrones y tendencias en la efectividad de ciertos tratamientos, lo que ayuda a los médicos a tomar decisiones más informadas sobre qué tratamiento es el más adecuado para cada paciente.

5. Robótica quirúrgica: Los sistemas de IA se utilizan en la robótica quirúrgica para realizar procedimientos complejos con mayor precisión y menor riesgo de error. Esto puede llevar a tiempos de recuperación más cortos y resultados más exitosos para los pacientes.

6. Monitorización de pacientes: Los dispositivos médicos conectados a la IA pueden monitorear constantemente a los pacientes, recopilando datos en tiempo real sobre su estado de salud y alertando a los médicos sobre cualquier cambio significativo que pueda requerir intervención.

7. Descubrimiento de nuevos fármacos o de nuevos usos para otro que ya existen. El mejor ejemplo es AlphaFold, un sistema de IA desarrollado por DeepMind que predice la estructura 3D de una proteína a partir de su secuencia de aminoácidos.

Estos son solo algunos ejemplos de cómo los sistemas digitales están siendo utilizados en el ámbito biomédico. No obstante, también hay graves problemas que pueden surgir como consecuencia de la aplicación de IA y otras herramientas digitales en este sector. Entre ellos, citaremos:

- Datos. Privacidad y autodeterminación (cuestiones de autonomía)
- Cuestiones relacionadas con la forma de entender la ciencia
- Selección del tratamiento

- Diagnóstico
- Aplicaciones como sistemas de vigilancia

A continuación, desarrollaremos cada uno de ellos.

2.- Datos. Privacidad y autodeterminación (cuestiones de autonomía)

Una de las cuestiones básicas a tener presente en los desarrollos de las nuevas tecnologías es que para su adecuado funcionamiento será necesario recurrir a un procesamiento de datos personales que será masivo en la etapa de desarrollo de los sistemas de IA. Esto crea conflictos complejos entre el derecho a la autodeterminación informativa de los interesados y la necesidad de utilizar los datos para una cuestión de interés público, en cuanto que el uso de estas herramientas puede mejorar sustancialmente el funcionamiento de la biomedicina.

Como es de sobra conocido, la investigación biomédica ha considerado tradicionalmente que el interés de un particular ha de primar sobre el interés de la sociedad en su conjunto. Así lo manifiesta tanto el Principio 8 de la Declaración de Helsinki (AMM) como el artículo 2 del Convenio de Oviedo de investigación biomédica. Sin embargo, es posible que esta postura se vea afectada por nuevas regulaciones, como el Reglamento Europeo de Datos Sanitarios, que no sólo permite, sino que obliga a quienes posean bases de datos a permitir el acceso a los que deseen utilizarlas para fines relacionados con la investigación (de interés público). La implementación de las garantías adecuadas será seguramente la pieza esencial a la hora de determinar el resultado final de este debate.

3.- Cuestiones relacionadas con la forma de entender la ciencia

Durante siglos, la ciencia ha desarrollado un papel fundamental en el florecimiento de la civilización humana, gracias a su capacidad de dotarnos de una explicación acerca de cómo funciona el mundo y de anticipar acertadamente las consecuencias de un curso causal determinado. Explicación cabal y prognosis eficiente son, en suma, las dos palabras clave que caracterizan los principales activos de la ciencia. Tradicionalmente, y en especial desde que el Círculo de Viena analizara en profundidad esta cuestión, la explicación y la predicción científica se han

considerado como dos caras de la misma moneda: si se tiene una explicación científica genuina de un fenómeno, entonces habría sido posible predecirlo, y si puede predecirse científicamente un fenómeno, entonces es posible explicarlo. Es lo que se denomina la “Symmetry Thesis”, defendida inicialmente por Carl G. Hempel y Paul Oppenheim.

De acuerdo con dicha tesis, explicación y predicción tienen la misma estructura lógica. El mismo argumento que nos sirve para explicar el fenómeno una vez que sabemos que éste se ha producido nos habría permitido predecirlo antes de que se produjera. La diferencia entre explicar y predecir es únicamente pragmática, se reduce al momento en que se formula el argumento: si se formula antes de conocer el fenómeno, predecimos, si se formula después, explicamos.

Los algoritmos predictivos no siguen de ninguna forma este patrón. Su creación parte de la inferencia de correlaciones entre diferentes variables sobre la base de un análisis estadístico automatizado de enormes bases de datos. Los algoritmos nunca buscan causalidades, sino sólo correlaciones. De ahí, por supuesto, que no expliquen, sino sólo anticipen. Pero algunos predicen con una exactitud que desafía a lo que ha podido lograr la ciencia hasta este momento.

La cuestión fundamental que plantea este escenario es que, tal vez, estemos ya en un momento histórico en el que podemos prescindir de las teorías científicas para guiar nuestras acciones futuras. Y es que, si tenemos un mecanismo que ya es capaz de predecir, ¿para qué necesitaremos construir farragosos modelos teóricos que difícilmente lograrán la misma precisión? Nuestra predicción es que llegará un momento en que la fuerza de la AI acabe por desplazar a la teorización científica en muchos campos, al menos en lo que se refiere a su función predictiva. Probablemente, el momento de inflexión se produzca el día en que tengamos que decidir qué curso de acción seguir cuando ambas estrategias –la de la teorización científica y la que representan los sistemas de prognosis que emplean inteligencia artificial- planteen soluciones inconciliables. Si en ese momento nos decantamos por la opción que recomienda la AI, esto es, la opción anti-teórica, habremos dado un paso difícil de revertir. Porque en ese momento certificaremos nuestra preferencia por la verosimilitud de la predicción estadística antes que por las explicaciones

aproximadamente verdaderas proporcionadas por las teorías y las hipótesis científicas.

4. Diagnóstico

Los sistemas de IA pueden jugar un papel fundamental en el apoyo al diagnóstico. En algunos casos, ya se empiezan de hecho a utilizar como una forma de contrastar una conclusión formulada por un profesional sanitario, que sólo se da por definitiva si humano y sistema coinciden, como en medicina de patrones.

No obstante, queda mucho por explorar a la hora de identificar cómo afecta esta interacción al funcionamiento de la medicina y a la relación entre profesionales y pacientes. Sabemos que no es lo mismo que un humano tenga acceso al resultado proporcionado por el sistema antes o después de formular su propio juicio diagnóstico. Más aún, empezamos a sospechar que la interacción con los sistemas puede afectar al propio comportamiento de los humanos, que pueden acabar interiorizando algunos de los sesgos que provienen de la herramienta.

A esto hay que añadir que puede haber usos de la IA que no serán fácilmente conciliables con la práctica de la medicina desde un punto de vista ético. Imaginemos el caso del algoritmo de Stanford que calculaba la probabilidad de que un paciente siguiera vivo un año después de su ingreso hospitalario. O de los que calculan las probabilidades de que un paciente experimente un ataque al corazón en un plazo de tiempo relativamente corto, en torno a un año. ¿Debemos compartir esta información con los pacientes o esto supondría causarles un perjuicio? ¿Hemos de pensar en medidas alternativas, como incluir apps de seguimiento?

5. Tratamiento

El uso de sistemas de IA para la determinación del tratamiento puede crear conflictos en algunos casos, si es que hay contradicción entre lo que dictaminaría un profesional sanitario y lo que recomienda el sistema. Tengamos presente que, a diferencia del diagnóstico, que juzga desde unas evidencias, aquí se trata de realizar prognosis, lo que es más complicado. En caso de que el profesional desee recomendar el tratamiento que considera más adecuado en contra de la sugerencia del sistema, es posible que tenga que justificarlo adecuadamente. También cabe que

halle obstáculos en su organización si su decisión implica un mayor coste. O que las aseguradoras introduzcan condiciones o limitaciones en las coberturas. Todo esto planteará problemas en la práctica de la medicina. Más aún, va a ser necesario aprender cómo minimizar los riesgos de que las decisiones se acaben automatizando a través de procesos de “medicina defensiva” fáciles de intuir.

6. Uso de aplicaciones móviles para monitorizar el comportamiento de los pacientes:

Por fin, hay que tener presente el papel de las aplicaciones móviles o apps. En la era digital actual, las aplicaciones móviles han transformado la forma en que los pacientes gestionan su salud y cómo los profesionales de la salud pueden monitorear y mejorar el comportamiento de los pacientes. Las aplicaciones de salud y bienestar están ganando popularidad rápidamente, brindando a los usuarios la capacidad de realizar un seguimiento de su actividad física, dieta, sueño y otros aspectos importantes de su bienestar en tiempo real. Estas aplicaciones ofrecen a los pacientes una herramienta poderosa para asumir un papel más activo en el manejo de su salud y bienestar.

No obstante, conviene recordar que muchos de los datos recogidos por estas aplicaciones no se consideran de categorías especiales (datos de salud). Es probable que debamos reconsiderar su naturaleza si se emplean para fines relacionados con diagnóstico, tratamiento o toma de decisiones sobre temas relacionados con nuestra salud, como los seguros sanitarios.

Otro beneficio importante de las aplicaciones móviles es que sirven para monitorizar el comportamiento de los pacientes. Al rastrear de manera constante la actividad física, los hábitos alimenticios, los patrones de sueño y otros aspectos de la salud de un individuo, las aplicaciones pueden proporcionar información detallada sobre el progreso del paciente y detectar posibles problemas de salud antes de que se conviertan en un problema grave. Esta capacidad de monitoreo continuo puede ser especialmente útil para pacientes con condiciones crónicas que requieren una atención constante. En el campo de la salud mental, las aplicaciones móviles también han demostrado ser una herramienta eficaz para el monitoreo y el tratamiento de trastornos como la ansiedad y la depresión. Las aplicaciones de salud mental pueden

ayudar a los pacientes a realizar un seguimiento de su estado de ánimo, identificar desencadenantes de estrés, practicar técnicas de relajación y acceder a recursos de apoyo en momentos de crisis. Estas aplicaciones pueden ser especialmente útiles para pacientes que no tienen acceso fácil a servicios de salud mental tradicionales.

No obstante, también pueden convertirse en herramientas de control excesivo por parte del profesional sanitario. Es necesario equilibrar su uso para que no comprometan cuestiones esenciales en la práctica de la biomedicina. Una preocupación añadida es la privacidad y seguridad de los datos de salud de los pacientes. Dado que las aplicaciones móviles recopilan una gran cantidad de información personal y médica, es fundamental garantizar que esta información esté protegida de manera segura y se utilice de manera ética. Además, la precisión y la confiabilidad de los datos recopilados por las aplicaciones móviles también son aspectos críticos a considerar. Aunque muchas aplicaciones están diseñadas para ser precisas y confiables, es importante recordar que la tecnología no es infalible y que los datos pueden no siempre reflejar con precisión la realidad. Y dado que muchas apps no utilizan datos de salud, a menudo no se consideran dispositivos de uso sanitario, por lo que ni siquiera cuentan con la validación de estos de estos sistemas.

Por lo tanto, es importante que los pacientes y los profesionales de la salud utilicen los datos recopilados por las aplicaciones móviles como una herramienta complementaria en lugar de depender exclusivamente de ellos para tomar decisiones médicas importantes.

X CONGRESO ANCEI

LOGROÑO, 16 - 17 de MAYO de 2024

10 años promoviendo la ética en la investigación

MESA REDONDA

¿Qué papel desempeña un representante de los intereses de los pacientes en un Comité de Ética en la investigación? 21



¿Qué papel desempeña un representante de los intereses de los pacientes en un Comité de Ética en la investigación?

José Evaristo Moliné Jorques

Soy desde hace ya unos años miembro lego del CEIm del Hospital Universitario La Paz de Madrid.

Agradezco mucho a ANCEI su invitación para hablarles de mi experiencia en cuanto al papel que desempeña el representante de los pacientes en el Comité. Me da la oportunidad de disertar acerca de un tema y una experiencia que desde el primer día me atrapó y me resulta apasionante.

Me gustaría empezar acotando lo que es mi cometido en el CEIm. Consiste en dar mi opinión acerca de un documento que acompaña a cada uno de los Ensayos que va a evaluar el Comité. Se llama **Hoja de Información al Paciente y Consentimiento Informado**, y es de esa Hoja de lo que a continuación voy a hablar.

Conversar acerca del CEIm es hablar de los médicos y otros profesionales que lo componen. En el caso del hospital La Paz, el Comité lo integran veintiséis personas.

Los médicos miembros del Comité realizan una labor encomiable, a la que dedican desinteresadamente tiempo que roban al descanso; la suya es una dedicación altruista por la que reciben unas modestas dietas, no es una función retribuida, quizás porque no tiene precio, y es una actividad no siempre del todo reconocida, se oye decir de vez en cuando que los CEIm retrasan y poco menos que entorpecen la investigación.

Nada más lejos de la realidad. La investigación que involucra a seres humanos exige

un examen escrupuloso a la luz de los requerimientos de la **Ética**.

Para entrar en detalles acerca del papel que desempeño he de empezar por la regulación legal de los Ensayos clínicos y de los CEIm en España. Una incursión en el ámbito jurídico en el que por formación me siento cómodo.

El **Real Decreto 1090/2015** de 4 de diciembre, regula los Ensayos clínicos con medicamentos, y los Comités de Ética en esas investigaciones.

El Decreto tiene 54 artículos, siete disposiciones adicionales y tres transitorias, una disposición derogatoria, cuatro finales y un anexo.

La aplicación *Word* de *Microsoft* me ha hecho el favor de contar las palabras y me dice que son 23.684.

El artículo 15 del Real Decreto, en el primer párrafo de su apartado 1, dice, textualmente: “El CEIm estará constituido por un mínimo de 10 miembros” y añade: “al menos uno de los cuales será un **miembro lego**, ajeno a la investigación biomédica o a la asistencia clínica, que representará los intereses de los pacientes”.

Esta es la única referencia directa al representante de los pacientes: 27 palabras en un mar de más de veintitrés mil. O, lo que es lo mismo, el 0,001%. Y como se ve se define al representante de los pacientes en negativo, por lo que no es, se dice que es alguien “ajeno” a la investigación y a la asistencia clínica.

Y no se dice nada más, 27 palabras. Pero en realidad sí hay algo más, se dice que el representante es **lego**, término que según el *Diccionario María Moliner* se aplica, en segunda acepción, “al que no entiende de determinada materia”, y añade como sinónimos: ignorante y profano.

Si a la ignorancia del lego le añadimos las 27 palabras, mi presentación debería ser muy breve...

Lo que esas 27 palabras nos dicen es el valor que oficialmente se reconoce a la persona del representante de los pacientes.

Observemos que, entre las dos palabras, representante y pacientes, la norma incrusta

la palabra “intereses” con lo que en puridad el representante lo es “de los intereses de los pacientes”, lo que me llevó al iniciarme en mi papel de representante a tratar de determinar qué intereses son esos.

La letra b) del apartado 1 del artículo tres del Real Decreto afirma que “... los derechos, la seguridad, la dignidad y el bienestar de los sujetos prevalecen sobre cualquier otro interés”.

Luego, cuatro términos: los Derechos, la Seguridad, la Dignidad y el Bienestar, se inscriben en el catálogo de intereses de los pacientes.

Estos términos y su primacía los tomó nuestra regulación del artículo 3 del **Reglamento europeo 536/2014** de 16 de abril, sobre ensayos clínicos con medicamentos de uso humano, del que emana nuestro Real Decreto, que es del año siguiente, 2015.

Ya por delante del articulado, en el primer Considerando del Reglamento europeo, a modo de frontispicio de sus 99 artículos y 7 anexos, se proclaman los intereses de los sujetos del ensayo y su primacía sobre cualquier otro interés. Máxima relevancia que la norma europea atribuye a los intereses de los pacientes.

Buceando en la Declaración de Helsinki del año 1964, precedente del Reglamento europeo, di con un precepto para mí desconocido hasta entonces, que establece que el bienestar del paciente, uno de sus intereses esenciales, está “**por encima del interés de la sociedad y de la ciencia**”. Tuve que repetírmelo entonces y voy a repetirlo ahora consciente de la enormidad de esa afirmación: “por encima del interés de la sociedad y de la ciencia”.

Tal es la importancia extraordinaria de los intereses de los pacientes y podría pensarse que así de enorme es la responsabilidad que recae en sus representantes, los representantes de esos intereses.

Para mí esas palabras han sido inspiración y guía. Lógicamente no puedo ignorar la entidad de los intereses en juego en un Ensayo clínico, y cuando he de poner algún tipo de objeción tengo muy presente que una mera petición de aclaraciones puede dar lugar a retraso en una investigación siempre extraordinariamente importante y

costosa. Pero es en esos momentos cuando recuerdo que *el interés del paciente está por encima de los intereses de la sociedad y de la ciencia.*

A esos intereses han de atender los médicos investigadores, pero no sólo ellos, si no también los redactores de las Hojas de Información al Paciente y Consentimiento Informado, y en primerísimo lugar, claro está, los laboratorios que promueven la investigación, y la pléyade de instituciones, empresas, socios y colaboradores que orbitan alrededor de una industria tan importante y poderosa.

Y enfrente estamos, si se me permite la *'boutade'*, personas como yo que representamos esos mismos intereses que la industria debe respetar.

Y ocurre que ese otro lado, el de la industria, está muy concurrido, mucha gente, muy preparada, con toda la profesionalidad y los recursos que quepa imaginar, mientras que yo soy lego y además amateur... ¡no puede negarse que esto está muy desequilibrado!

Bien, ¿qué características ha de reunir el representante de los pacientes?

En mi hospital existe un protocolo para designar al representante de los pacientes que pone finalmente la decisión en manos de los miembros del propio Comité.

Personalmente opino que el representante ha de ser alguien muy parecido al paciente, a los pacientes a los que representa; y creo que es bueno que él mismo sea paciente y que lo sea del hospital de cuyo CEIm sea miembro.

Pero lo único que me parece imprescindible es que tenga criterio. Sin embargo, considero también conveniente que tenga formación universitaria, pues los médicos del Comité la tienen, y en ocasiones el representante se verá en la necesidad de contradecir al médico, y no estar en cuanto a formación a su nivel puede intimidarle o cuando menos desanimarle.

Es también necesario que el representante tenga conocimientos acerca de los principios y fundamentos de la **Ética** y los renueve y actualice mientras ejerza como representante de los pacientes en el Comité.

Algo que me sorprendió cuando me inicié en esta tarea fue la **ausencia de un Manual**, siquiera de unas instrucciones que habiliten y sean una guía para ejercer como representante de los pacientes.

Acabé dándome cuenta de que el manual y las instrucciones se las hace uno mismo conforme adquiere experiencia en la evaluación de las Hojas de Información al Paciente.

¿Y qué es lo que hace este representante sin manual...?

Para explicarlo debo antes contar que a la mesa del Comité llegan dos tipos de estudios, los que son propiamente Ensayos con medicamentos, en su casi totalidad de procedencia internacional, y los Proyectos de Investigación, en su mayoría promovidos por médicos del hospital. La Paz es hospital universitario, no hay genuina universidad sin investigación y los médicos de nuestro hospital investigan y presentan sus Proyectos de Investigación al Comité.

El objetivo del examen por parte del CEIm es asegurarse de que Ensayos y Proyectos de Investigación no presentan conflictos éticos.

La información que de todo Ensayo y de muchos Proyectos de Investigación se nos facilita a quienes vamos a evaluarlos consiste en dos documentos: el

Protocolo, que es un resumen de la investigación, y una o varias **Hojas de Información al Paciente** y Consentimiento Informado.

Yo preparo mi evaluación limitándome, como subrayé al empezar mi exposición, a las Hojas de Información al Paciente que son, por así decirlo, mi “hábitat” natural. Nunca leo el Protocolo, aunque lo recibo y no lo hago porque no soy el destinatario, destinatarios son los médicos, y porque leerlo me colocaría en una posición distinta a la del paciente, una posición con mayor información que desvirtuaría la opinión que voy a dar sobre la Hoja, que es mi exclusivo ámbito de actuación, terreno acotado del que nunca me salgo. Al paciente no se le facilita el Protocolo, luego yo no lo leo.

Por lo general la documentación de los Ensayos, y me refiero a las Hojas de Información al Paciente, viene bien, incluso muy bien, los problemas que pueden

presentar a la hora de evaluarlas tienen que ver generalmente con la complejidad del Ensayo o a veces con la traducción, y casi siempre con su extensión.

Hay diferencias entre unas Hojas y otras según su procedencia. Muchos de los Ensayos tienen su origen en los Estados Unidos y éstos suelen presentar Hojas cuya extensión desanima a los propios evaluadores y nos hace pensar que el paciente no las va a leer, y eso es un serio inconveniente. Pero ocurre que la Hoja es un contrato y en América lo que no está en el contrato no existe. De ahí la extensión y el detalle de las Hojas de procedencia norteamericana.

Los evaluadores recibimos y elaboramos nuestras evaluaciones individualmente, en nuestros domicilios. El Comité celebra sus reuniones cada quince días y es entonces cuando los médicos, tres evaluadores cuando se trata de un Ensayo, no uno ni dos, si no tres, exponen sus conclusiones ante todos los miembros del Comité, conclusiones que suelen dar lugar a debate, intenso a veces e incluso acalorado y siempre interesante.

Luego llega mi turno, yo hablo el último.

Mi evaluación, que habré adelantado por escrito, toma en consideración 3 cuestiones principales:

Primera, **la información**. Diré al respecto si es o no **completa**. En realidad, no podré afirmar si lo es o no, sólo podré aventurar si me parece completa o no me lo parece; para llegar a una conclusión he de escuchar a los evaluadores, sólo entonces podré concluir si han hecho menciones que me parecen relevantes para el paciente que no estaban en la Hoja (pero sí en el Protocolo, que ni el paciente ni yo leemos).

Segunda, **la exposición**. Lo más importante, diré ahí si es **clara y comprensible** o si requiere aclaraciones.

Tercera, **la redacción**. De vez en cuando se presentan Proyectos de Investigación, más raramente Ensayos, con errores de todo tipo, que no son admisibles pues suponen una falta de consideración al paciente destinatario del texto y a la propia dignidad del Comité que ha de evaluarlo.

Puede parecer que examinando la Hoja de Información al Paciente en mi casa y dando respuesta a esas tres cuestiones, información, exposición y redacción, mi evaluación ha concluido, es sólida y sólo puede ser correcta. Pero es sólo apariencia, falta algo más: antes de aventurar una conclusión es necesario, es indispensable, escuchar a los demás evaluadores, los médicos, y eso es lo que acontece en las reuniones del Comité.

Cuento algo que me ha ocurrido más de una vez. El Comité examina las evaluaciones de un determinado estudio. En mi opinión la Hoja es correcta, parece completa, lo que dice se entiende y está aceptablemente escrita; mi evaluación es positiva y espero mi turno para decirlo así. Pero entonces uno de los evaluadores dice que el estudio está mal, adolece de un sinfín de defectos, el planteamiento es un desastre y, en definitiva, el estudio propuesto no puede aprobarse; y resulta que esa opinión coincide básicamente con la de los demás evaluadores. Me quedo atónito. Cuando digo que a mí me ha parecido bien quienes se quedan atónitos son ellos.

¿Qué ha ocurrido? Pues o no he entendido nada o más probablemente la Hoja de Información al Paciente no transmitía la realidad expresada en el Protocolo. He de tener siempre presente que no basta con que la Hoja se entienda, he de asegurarme de que lo que dice se corresponde con lo que expone el Protocolo, y para eso necesito oír a los evaluadores, pues como he dicho yo no leo el Protocolo.

Voy a repasar ahora la Hoja, centrándome en los aspectos e informaciones que más me interesan.

La Hoja de Información al Paciente es un documento escrito. Creo que más temprano que tarde vendrá acompañada de algún elemento audiovisual pues la información se presta a ello y facilitaría la comprensión del paciente.

Lo primero a lo que hacer referencia es al **lenguaje**. Los médicos, como los juristas, han desarrollado desde el medioevo un lenguaje propio, lleno de palabras y expresiones incomprensibles para el profano. Lo llamo “lenguaje defensivo”, si no me entienden no se entrometen. Por otra parte, hay una obsesión por las siglas que muchas veces lo son de las palabras en inglés. Bien, pues no siempre se acuerdan los redactores de la Hoja de explicar palabras, expresiones y siglas. Han de hacerlo.

Me gusta que, al empezar el relato, la Hoja me cuente acerca de la enfermedad, para continuar exponiendo lo que vengo llamando el **estado del arte**, es decir, en qué punto se encuentra la investigación para progresar en la búsqueda de soluciones, de tratamientos eficaces y seguros.

Se me dice en ocasiones, con razón, que el paciente al que va dirigida la Hoja ya conoce los pormenores de su enfermedad e incluso del tratamiento que recibe, lo cual suele ser cierto, pero también lo es que la propia Hoja invita a que el paciente consulte con familiares y amigos antes de decidirse a participar en el Ensayo, y esas personas no tienen por qué conocer los particulares del padecimiento que afecta al enfermo.

A continuación, quiero conocer lo que se da en llamar **criterios de inclusión**. El paciente está muy interesado en saber por qué le invitan a él, precisamente a él, a participar en el ensayo. La Hoja no siempre lo cuenta de una sola vez, ni en un único lugar, sino que irá dando detalles a lo largo de la exposición, obligando a este representante a una labor casi detectivesca.

Para continuar, quiero que me hablen del fármaco. Es un medicamento experimental y a él se refiere la Hoja de manera alfanumérica, unos números y unas letras. Todavía no tiene nombre.

El fármaco es el elemento central en la investigación con medicamentos, es el camino a la curación o al tratamiento que pueda convertirse en habitual, pero es también una sustancia que puede producir efectos inesperados, incluso indeseables. Existe una gran incertidumbre respecto del medicamento, despejarla es el motivo, la razón misma del ensayo, y todo gira en torno a dos cuestiones: su eficacia y su seguridad.

Tiene que hablarse del fármaco y la Hoja ha de hacerlo de manera comprensible. Y llama la atención, siendo la pieza clave, la poca información que algunas Hojas proporcionan del medicamento.

Interesa saber qué es, ¿es una sustancia natural o un producto de laboratorio?

¿es un anticuerpo? ¿una proteína? ¿ambas cosas? Y, claro, es indispensable que se le cuente brevemente al paciente qué es un anticuerpo y qué es una proteína.

En definitiva, la pregunta es **qué se espera** que haga el fármaco y **por qué se espera** que haga lo que de él se espera que haga.

La siguiente pregunta es el **objetivo**, cuál es el propósito del Ensayo. Probar la eficacia y la seguridad del fármaco es casi siempre la respuesta, pero no pocas veces el objetivo principal va acompañado de objetivos secundarios también importantes.

Luego entramos en el **diseño**. El paciente quiere sentirse acompañado, saber cuántas personas que se encuentran en su misma situación participarán en el estudio, y cuántos hospitales, y de qué países; no es una información irrelevante para él, al contrario. Y algo muy importante: cuánto durará el ensayo, cuánto tiempo permanecerá en el estudio. Ni siquiera ha empezado y ya quiere verle el final.

Los ensayos clínicos tienen habitualmente una base comparativa. Unos pacientes recibirán el fármaco del estudio mientras a otros se les administrará un placebo. Generalmente es así y así ha de ser. La posibilidad de no recibir el principio activo cuando finalmente, venciendo sus temores, ha decidido embarcarse en el experimento es algo que el paciente debe asumir y no se me antoja fácil.

El número y la periodicidad de las visitas es otro aspecto importante del diseño. Quiero saber cada cuánto tiempo me verá el médico y podré contarle cómo me encuentro.

Las actividades durante las visitas son parte de lo que conocemos como **procedimientos**. Responden a una de las preguntas cruciales que se hace el paciente: **qué me van a hacer**.

Este aspecto del ensayo, los procedimientos, es el que más problemas me plantea cuando evalúo una Hoja de Información al Paciente. La multiplicidad de actividades, pruebas, plazos, dosis, grupos a los que son asignados los participantes para recibir tratamientos dispares, etc. puede hacer dificultoso seguir el hilo de la explicación que propone la Hoja sin perderse. Hay que explicar bien los procedimientos y leyéndolos me doy cuenta de que no siempre es fácil, pero es indispensable, el paciente ha de entender bien **qué** le van a hacer y **cómo** van a hacerlo.

Con frecuencia las Hojas incluyen Tablas y Calendarios de actividades. Son de gran ayuda.

Algo que nunca falta en las Hojas es la medida en mililitros de la sangre que le van a extraer, con gran precisión.

Expuesto lo que le van a hacer llega el momento de contar al paciente **lo que le va a pasar**. Me refiero a los efectos que cabe esperar de la administración del fármaco y cómo van a afectar a su vida diaria, y particularmente a los efectos adversos, efectos secundarios al menos en parte desconocidos pues el medicamento es experimental. Con esa información que la Hoja debe proporcionar de manera objetiva, armaremos el balance riesgo-beneficio.

Hay algunas cosas importantes que decir y ya me estoy adelantando sin mencionarlas:

La voluntariedad es una de ellas, voluntariedad que no obligatoriedad de participar en el ensayo. Ha de quedar muy claramente expuesta, y de la misma manera la posibilidad de retirar el consentimiento en cualquier momento y ha de exponerse, también muy claramente, el camino que se seguirá cuando se decide interrumpir anticipadamente la participación en el estudio.

Otra de aquellas cosas importantes: la Hoja ha de evitar inducir al paciente a participar en el ensayo. Estamos lejos de una certeza, el ensayo es una prueba, parte de una hipótesis que se confirmará o no, los resultados se desconocen y así hay que decírselo al candidato a participar en el Ensayo.

Una cosa más son las opciones alternativas a la participación en el ensayo. Es obligado presentar al paciente los tratamientos alternativos si existen, y si no los hay es también obligado decirlo así.

Las Hojas incluyen otras informaciones importantes, tales como el compromiso de confidencialidad o el tratamiento de los datos personales.

Una cuestión muy interesante y día a día más importante son los **estudios genéticos**. No suelen darse muchos detalles y generalmente requieren de un consentimiento independiente. A nadie se le escapa su importancia pues encierran buena parte del futuro de la investigación científica. Un futuro que ya es presente.

También es interesante todo lo relativo a las **muestras**, sangre y tejidos singularmente. Quiero señalar la perplejidad que me producen las muestras “viajeras”. La Hoja nos advierte que las muestras pueden trasladarse a diversas entidades relacionadas de una manera más o menos intensa con el promotor, y nos avisa que en ese tránsito pueden circular por países cuya normativa no garantice la misma protección que en el país de origen. Es decir, que la confidencialidad que creíamos garantizada, de pronto, ha dejado de estarlo.

Y relacionado con las muestras está el tema de su conservación. Los promotores quieren conservar las muestras veinte, treinta años, en ocasiones más, para futuras investigaciones. Y me pregunto: si propiamente yo soy mi identidad genética, para qué querría nadie conservarme muchos años ¡mi mujer no me exige tanto!

Concluyendo mi exposición sobre la Hoja de Información al Paciente y Consentimiento Informado, hay una reflexión sobre la que vuelvo con cierta frecuencia y que me gusta compartir. El doctor Bernardino, un gran internista del Hospital, miembro que fue del Comité y conocido por la agudeza de sus observaciones, me dijo en una ocasión que él empezaba sus evaluaciones no por el Protocolo, si no leyendo la Hoja de Información al Paciente. Pensé ¡eso es!

Una Hoja de Información al Paciente bien construida ha de permitirle entender bien por sí sola el Protocolo, es decir, la investigación.

Para terminar, he de decir que formar parte del CEIm de La Paz me ha dado la oportunidad de devolver algo de lo mucho que he recibido de los ensayos clínicos, mi mujer participó en uno y aunque no se curó entonces, la investigación acabó por devolverle la salud, nada menos.

Además, ser miembro del CEIm de La Paz me ha cambiado, siempre fui una persona un tanto retraída, poco dada a intervenir, mi lugar estuvo siempre entre quienes escuchan. Ahora hablo, hablo el último en el Comité, pero hablo por los codos y lo que es peor, hablar de lo que no sé es lo que hago todo el rato, por lo que pido disculpas.

X CONGRESO ANCEI

LOGROÑO, 16 - 17 de MAYO de 2024

10 años promoviendo la ética en la investigación

TALLERES

TALLER 1. Principales problemas en la evaluación de proyectos de investigación con inteligencia artificial: mapa jurídico general.....	33
TALLER 2. Investigación con productos sanitarios	50
TALLER 3. Investigación con personas con deterioro cognitivo y enfermedad mental.....	74



TALLER 1. Principales problemas en la evaluación de proyectos de investigación con inteligencia artificial.

Expertos:

- Leonor Cerdá Alberich. Grupo de Investigación Biomédica en Imagen. Instituto de Investigación Sanitaria La Fe, Valencia.
- Guillermo Lazcoz Moratinos. Investigador jurídico Proyecto Impact-Genómica (CIBERER/IIS-FJD). Vocal del CEI del IS Carlos III.
- Margarita Martín López. Departamento de Productos Sanitarios Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

Moderadores:

- Milagros Alonso Martínez. CEIm Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona.
- Eduardo Mirpuri Merino. CEIm de La Rioja.

Resumen de la ponencia para el X Congreso de la Asociación Nacional de Comités de Ética de la Investigación – ANCEI

Principales problemas en la evaluación de proyectos de investigación con inteligencia artificial: mapa jurídico general

Guillermo Lazcoz Moratinos

Centro de Investigación Biomédica en Red (CIBERER - ISCIII)

Instituto de Investigación Sanitaria Fundación Jiménez Díaz (IIS-FJD)

Resumen de la ponencia para el X Congreso de la Asociación Nacional de Comités de Ética de la Investigación – ANCEI

1. INTRODUCCIÓN

Esta ponencia pretende ser una continuación de algunos aspectos jurídicos ya destacados en trabajos previos. Por un lado, del resumen de la ponencia que tuve ocasión de realizar en la pasada edición del congreso y que llevaba por título “Marco jurídico de la investigación con IA”¹ y, por otro lado, de la publicación en el último boletín ANCEI que resultó del trabajo conjunto de las distintas ponencias de dicho congreso². Por ello, y para no resultar repetitivo haré aquí referencia a algunas cuestiones que se desarrollan más ampliamente en dichos textos y que recomiendo consultar para tener una visión más completa de estas problemáticas.

A partir de la exposición de distintos usos que la IA puede tener en el contexto de la investigación biomédica, este texto realiza la distinción básica -de gran repercusión en lo que se refiere a aplicación normativa- entre la realización de estudios biomédicos en los que se utiliza la IA de forma accesoria y estudios con finalidad de diseño y desarrollo de sistemas de IA sanitarios, puesto que el régimen jurídico aplicable a uno y otro tipo de estudios es distinto.

Posteriormente, centrados en estudios con finalidad de diseño y desarrollo de sistemas de IA sanitarios, se analiza la aplicación de los Reglamentos europeos de productos sanitarios, dado que la mayoría de sistemas de IA con fines médicos deben

¹ Libro de ponencias del IX Congreso de la Asociación Nacional de Comités de Ética de la Investigación – ANCEI. Disponible aquí: <https://ancei.es/congresos/>

² Lazcoz, G., Urda, A., de Miguel, I., Martín, M., Alonso, M. y Alfonso, I. (2024). *Evaluación de estudios con inteligencia artificial por un comité de ética de la investigación*. Boletín ANCEI, vol. VI, núm. 2.

ser calificados como programas informáticos sanitarios o programas informáticos in vitro.

Por último, es necesario abordar la última de las capas normativas incorporadas a este mapa: el Reglamento europeo de IA. La publicación del texto definitivo en el Diario Oficial de la Unión Europea es inminente, no obstante, su aplicación en lo que concierne al objeto de este trabajo se demorará hasta tres años. Ahora bien, este análisis es de utilidad en dos sentidos: (1) para conocer a qué sistemas de IA sanitarios será aplicable el Reglamento y, por ende, será aplicable a los estudios para su desarrollo; y (2) para conocer qué requisitos de cumplimiento obligatorio serán exigibles a dichos sistemas, puesto que nada impide que dichos requisitos puedan adoptarse como una suerte de “buenas prácticas” desde este mismo momento, e incluso su consideración puede ser útil a la hora de evaluar sistemas de IA a los que no se aplique este Reglamento.

2. Consecuencias jurídicas de la distinción entre estudios biomédicos utilizando IA y estudios para el desarrollo de IA sanitaria

Ciertamente, la multiplicidad de usos en los que podemos encontrar un sistema de IA en el contexto de la investigación biomédica supone un importante reto a la hora de discernir cuál es el régimen jurídico aplicable a su utilización o desarrollo y, en particular, que estándares (normativos o éticos) son exigibles a dichos sistemas en función de cada uso.

Para ilustrar todas estas posibilidades, podemos acudir por ejemplo a los recientes documentos de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA)³ o de la Organización Mundial de la Salud (WHO)⁴, en relación con la I+D farmacéutica. La I+D farmacéutica consiste en el descubrimiento y ensayo de medicamentos o vacunas con el objetivo de obtener la aprobación reglamentaria para su uso clínico. Los avances en IA han ampliado gradualmente las tareas que la IA puede ejecutar en dichos procesos,

³ European Medicines Agency (2023). Draft reflection paper on the use of Artificial Intelligence (AI) in the medicinal product lifecycle (Ref. EMA/CHMP/CVMP/83833/2023). Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/use-artificial-intelligence-ai-medicinal-product-lifecycle>

⁴ World Health Organization (2024). Benefits and risks of using artificial intelligence for pharmaceutical development and delivery. Geneva. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240088108>

pudiendo utilizarse en todas las fases del ciclo de desarrollo farmacéutico e incluso para el registro de comercialización y suministro de medicamentos, entre otros:

- Uso de IA en investigación científica básica
- Uso de IA en descubrimiento y diseño de fármacos
- Uso de IA en estudios preclínicos y desarrollo farmacéutico
- Uso de IA en ensayos clínicos y validación normativa
- Uso de IA en actividades posteriores a la autorización de medicamentos

Del mismo modo, las posibilidades de uso relativas a la IA generativa en investigación biomédica son prácticamente inabarcables. Con IA generativa nos referimos a sistemas capaces de realizar una amplia gama de tareas, incluida la generación de diversas formas de contenido nuevo (texto, código, datos, imágenes, música, voz, vídeos, etc.), normalmente basada en instrucciones (también conocidas como *prompts*) proporcionadas por el usuario. Sin duda el ejemplo más habitual de este tipo de sistemas sería ChatGPT. No obstante, su utilización puede producir resultados sesgados e incluso “alucinaciones” incompatibles con los principios de integridad científica, lo cual hace necesario un uso responsable de dichos sistemas, en línea con las recomendaciones emitidas por la Comisión Europea⁵.

En definitiva, la casuística puede resultar inabarcable, no obstante, a nivel jurídico es muy importante realizar una distinción básica entre las dos siguientes categorías:

- A. Estudios biomédicos que pueden ser objeto de evaluación por un comité en los que se integra el uso de IA con finalidad científica como parte de dicho estudio.
- B. Estudios cuyo objetivo es, precisamente, el desarrollo de una IA (o de un medicamento o un producto sanitario que incorpora un sistema de IA como un componente del mismo) que posteriormente pueda ser utilizada con un fin biomédico.

⁵ Comisión Europea (2024). Living guidelines on the responsible use of generative AI in research. Bruselas, primera versión. Disponible en: https://research-and-innovation.ec.europa.eu/news/all-research-and-innovation-news/guidelines-responsible-use-generative-ai-research-developed-european-research-area-forum-2024-03-20_en

Además, el nuevo Reglamento de UE sobre IA, ahonda en esta distinción a la hora de establecer la relación entre su ámbito normativo y la investigación científica, y dice en su Considerando 25: *El presente Reglamento debe apoyar la innovación, respetar la libertad de ciencia y no socavar la actividad de investigación y desarrollo. Por consiguiente, es necesario excluir de su ámbito de aplicación los sistemas y modelos de IA desarrollados específicamente y puestos en servicio únicamente con fines de investigación y desarrollo científicos. Esto es, se refiere aquí a la primera categoría referida arriba, mientras que en lo relativo a la segunda (en conexión con lo que se añadirá más tarde) dice: Además, es necesario garantizar que el presente Reglamento no afecte de otro modo a la actividad de investigación y desarrollo científicos sobre sistemas o modelos de IA antes de su introducción en el mercado o su puesta en servicio. Por lo que se refiere a la actividad de investigación, prueba y desarrollo orientada a productos en relación con sistemas o modelos de IA, las disposiciones del presente Reglamento tampoco deben aplicarse antes de que dichos sistemas y modelos se pongan en servicio o se introduzcan en el mercado.*

3. Aplicación de los Reglamentos de Productos Sanitarios al desarrollo de IA como programas informáticos

En relación con el desarrollo de sistemas de IA que puedan ser utilizados con un fin biomédico, es necesario referirnos a la importancia que adquiere la aplicación del Reglamento productos sanitarios (MDR) y del Reglamento productos in vitro (IVDR).

Dado que los sistemas de IA son programas informáticos⁶, de acuerdo con el MDR, estos programas se encuentran en la gama de dispositivos o medios que pueden ser considerados productos sanitarios. A su vez, para que un programa informático sea calificado como un producto sanitario, el mismo debe ser utilizado con un fin médico conforme al artículo 2(1) del MDR⁷. La amplitud de los fines médicos definidos en el

⁶ La definición de software de producto sanitario proporcionada por el Grupo de Coordinación de Productos Sanitarios (MDCG) se refiere a “una serie de instrucciones que procesan datos de entrada y producen datos de salida”.

⁷ Art. 2(1) MDR: Todo instrumento, dispositivo, equipo, programa informático, implante, reactivo, material u otro artículo destinado por el fabricante a ser utilizado en personas, por separado o en combinación, con alguno de los siguientes fines médicos específicos:

- diagnóstico, prevención, seguimiento, predicción, pronóstico, tratamiento o alivio de una enfermedad,
- diagnóstico, seguimiento, tratamiento, alivio o compensación de una lesión o de una discapacidad,
- investigación, sustitución o modificación de la anatomía o de un proceso o estado fisiológico o patológico,
- obtención de información mediante el examen in vitro de muestras procedentes del cuerpo humano, incluyendo donaciones de órganos, sangre y tejidos,

punto 1 del artículo 2 del MDR es garantía de que prácticamente todo sistema de IA o solución informática que pueda ser utilizada para el diagnóstico, prevención, seguimiento, prognosis o tratamiento sea calificado como producto sanitario.

En relación con la calificación como producto sanitario in vitro, las conclusiones no son distintas. La dificultad puede encontrarse entre diferenciar entre un sistema al que se aplique el MDR y otro al que se aplique el IVDR. A estos efectos depende de si; (1) la información que aporta el sistema está recogida por la definición de IVDR⁸; (2) esa información se recoja únicamente por dispositivos in vitro o, si no es el caso, la finalidad prevista del producto está sustancialmente basada en datos obtenidos in vitro.

A efectos de determinación de la calificación de un sistema de IA como producto sanitario o in vitro, puede resultar útil la guía del Grupo de Coordinación de Productos Sanitarios o Medical Device Coordination Group (MDCG) relativa a la calificación y clasificación del software en el MDR⁹. Teniendo en cuenta que todo sistema de IA es un programa informático, esta guía es aplicable a la calificación y clasificación de cualquier sistema de IA. En todo caso, la diferencia entre un programa informático que pueda ser calificado como IA y uno que no, será relevante de cara a la aplicación del Reglamento de IA, pero no de los Reglamentos de Productos Sanitarios.

Todo ello quiere decir que, el desarrollo de estos sistemas para su certificación -se trate de IA o un mero programa informático- debe seguir las normas establecidas por dichos Reglamentos en relación con la demostración de conformidad del producto en base a la evaluación clínica pertinente. De hecho, aunque a un sistema de IA se le

y que no ejerce su acción principal prevista en el interior o en la superficie del cuerpo humano por mecanismos farmacológicos, inmunológicos ni metabólicos, pero a cuya función puedan contribuir tales mecanismos.

Los siguientes productos también se considerarán productos sanitarios:

— los productos de control o apoyo a la concepción,

— los productos destinados específicamente a la limpieza, desinfección o esterilización de los productos que se contemplan en el artículo 1, apartado 4 del Reglamento (UE) 2017/745

⁸ Art. 2(2) IVDR: 2) «producto sanitario para diagnóstico in vitro»: cualquier producto sanitario que consista en (...), única o principalmente con el fin de proporcionar información sobre uno o varios de los elementos siguientes: a) relativa a un proceso o estado fisiológico o patológico; b) relativa a deficiencias físicas o mentales congénitas; c) relativa a la predisposición a una dolencia o enfermedad; d) para determinar la seguridad y compatibilidad con posibles receptores; e) para predecir la respuesta o reacción al tratamiento; f) para establecer o supervisar las medidas terapéuticas.

⁹ Medical Device Coordination Group (2021). Guidance on classification of medical devices (Ref. MDCG 2021-24). Disponible aquí: https://health.ec.europa.eu/medical-devices-sector/new-regulations/guidance-mdcg-endorsed-documents-and-other-guidance_en

vaya a aplicar también en el futuro el Reglamento de IA, en realidad esta vía normativa será igualmente aplicable.

Y de particular relevancia a estos efectos es la aplicación en España del Real Decreto 192/2023, de 21 de marzo, por el que se regulan los productos sanitarios, que en su Artículo 30 establece que se aplicarán a las investigaciones clínicas realizadas para demostrar la conformidad de los productos, además de lo establecido en el capítulo VI y anexos XIV y XV del MDR, los principios éticos, metodológicos y de protección de los sujetos del ensayo, contemplados en el Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos.

4. Nuevo Reglamento Europeo de IA y su incidencia en el ámbito sanitario

Este Reglamento de IA o *Artificial Intelligence Act* (AIA), cuya versión definitiva estará disponible antes de finalizar el primer semestre de 2024¹⁰, ha causado un gran revuelo mediático y es razonable preguntarnos por su impacto en el ámbito sanitario. A grandes rasgos, los puntos que podemos destacar son: (1) qué sistemas entran en la definición de inteligencia artificial y, por ende, se les podrá aplicar esta normativa; (2) que sistemas de IA sanitaria ha incluido en su ámbito de aplicación el Reglamento como sistemas de alto riesgo; (3) cómo equilibra la aplicación solapada de este Reglamento junto con los Reglamentos de Productos Sanitarios; y (4) qué nuevos requerimientos añade para la certificación de los mismos.

La definición de IA es fundamental para distinguir entre un mero programa informático fuera del ámbito de aplicación de este Reglamento, pero que sí podría ser calificado como producto sanitario, y un sistema de IA al que sí aplicará este nuevo Reglamento. La UE ha adoptado una definición razonablemente amplia que permitirá abarcar una amplia gama de sistemas informáticos avanzados: «*sistema de IA*»: *un sistema basado en una máquina diseñado para funcionar con distintos niveles de autonomía, que puede mostrar capacidad de adaptación tras el despliegue y que, para objetivos explícitos o implícitos, infiere de la información de entrada que recibe la manera de*

¹⁰ Para la elaboración de este texto se ha tomado como referencia la versión aprobada por el Parlamento Europeo por Resolución legislativa de 13 de marzo de 2024 (Ref. P9_TA(2024)0138). Disponible en: https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=EP%3AP9_TA%282024%290138

generar información de salida, como predicciones, contenidos, recomendaciones o decisiones, que puede influir en entornos físicos o virtuales.

Entre los sistemas del ámbito sanitario incluidos por el Reglamento, debemos destacar dos tipologías distintas.

En primer lugar, los sistemas incluidos “ad hoc” en el Anexo III por la finalidad del mismo, entre los cuales debemos destacar (a) Sistemas de IA destinados a ser utilizados por las autoridades públicas o en su nombre para evaluar la admisibilidad de las personas físicas para beneficiarse de servicios y prestaciones esenciales de asistencia pública, incluidos los servicios de asistencia sanitaria, así como para conceder, reducir o retirar dichos servicios y prestaciones o reclamar su devolución; (b) Sistemas de IA destinados a ser utilizados para la evaluación de riesgos y la fijación de precios en relación con las personas físicas en el caso de los seguros de vida y de salud; y (c) Sistemas de IA destinados a ser utilizados para la evaluación y la clasificación de las llamadas de emergencia realizadas por personas físicas o para el envío o el establecimiento de prioridades en el envío de servicios de primera intervención en situaciones de emergencia, por ejemplo, policía, bomberos y servicios de asistencia médica, y en sistemas de triaje de pacientes en el contexto de la asistencia sanitaria de urgencia.

En segundo lugar, los sistemas que el Reglamento considera de riesgo dado que otra normativa europea del Anexo I los considera igualmente de alto riesgo, entre los cuales se recogen los productos sanitarios de los Reglamentos MDR e IVDR. A efectos prácticos, esto se traduce en que un sistema calificado y clasificado como programa informático en el marco del MDR/IVDR, si es además un sistema de IA, deberá también ser considerado como un sistema de IA de alto riesgo. Para su certificación como productos sanitarios y, a su vez, de sistemas de IA de alto riesgo, los proveedores o fabricantes deberán seguir la normativa sectorial aplicable, es decir, la de productos sanitarios. Ahora bien, resultarán al mismo tiempo exigibles a dicho proceso de certificación los requerimientos de obligado cumplimiento a los que nos referimos al final de este apartado.

Dada la complejidad de este marco normativo con dos Reglamentos parcialmente solapados, es razonable esperar que, una vez entre en vigor el Reglamento sobre IA,

el Grupo de Coordinación de Productos Sanitarios elabore una guía específica relativa a la aplicación conjunta de estas normas para el desarrollo y comercialización de sistemas de IA de alto riesgo calificados como productos sanitarios.

Ahora bien, en lo que respecta a su ámbito de aplicación, ha de recalcarse que el Reglamento declara que no se aplicará a los sistemas o modelos de IA, incluida su información de salida, desarrollados y puestos en servicio específicamente con la investigación y el desarrollo científicos como única finalidad (art. 2(6) AIA). En otras palabras, no se aplicará a aquellos sistemas utilizados en la categoría de estudios arriba definida, esto es, estudios biomédicos que pueden ser objeto de evaluación por un comité en los que se integra el uso de IA con finalidad científica como parte de dicho estudio.

Ha de añadirse que el Reglamento IA tampoco se aplica a ninguna actividad de investigación, prueba o desarrollo relativa a sistemas o modelos de IA antes de su introducción en el mercado o puesta en servicio, sino que dichas actividades deben llevarse a cabo de conformidad con el Derecho de la Unión aplicable. Es decir, en el caso de desarrollo de sistemas de IA de alto riesgo que serían calificados como productos sanitarios, y en el contexto normativo español, volvemos a remitirnos al artículo 30 del Real Decreto 192/2023, de 21 de marzo, por el que se regulan los productos sanitarios.

Los nuevos requerimientos que serán exigibles a los productos sanitarios que sean a su vez sistemas de IA de alto riesgo (y también a esos sistemas de IA considerados de alto riesgo “ad hoc” por el Anexo III dada su finalidad) se encuentran regulados en los artículos 9 a 15 de dicho texto y se corresponden con los siguientes mandatos fundamentales:

- Art. 9 AIA: Implantar, documentar y mantener un sistema de gestión de riesgos.
- Art. 10 AIA: Desarrollo de técnicas y prácticas para la gobernanza y gestión de datos adecuadas para la finalidad prevista del sistema.
- Art. 11 AIA: Elaboración y actualización de un sistema de Documentación técnica que permita demostrar el cumplimiento de los requisitos de obligado cumplimiento.

- Art. 12 AIA: Establecimiento técnico de un registro automático de eventos («archivos de registro») a lo largo de todo el ciclo de vida del sistema.
- Art. 13 AIA: Se diseñarán y desarrollarán para garantizar que los sistemas funcionan con un nivel de transparencia suficiente para que los responsables del despliegue interpreten y usen correctamente su información de salida y cumplan con sus obligaciones normativas.
- Art. 14 AIA: Desarrollo de sistemas que puedan ser vigilados de manera efectiva por personas físicas durante el período que estén en uso.
- Art. 15 AIA: Se desarrollarán sistemas que tengan un nivel adecuado de precisión, solidez y ciberseguridad y funcionen de manera uniforme en esos sentidos durante todo su ciclo de vida.

5. Conclusiones

A la complejidad jurídica dada por la multiplicidad de usos que la IA puede tener en un contexto de investigación biomédica, se sumará próximamente una nueva capa incorporada por el Reglamento de IA. Es importante distinguir de forma adecuada cuál es la función de un sistema de IA en dicho contexto para determinar la normativa aplicable al mismo. Ahora bien, no debe obviarse que mucha de la normativa aplicable será común a cualquier tipo de uso de la IA, tal y como el nuevo Reglamento establece en su Considerando 25: *En cualquier caso, toda actividad de investigación y desarrollo debe llevarse a cabo de conformidad con normas éticas y profesionales reconocidas para la investigación científica y con el Derecho aplicable de la Unión.*

La presente es una oportunidad inmejorable para ahondar y profundizar en la aplicabilidad de los distintos estantes normativos (comunes o no) a cada uno de los posibles usos de la IA en la investigación biomédica.

Principales problemas en la evaluación de proyectos de investigación con inteligencia artificial: guías y recomendaciones metodológicas

Leonor Cerdá Alberich

Grupo de Investigación Biomédica en Imagen (GIBI2³⁰)

Instituto de Investigación Sanitaria La Fe (IISLAFE)

1. Introducción

En un contexto donde la salud digital y el uso de datos biomédicos están en constante evolución, es esencial examinar detenidamente el impacto de la inteligencia artificial (IA) en la investigación biomédica y clínica. Esta ponencia se propone abordar los desafíos éticos y metodológicos que emergen en la evaluación de proyectos que emplean IA, considerando tanto aspectos técnicos como ético-legales.

Uno de los principales problemas que surgen al evaluar proyectos de investigación con IA radica en la necesidad de garantizar la calidad y disponibilidad de conjuntos de datos representativos, mientras se aborda la presencia de sesgos inherentes en los mismos. Además, se enfrenta el desafío ético y legal de proteger la privacidad y seguridad de los datos de los pacientes.

La falta de transparencia y explicabilidad de los algoritmos de IA utilizados en estos proyectos constituye otro aspecto crucial. Los investigadores a menudo encuentran dificultades para comprender el funcionamiento interno de estos algoritmos y cómo llegan a sus conclusiones, lo que puede minar la confianza en los resultados obtenidos.

Además, es fundamental considerar los riesgos y beneficios asociados con la implementación de tecnologías de IA en la práctica clínica. Si bien estas tecnologías prometen mejorar el diagnóstico y tratamiento de enfermedades, también plantean riesgos en términos de seguridad y efectividad, lo que requiere una evaluación cuidadosa y la implementación de medidas de mitigación adecuadas.

En esta ponencia, se compartirán experiencias propias en distintos proyectos de investigación, se identificarán mejores prácticas y se explorarán posibles soluciones para abordar los mencionados desafíos en el ámbito de la salud. Además, se

integrarán las recomendaciones de la guía FUTURE-AI como un marco sólido para enfrentar estos desafíos de manera efectiva y ética.

2. FUTURE-AI

Para afrontar estos desafíos de manera efectiva, es esencial contar con guías y recomendaciones metodológicas sólidas, como las establecidas en la guía FUTURE-AI (*Fairness, Universality, Traceability, Usability, Robustness, Explainability*) [1]. Esta guía ofrece un marco integral que aborda diversos aspectos clave en la evaluación de proyectos de investigación con IA en el ámbito biomédico y clínico.

Entre las recomendaciones específicas de la guía FUTURE-AI se incluye la identificación temprana de posibles fuentes de sesgo, lo que permite a los investigadores anticipar y abordar adecuadamente cualquier influencia indebida en los resultados. Asimismo, se enfatiza la importancia de recopilar información detallada sobre los atributos de los datos y los individuos involucrados en el estudio, lo que contribuye a una evaluación más precisa y completa de los resultados obtenidos.

Otro aspecto fundamental es la implementación de un proceso de gestión de riesgos a lo largo del ciclo de vida de la IA. Esto implica analizar y mitigar de manera proactiva cualquier riesgo potencial asociado con el desarrollo, validación, implementación y uso de la IA en la investigación biomédica y clínica.

Además, la guía FUTURE-AI recomienda definir claramente los entornos clínicos previstos y las variaciones entre ellos, lo que facilita la adaptación y generalización de los resultados en diferentes contextos. Se hace hincapié en la importancia de utilizar estándares establecidos por la comunidad para garantizar la calidad y la interoperabilidad de la investigación, así como en evaluar el uso previsto y los requisitos del usuario desde una etapa temprana.

Por último, se resalta la importancia de proporcionar materiales de formación y actividades para los usuarios finales, lo que contribuye a mejorar la comprensión y la eficacia de la IA en su entorno real de aplicación.

En conjunto, estas recomendaciones ofrecen un enfoque integral y estructurado para abordar los desafíos en la evaluación de proyectos de investigación con IA en el ámbito biomédico y clínico, asegurando resultados confiables y éticamente sólidos.

Además de estas recomendaciones específicas, la guía FUTURE-AI también establece seis recomendaciones generales que son aplicables a todos los principios de la IA confiable en la atención médica:

1. Involucrar continuamente a las partes interesadas: A lo largo del ciclo de vida de la herramienta de IA, los desarrolladores deben interactuar constantemente con partes interesadas interdisciplinarias, como profesionales de la salud, ciudadanos, representantes de pacientes, éticos expertos, gestores de datos y expertos legales. Esta interacción facilitará la comprensión y la anticipación de las necesidades, obstáculos y caminos hacia la aceptación y la adopción.
2. Garantizar la protección de datos: Se deben implementar medidas adecuadas para garantizar la privacidad y la seguridad de los datos durante todo el ciclo de vida de la IA. Esto puede incluir técnicas que mejoren la privacidad, evaluaciones de impacto en la protección de datos y una gobernanza de datos adecuada después de la implementación.
3. Definir un plan de evaluación adecuado: Para aumentar la confianza y la adopción, se debe definir un plan de evaluación adecuado que incluya datos de prueba, métricas y métodos de referencia.
4. Cumplir con las regulaciones de IA: El equipo de desarrollo debe identificar las regulaciones de IA aplicables y anticipar las obligaciones regulatorias basadas en la clasificación y los riesgos previstos de la herramienta de IA médica.
5. Investigar problemas éticos: Además de los problemas éticos conocidos en la IA médica, los desarrolladores de IA, especialistas en dominios y éticos profesionales deben identificar, discutir y abordar todos los problemas éticos, sociales y societales específicos de la aplicación como parte integral del desarrollo y la implementación de la herramienta de IA.

6. Investigar problemas sociales: Además de las implicaciones clínicas, técnicas, legales y éticas, una herramienta de IA médica puede tener problemas sociales y societales específicos que deben ser considerados y abordados para garantizar un impacto positivo en los ciudadanos y la sociedad.

Estas recomendaciones generales complementan las directrices específicas de la guía FUTURE-AI, proporcionando un marco sólido y completo para la evaluación de proyectos de investigación basados en el desarrollo y validación de herramientas de IA en la atención médica.

3. Casos de uso: proyectos de investigación en imagen médica e IA

- **PRIMAGE**

El proyecto PRIMAGE (PRedictive In silico Multiscale Analytics to support cancer personalized diaGnosis and prognosis, Empowered by imaging biomarkers) (2018 - 2023) se presenta como un ejemplo práctico de cómo la IA y la imagen médica pueden ser utilizadas para mejorar el diagnóstico y pronóstico en oncología pediátrica [2]. Al enfrentarse a la necesidad de garantizar la calidad y disponibilidad de conjuntos de datos representativos, PRIMAGE implementa un flujo de trabajo estandarizado para el procesamiento y análisis de datos, asegurando la robustez y confiabilidad de las predicciones para diferentes puntos finales clínicos.

Además, en términos ético-legales, PRIMAGE aborda el desafío de proteger la privacidad y seguridad de los datos de los pacientes mediante la implementación de una plataforma en la nube abierta que cumple con estándares de seguridad y anonimización de datos. Esto demuestra un compromiso con la ética y la protección de los derechos de los pacientes en el contexto de la investigación médica.

En cuanto a la falta de transparencia y explicabilidad de los algoritmos de IA, PRIMAGE se esfuerza por integrar características cuantitativas de imágenes reproducibles y relevantes con datos clínicos y moleculares, enriqueciendo tanto los modelos predictivos como las herramientas analíticas de visualización para mejorar la explicabilidad de las soluciones. Esto contribuye a aumentar la transparencia y comprensión de cómo los algoritmos llegan a sus conclusiones, lo que a su vez fortalece la confianza en los resultados obtenidos.

Finalmente, PRIMAGE también aborda la consideración de los riesgos y beneficios asociados con la implementación de tecnologías de IA en la práctica clínica. A través de la validación externa en colaboración con centros independientes, PRIMAGE busca garantizar la seguridad y efectividad de las soluciones desarrolladas, evaluando cuidadosamente los riesgos potenciales y aplicando medidas de mitigación adecuadas.

En resumen, el proyecto PRIMAGE ofrece un caso de estudio relevante que ilustra cómo la IA en combinación con la imagen médica puede abordar algunos de los desafíos éticos y metodológicos en la investigación biomédica y clínica, al tiempo que ofrece soluciones innovadoras para mejorar el diagnóstico y pronóstico en oncología pediátrica. Su enfoque alineado con las recomendaciones de la guía FUTURE-AI lo convierte en un ejemplo valioso para enfrentar estos desafíos de manera efectiva y ética en el campo de la salud.

- **EUCAIM**

El proyecto EUCAIM (Cancer Image Europe) [3] (2023-2026) se presenta como una plataforma robusta y confiable que permite a investigadores, médicos e innovadores acceder a diversas imágenes de cáncer, facilitando el desarrollo, prueba y piloto de tecnologías impulsadas por inteligencia artificial (IA).

Al conectar datos de imágenes de cáncer de alta calidad con expertos en IA, EUCAIM facilita la colaboración y acelera el desarrollo de soluciones de vanguardia para el diagnóstico y tratamiento del cáncer. Su misión es construir una infraestructura digital federada paneuropea de imágenes relacionadas con el cáncer, que se utilizará para el desarrollo de herramientas de IA hacia la Medicina de Precisión.

La visión futura de EUCAIM es proporcionar los medios para la validación y desarrollo de herramientas de IA que apoyen y mejoren el procedimiento de diagnóstico, tratamiento e identificación de la necesidad de medicina predictiva para el cáncer. Esta infraestructura servirá como plataforma para el desarrollo de herramientas de IA que buscan mejorar el tratamiento y el procedimiento de diagnóstico del cáncer para los pacientes.

EUCAIM surge de la necesidad de avanzar en el campo del diagnóstico y tratamiento del cáncer mediante el uso de IA y datos de imágenes médicas disponibles, pero fragmentados en Europa y en todo el mundo. Para lograr este objetivo ambicioso, el proyecto se basa en cinco proyectos de investigación previamente financiados por la Comisión Europea pertenecientes al clúster de proyectos centrados en imagen médica e IA (AI4HI) [4,5], cada uno especializado en un aspecto metodológico, caso de uso y patología distinta. Al unir sus recursos, experiencia, esfuerzos de investigación y logros del mundo real, y agregar actores clave adicionales, EUCAIM está en una posición única para crear e implementar una infraestructura de investigación fuerte y unificada que acelerará el desarrollo y la implementación de soluciones de diagnóstico y tratamiento del cáncer impulsadas por IA, mejorando en última instancia los resultados para los pacientes en toda Europa.

Este proyecto ofrece un ejemplo sólido de cómo la colaboración paneuropea y la integración de datos fragmentados pueden abordar los desafíos éticos y metodológicos en la evaluación de proyectos que emplean IA en investigación biomédica y clínica. Al mismo tiempo, EUCAIM promueve el desarrollo de soluciones innovadoras que mejorarán significativamente el diagnóstico y tratamiento del cáncer, cumpliendo con las recomendaciones de la guía FUTURE-AI para enfrentar estos desafíos de manera efectiva y ética.

4. Conclusiones

La evaluación de proyectos de investigación con IA en el ámbito biomédico y clínico requiere un enfoque integral que aborde los desafíos ético-legales, metodológicos y técnicos. La aplicación de guías y recomendaciones como las establecidas en la guía FUTURE-AI puede ayudar a mitigar algunos de estos desafíos y promover una investigación de alta calidad y ética en este campo en constante evolución. Los proyectos EUCAIM y PRIMAGE ofrecen ejemplos concretos de cómo la colaboración paneuropea y el desarrollo de infraestructuras digitales pueden contribuir a superar estos desafíos, al tiempo que mejoran el diagnóstico y tratamiento del cáncer.

Referencias

1. Lekadir K, et al. FUTURE-AI: International consensus guideline for trustworthy and deployable artificial intelligence in healthcare. August 2023. arXiv:2309.12325
2. Martí-Bonmatí L, *et al.* PRIMAGE project: predictive in silico multiscale analytics to support childhood cancer personalised evaluation empowered by imaging biomarkers. *Eur Radiol Exp.* 2020 Apr 3;4(1):22. doi: 10.1186/s41747-020-00150-9.
3. The EUCAIM Project (Cancer Image Europe): <https://cancerimage.eu/>
4. The AI4HealthImaging Working Group on metadata models. Position of the AI for Health Imaging (AI4HI) network on metadata models for imaging biobanks. *Eur Radiol Exp.* 2022 Jul 1;6(1):29. doi: 10.1186/s41747-022-00281-1.
5. The AI4HealthImaging Working Group on data infrastructures. Data infrastructures for AI in medical imaging: a report on the experiences of five EU projects. *Eur Radiol Exp.* 2023 May 8;7(1):20. doi: 10.1186/s41747-023-00336-x.

TALLER 2: Investigación con productos sanitarios

Expertos:

- María Concepción Rodríguez Mateos. Departamento de Productos Sanitarios. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).
- Xavier Canals-Riera. Director Consultora Tecno-med Ingenieros

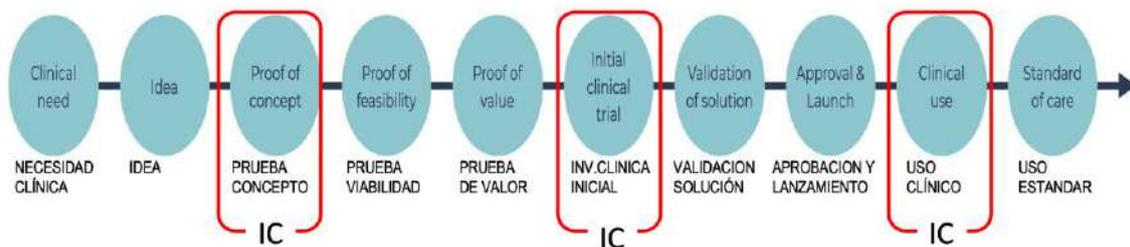
Moderadores:

- Alexis Rodríguez Gallego. CEIm Hospital Universitari Vall d'Hebron.
- Lara García Álvarez. CEIm de La Rioja.

Nota: Este taller es una continuación al realizado en el congreso del año pasado. En el libro del Congreso de 2023 ya se explicaron los aspectos prácticos y legales más relevantes. El texto que leeréis a continuación ha sido elaborado como documento de trabajo por Xavier Canals como consultor de aspectos legales y regulatorios de productos sanitarios incluyendo las novedades y nuevas dificultades de evaluación por el CEIm asociadas a los periodos transitorios, combinación de productos MDR e IVDR, MDSW y hardware y la base de datos EUDAMED que esperamos os sean útiles, disculpad las posibles inexactitudes de esta síntesis y os dejamos referencias para mas información.

INTRODUCCIÓN

La investigación clínica con productos sanitarios es esencial para garantizar la seguridad y eficacia de estos y por ello es un requisito regulatorio la evaluación clínica de todo producto sanitario como parte de su evaluación de conformidad pre-comercialización, determinando la necesidad de investigación clínica a la que los nuevos reglamentos MDR e IVDR intentan incluir siempre como parte del desarrollo de un nuevo producto sanitario.



Para que un proyecto de desarrollo de un nuevo producto sanitario tenga éxito debemos incorporar la parte clínica y regulatoria desde el primer momento



Acrónimos

PS, PS IVD Productos Sanitarios y Pr.Sanitarios para Diagnóstico In Vitro

Marcado CE Marcado por el que un fabricante indica que un producto es conforme con los requisitos aplicables establecidos en el MDR o IVDR y otra legislación de

armonización de la Unión aplicable que prevea su colocación. El fabricante etiqueta el PS con el símbolo CE y el símbolo MD o IVD

MDR Medical Device Regulation o Reg. de Productos Sanitarios 2017/745

MDD Medical Device Directive o Directiva de Productos Sanitarios 93/42

IVDR (In Vitro Diagnostic Medical Devices o Reglamento de Productos Sanitarios in Vitro 2017/746)

IVDD In Vitro Diagnostics Directive o Directiva de PS IVD 98/79

MDSW (Medical Device Software o Software con consideración de producto sanitario)

EUDAMED (European Database on Medical Devices o Base de Datos Europea de Productos Sanitarios)

IC Investigación clínica

ON Organismo Notificado (entidad que realiza la evaluación de conformidad emitiendo el certificado de marcado CE)

1.1. ¿Cómo proceder con una IC de Producto Sanitario sin marcado CE MDR?

Estas IC, investigaciones clínicas, son preceptivas para la obtención del marcado CE en caso de no tener datos clínicos suficientes (ver pregunta 8.4) y en general obligatorias para implantes y productos clase III, pero también son necesarias para establecer reivindicaciones sobre un PS aunque sea de bajo riesgo. Siguen el anexo XV de MDR

Anexo XV Investigaciones clínicas

Capítulo I	Requisitos generales
Capítulo II	Documentación relativa a la solicitud de investigación clínica
Capítulo III	Otras obligaciones del promotor

Se aplica a cualquier tipo de producto sanitario y sus accesorios además de los convencionales como son los productos sanitarios a medida, de fabricación in-house y de lista de anexo XVI.

Solicitud: El contenido de la solicitud esta establecida por el MDR (cap.II anexo XV MDR) y por la AEMPS en el caso español



PRESENTACIÓN SOLICITUD (Art 70)

El promotor presentará por medio del **sistema electrónico** (SE) una solicitud a los Estados miembros donde vaya a realizarla junto con la documentación correspondiente (cap. II del Anexo XV).

El sistema electrónico generará un **número de identificación único**.



VALIDACIÓN (10 (+5) días)

Solicitud incompleta o fuera del ámbito del Reglamento:
El promotor tiene **10 (+ 20 + 5) días** para completar o comentar.
- Si no comenta o completa: la solicitud decae.
- Si comenta y/o completa el Estado Miembro tiene **5 (+ 5) días** para responder.

Si el promotor considera que entra en el ámbito y es completa pero la autoridad competente (AC) no, se considerará rechazada pero el promotor tendrá un procedimiento de recurso.



EVALUACIÓN (Art 71)

Durante el periodo de evaluación se puede pedir información adicional.

(parada de reloj)

Los Estados miembros velarán para que las personas que validen y evalúen la solicitud, o resuelvan sobre la misma no tengan conflictos de intereses, sean independientes y reúnan, entre todas, las cualificaciones y experiencia necesarias.



Los Estados miembros evaluarán la investigación clínica teniendo en cuenta las **especificaciones comunes o las normas armonizadas aplicables** y comprobarán en particular:

- ✓ Que el producto en investigación cumple los requerimientos generales,
- ✓ Que las soluciones para la minimización de los riesgos ofrecen un nivel de protección equivalente al de las normas armonizadas,
- ✓ Que las medidas previstas para la instalación, puesta en servicio y mantenimiento seguro del producto son adecuadas,
- ✓ La fiabilidad y robustez de los datos generados,
- ✓ Que se cumplen los requerimientos del anexo XV,
- ✓ La validación de la esterilización,
- ✓ La demostración de la seguridad, calidad y utilidad de cualquier componente de origen animal o humano o sustancias que puedan ser consideradas medicamentos.



AUTORIZACIÓN

El promotor puede empezar la investigación clínica en las siguientes circunstancias:

a) en productos de **la clase I o no invasivos de las clases IIa y IIb, salvo si las disposiciones nacionales prevén algo diferente, inmediatamente tras la fecha de validación** siempre que el comité ético **no haya emitido un dictamen negativo. En España esta opción a) no se considera.**

b) en los otros casos: **tras la autorización del Estado miembro y siempre que el comité ético no haya emitido un dictamen negativo. (En España dictamen favorable de un CEIm único y vinculante).** El Estado miembro notificará al promotor la autorización dentro de los **45 días (+ 20 para consultar expertos)** tras la fecha de validación.

La Comisión Europea mantiene una lista de contactos de Autoridades Sanitarias nacionales responsables de las IC con productos sanitarios:
https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/md_sector/docs/md_clinical_investigation_contact_points.pdf

En caso de producirse un acontecimiento adverso en la IC procederemos siguiendo la guía MDCG 2020-1 rev1 para MDR y la guía MDCG 2024-4 para IVDR.

Ver guía MDCG 2021-6 rev1 *Questions & Answers regarding clinical investigation*

Ver guía MDCG 2020-1 *Guidance on clinical evaluation (MDR) / Performance evaluation (IVDR) of medical device software*; para el caso software MDR

1.2. ¿Cómo proceder con una IC de Producto Sanitario sin marcado CE IVDR?

El proceso es análogo al de productos MDR aunque en general no precisan de autorización de la AEMPS sólo del CEIm



REQUISITOS GENERALES EN RELACIÓN A LOS ESTUDIOS DE FUNCIONAMIENTO (Art 57)

- ✓ El fabricante se asegurará de que el producto en investigación cumpla con los **requisitos generales de seguridad y funcionamiento** del reglamento con excepción de los aspectos cubiertos por el estudio de funcionamiento, y que, en relación con estos, se hayan adoptado todas las precauciones para proteger la salud y salvaguardar la seguridad de los pacientes, usuarios y otras personas.
- ✓ Cuando sea indicado se realizarán en circunstancias **similares** a las condiciones normales de uso del producto.
- ✓ Los **derechos, la seguridad, la dignidad y el bienestar de los sujetos** deben quedar protegidos y prevalecer sobre cualesquiera otros intereses y los **datos** generados ser científicamente **válidos, fiables y sólidos**.
- ✓ Se llevarán a cabo aplicando la ley de **protección de datos**.

salvo los casos de muestras quirúrgicamente invasiva, intervencionistas, procedimientos invasivos y de riesgo y CDx (ver pregunta 7) que precisan autorización del CEIm y de la AEMPS



REQUISITOS ADICIONALES PARA DETERMINADOS ESTUDIOS DEL FUNCIONAMIENTO (Art 58)

Los estudios de evaluación de funcionamiento, **además** de lo establecido en el artículo 57 y en el anexo XIII, deberán cumplir las disposiciones establecidas en los artículos 58 al 77 y el anexo XIV si se dan una o varias de las **condiciones siguientes**:

- ✓ se efectúe una toma de muestras quirúrgicamente invasiva únicamente a efectos del estudio;
- ✓ se trate de un estudio intervencionista del funcionamiento clínico (aquel cuyos resultados pueden influir en las decisiones de atención al paciente o utilizarse para informar decisiones terapéuticas);
- ✓ la realización del estudio implique procedimientos invasivos adicionales y otros riesgos para los sujetos de ensayo de los estudios;
- ✓ Incluya pruebas diagnósticas para selección terapéutica ("companion diagnostics"). No aplicará cuando se utilicen sólo muestras sobrantes, aunque sí se deberá notificar el estudio a la autoridad competente.

Ver guía MDCG 2022-2 *Guidance on general principles of clinical evidence for In Vitro Diagnostic medical devices (IVDs)*

Ver guía MDCG 2020-1 *Guidance on clinical evaluation (MDR) / Performance evaluation (IVDR) of medical device software*; para el caso software IVDR

1.3. ¿Cómo proceder con una IC de P.Sanitario con marcado CE (MDD, IVDD, MDR, IVDR)?

Hay que asegurarse de que el marcado CE es válido (ver preguntas 8.6 y 8.7)

Si el producto sanitario tiene el marcado CE y se utiliza siguiendo sus instrucciones de uso y dentro de la finalidad prevista aprobada cuando obtuvo el marcado CE se requiere:

- El dictamen favorable único y vinculante de un CEIm.
- La conformidad de la dirección de los centros que van a participar en la investigación clínica.

En caso de incluir procedimientos adicionales a la aplicación clínica habitual y estos sean invasivos o gravosos (art.74.1 MDR) (aquí será crucial la aportación de los médicos especialistas miembros del CEIm para evaluar este punto) se deberá aportar la información capítulo II de anexo XV MDR y se notificarán a la base de datos NEOPS de la AEMPS mientras no este disponible EUDAMED.

1.4. ¿Cómo proceder con un estudio de un medicamento que incluye un Producto Sanitario MDR sin marcado CE (e.g. esfigmomanómetro)

y no queremos obtener el marcado CE del ps

No puede utilizarse un producto sanitario sin marcado CE en un estudio clínico salvo si es como parte de su investigación clínica. Debería en este caso obtenerse aprobación por el CEIm de la IC del medicamento y además la del producto sanitario.

Desde el punto de vista práctico es recomendable revisar la disponibilidad del un producto sanitario con marcado CE para sustituir a este si no es el fin del ensayo.

Ver guía MDCG 2021-6 rev1 *Questions & Answers regarding clinical investigation*
MDR

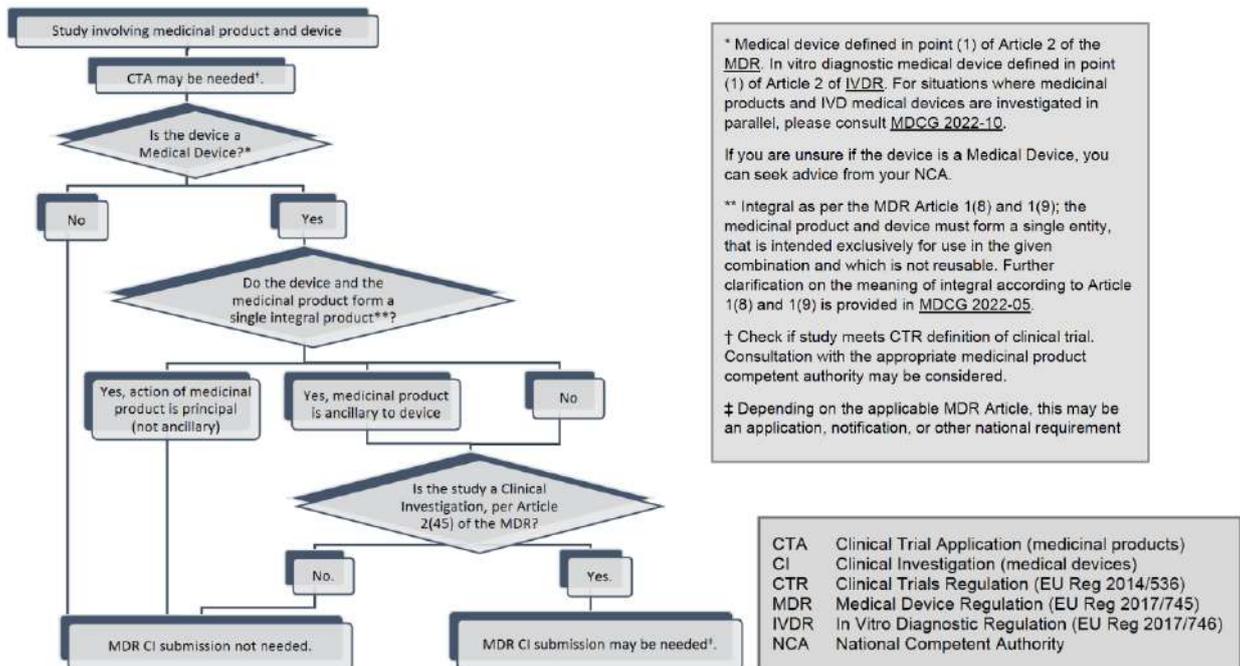
y queremos obtener el marcado CE del ps

En este caso debemos incluir el PS como parte del estudio y presentar una solicitud de IC con producto sanitario.

Medical Devices

Medical Device Coordination Group Document

MDCG 2021-6 Rev. 1



Ver guía MDCG 2021-6 rev1 *Questions & Answers regarding clinical investigation MDR*

1.5. ¿Cómo proceder con un estudio de un Producto Sanitario sin marcado CE que incluye un hardware no PS, e.g. smartwatch o móvil?

En caso de utilizarse en combinación con un equipo electrónico este no tiene por que ser cualificado como producto sanitario.

En caso de que el fabricante incluya esta electrónica en el producto sanitario debe tener marcado CE según MDR/IVDR. Si no esta incluido en el producto sanitario debe tener el marcado CE según la reglamentación europea aplicable (e.g. RED, EMC, LVDD). Se debe analizar caso a caso y solicitar al promotor la declaración de conformidad del fabricante.

Ver guía MDCG 2023-4 *Medical Device Software (MDSW) – Hardware combinations Guidance on MDSW intended to work in combination with hardware or hardware components*

1.6. ¿Cómo proceder con un estudio de un medicamento que incluye un Producto Sanitario IVDR sin marcado CE?

No puede utilizarse un producto sanitario sin marcado CE en un estudio clínico salvo si es como parte de su investigación clínica. Debería en este caso obtenerse aprobación del CEIm de la IC del medicamento y además la del producto sanitario.

Desde el punto de vista práctico es recomendable revisar la disponibilidad del un producto sanitario con marcado CE para sustituir a este si no es el fin del ensayo.

En caso de ser parte del estudio debemos analizar la necesidad de presentar una solicitud de IC con producto sanitario IVD en caso ser aplicable el art.58 IVDR.

En caso de utilizar un producto IVD fuera de la finalidad prevista por su fabricante, el promotor se convierte en fabricante del mismo. (e.g. RUO o LDT)

(MDCG 2022-10 pregunta 15)

Ver guía MDCG 2022-10 y MDCG 2021-6 rev1

1.7. Combined trial - Companion Diagnostics CDx IVDR ¿Cómo proceder con un estudio de un medicamento codesarrollado con un Producto Sanitario IVDR?

En este caso se trata de un producto sanitario IVDR desarrollado en paralelo con un medicamento para establecer la seguridad y eficacia de su uso conjunto.

Art.2.7) IVDR «prueba diagnóstica para selección terapéutica»: un producto que resulte indispensable para la utilización segura y eficaz de un medicamento determinado con el fin de:

a) determinar, antes o durante el tratamiento, qué pacientes tienen más posibilidades de beneficiarse del medicamento correspondiente;

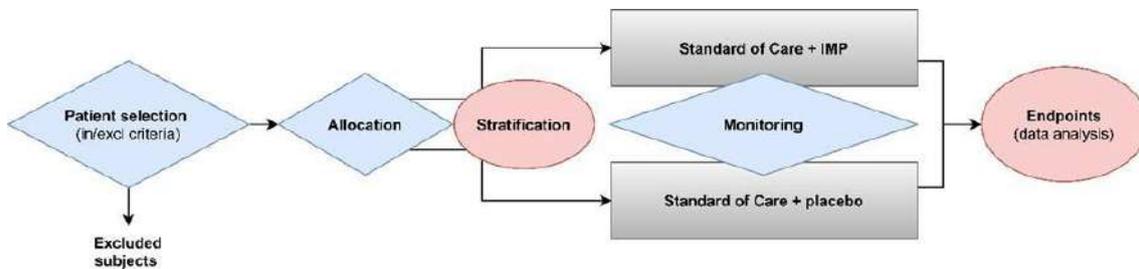
o

b) determinar, antes o durante el tratamiento, qué pacientes pueden tener un riesgo mayor de presentar reacciones adversas graves como resultado del tratamiento con el medicamento correspondiente;

(se suelen denominar Companion Diagnostics CDx). Ver MDCG 2020-16

Nota: si es CDx pero se realiza con muestras sobrantes, no precisa autorización pero si su comunicación a la Autoridad Sanitaria (art.58.2 IVDR)

Su uso se representa en esta figura de ejemplo (pregunta 6 MDCG 2022-10), donde tenemos dos brazos de tratamiento y los procesos en forma de diamante serian CDx.



Los procesos de “Stratification” y “Endpoints -data análisis” son retrospectivos y no tienen impacto en el tratamiento del paciente durante la IC y por tanto no tienen un fin médico.

Tampoco se consideran CDx los productos para monitorizar la respuesta al tratamiento con un producto terapéutico concreto con el fin de ajustar el tratamiento para lograr una mayor seguridad o eficacia. (en esto difiere de FDA que los considera CDx)

En caso de productos IVDR companion diagnostics su evaluación como co-desarrollo con un medicamento debe realizarse por un promotor que solicite para ambos productos.

En caso de utilizar un producto IVD fuera de la finalidad prevista por su fabricante, el promotor se convierte en fabricante del mismo. (e.g. RUO o LDT)

(MDCG 2022-10 pregunta 15)

Ver guías MDCG 2022-10 *Q&A on the interface between Regulation (EU) 536/2014 on clinical trials for medicinal products for human use (CTR) and Regulation (EU) 2017/746 on in vitro diagnostic medical devices (IVDR); y EMA CDx frequently asked questions medicinal products development and assessment involving companion diagnostics*

¿Puede evaluarse por un mismo CEIm?

Si, según IVDR, salvo que la legislación nacional no lo permita (ver pregunta 16 MDCG 2022-10)

1.8. Algunas cuestiones adicionales

2. Cualificación ¿Qué se considera Producto Sanitario? ¿y un accesorio?

Los productos sanitarios vienen definidos en el reglamento MDR y básicamente es cualquier dispositivo para uso en humanos destinado un fin médico y que no sea un medicamento. Se incluyen además productos para control o apoyo a la concepción, los de limpieza y desinfección o esterilización y los denominados como sin fin médico de la lista de anexo XVI usados típicamente en estética (ejemplos: equipo depilación láser, implantes mamarios, rellenos faciales, ...).

Los productos sanitarios IVDR son aquellos que además están específicamente destinados al análisis de muestras biológicas. (reactivos, analizadores y contenedores para muestras)

También están regulados los accesorios de los productos sanitarios que son productos necesarios para el uso de un producto sanitario o que bien que lo complementan para una función. (ejemplo: electrodos de ECG, colgador de bolsa de suero, ...)

Se clasifican según su riesgo intrínseco como clases I, IIa, IIb y III para MDR y clases A, B, C y D para IVDR.

El propio fabricante debe adjuntar como parte de una solicitud de IC con un producto sanitario a la AASS una Declaración de Conformidad con los requisitos generales de

seguridad y funcionamiento del MDR o IVDR, salvo los requisitos objeto de la investigación.

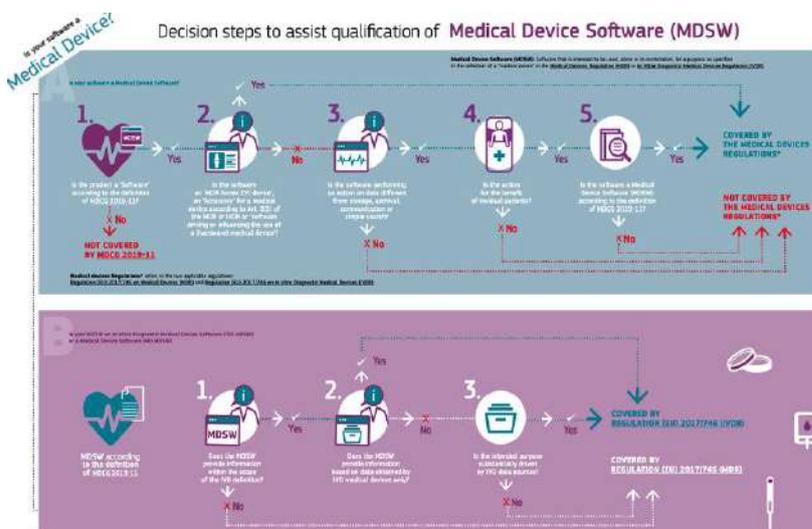
En caso de que en la IC se use un producto “no sanitario” y dada la dificultad en la cualificación de algunos productos, es útil solicitar una aclaración de que el producto no es un producto sanitario para evitar confusión.

Si tenemos duda sobre la correcta cualificación y clasificación la AEMPS tiene un servicio de consulta para que el fabricante o su espónsor puedan confirmarla.

Ver guías MDCG 2021-24 clas. MDR, MDCG 2020-16 Rev.2 clas. IVDR.

3. Cualificación ¿Cómo determinar si los sistemas de inteligencia artificial (IA) o programas informáticos deben ser considerados productos sanitarios (MD)?

Los programas informáticos con consideración de productos sanitarios incluyendo los IA, son en general difíciles de cualificar y clasificar y para ello se usan las directrices de la MDCG 2019-11:



1	¿Es el producto "software" según la definición de esta guía? Software: Conjunto de instrucciones que procesa datos de entrada y crea datos de salida.	SI (go2) NO (no
---	---	--------------------

	"Datos de entrada": Cualquier dato proporcionado al software con el fin de obtener datos de salida tras el cómputo de estos datos. "Datos de salida": Cualquier dato producido por un software.	cubierto por la guía)
2	Es el software un producto de an. XVI, un accesorio, o un sw que controla o influencia otro ps?	SI (go6) NO (go3)
3	¿El software realiza una acción sobre los datos distinta del almacenamiento, el archivo, la comunicación o la simple búsqueda?	SI (go4) NO (go7)
4	¿La acción beneficia a pacientes individuales? (no es e.g. big data)	SI (go5) NO (go7)
5	¿Es el software un "software producto sanitario" (MDSW) según la definición de esta guía? El software producto sanitario es el software destinado a ser utilizado, solo o en combinación, para un fin especificado en la definición de "producto sanitario" del reglamento de productos sanitarios (art.2.1 MDR) o del reglamento de productos sanitarios para diagnóstico in vitro (art.2.2 IVDR)	SI (go6) NO (go7)
6	Cubierto por los reglamentos de producto sanitario	MDSW
7	NO cubierto por los reglamentos de producto sanitario	NO

Si el SW está regulado por la normativa sobre productos sanitarios, revisamos ahora si es un MDSW MDR o IVDR, siguiendo los siguientes pasos:

1	¿Proporciona el software información dentro del alcance de la definición de IVDR?	SI (go2) NO (go 4)
2	¿Proporciona el software información basada únicamente en los datos proporcionados por el producto IVD?	NO (go3) SI (go 5)
3	¿La finalidad prevista se basa sustancialmente en fuentes de datos del IVD?	SI (go5) NO (go4)
4	Cubierto por la MDR (EU) 2017/745	MDSW MDR
5	Cubierto por la IVDR (EU) 2017/746	MDSW IVDR

4. Clasificación ¿Cómo determinar la clasificación del MDSW en base al riesgo según las reglas de anexo VIII?

Para el caso de MDR MDSW tenemos la regla 11 especial para MDSW independientes

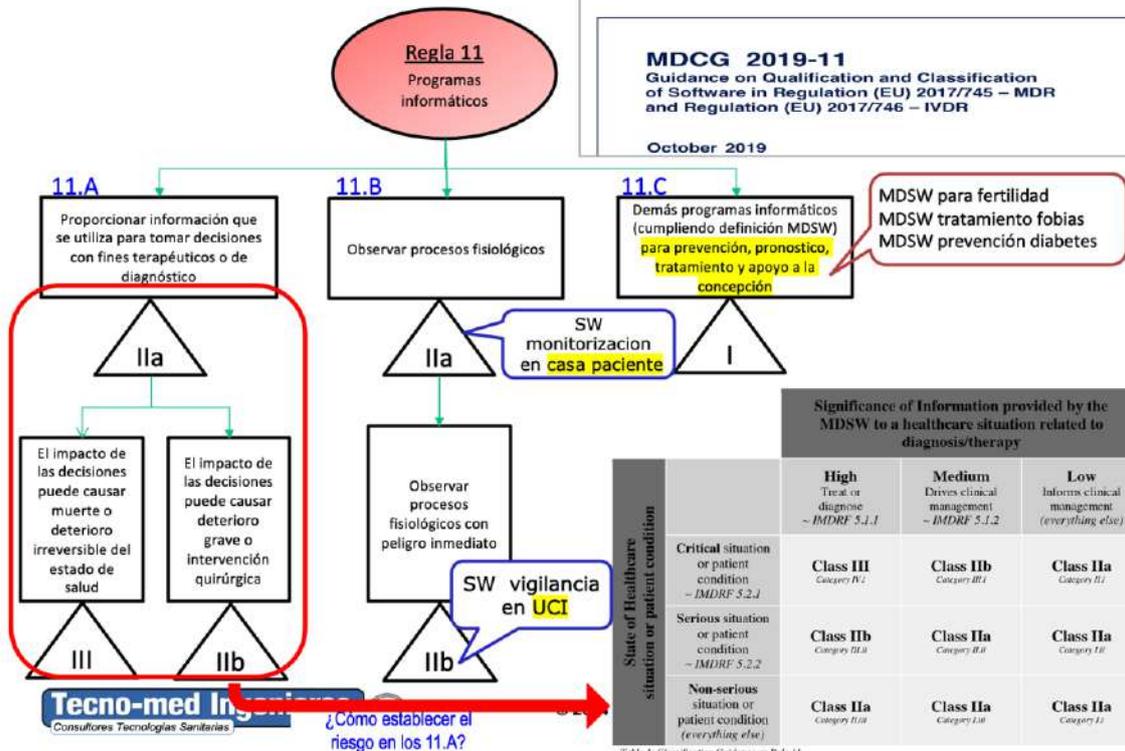
Regla 11 Software

Medical Device
Medical Device Coordination Group Document MDCG 2019-11

MD

MDCG 2019-11
Guidance on Qualification and Classification of Software in Regulation (EU) 2017/745 – MDR and Regulation (EU) 2017/746 – IVDR

October 2019



Ejemplos

Clases según Regla 11A

SW destinados a realizar el diagnóstico mediante análisis de imágenes para la toma de decisiones de tratamiento en pacientes con ictus agudo

SW destinados a establecer la terapia cognitiva en base a la salida del sw

SW destinados a analizar ritmo cardiaco y detectar anomalías

SW destinados a realizar consejo terapéutico en base a imágenes y datos paciente obeso

		Significance of Information provided by the MDSW to a healthcare situation related to diagnosis/therapy		
		High Treat or diagnose ~ IMDRF 5.1.1	Medium Drives clinical management ~ IMDRF 5.1.2	Low Informs clinical management (everything else)
State of Healthcare situation or patient condition	Critical situation or patient condition ~ IMDRF 5.2.1	Class III Category IV.1	Class IIb Category III.1	Class IIa Category II.1
	Serious situation or patient condition ~ IMDRF 5.2.2	Class IIb Category III.2	Class IIa Category II.2	Class IIa Category II.1
	Non-serious situation or patient condition (everything else)	Class IIa Category II.3	Class IIa Category I.3	Class IIa Category I.1

Table 1: Classification Guidance on Rule 11

Para el caso de IVDR

No tenemos regla 11 y los MDSW se clasifican en base a las reglas por el tipo de determinación que obtienen. Por ejemplo, para un MDSW para IVDR de diagnóstico genético es clase C.

Atención que los terminales donde se ejecuta el MDSW (ordenador, Tablet, smartwatch, smartphone, ...) no son en general producto sanitario.

El propio fabricante debe adjuntar como parte de una solicitud de IC con un producto sanitario a la AASS una Declaración de Conformidad con los requisitos generales de seguridad y funcionamiento del MDR o IVDR, salvo los requisitos objeto de la investigación.

En caso de que en la IC se use un producto no sanitario y dada la dificultad en la cualificación de algunos productos, es útil solicitar una aclaración de que el producto no es un producto sanitario para evitar confusión.

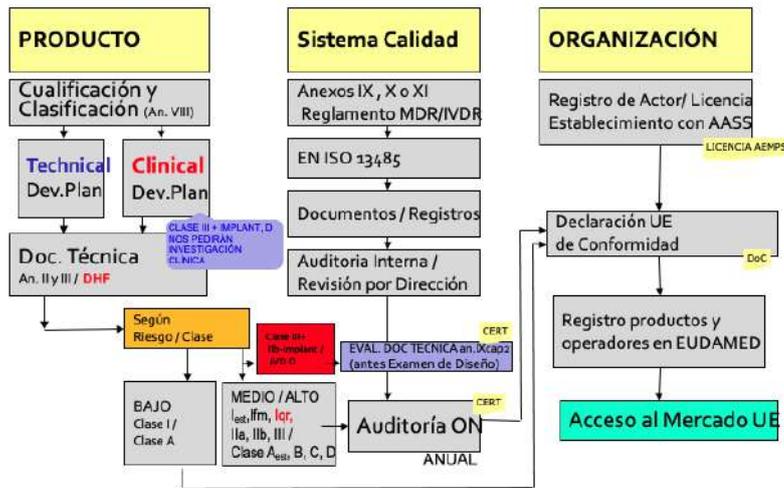
Si tenemos duda sobre la correcta cualificación y clasificación la AEMPS tiene un servicio de consulta para que el fabricante o su espónsor puedan confirmarla.

Ver guía MDCG 2019-11 clasificación MDSW.

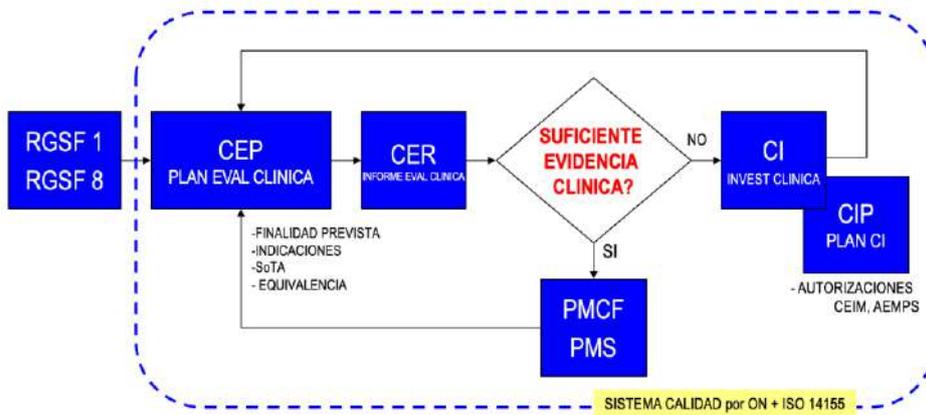
5. ¿Cómo se obtiene el marcado CE de un Producto Sanitario? ¿Es obligatorio realizar ICs?

El marcado CE de un producto sanitario se obtiene mediante un proceso de evaluación por parte de un Organismo Notificado o bien para los de bajo riesgo (clases I o A) por el propio fabricante.

Mercado CE
Pasos para llegar al mercado



Para todos los productos se debe efectuar una Evaluación Clínica (MDR) o del Funcionamiento (IVDR) y como parte de esta si los datos clínicos no son suficientes deberá realizarse una investigación clínica



6. ¿Qué tipos de IC con Producto Sanitario hay?

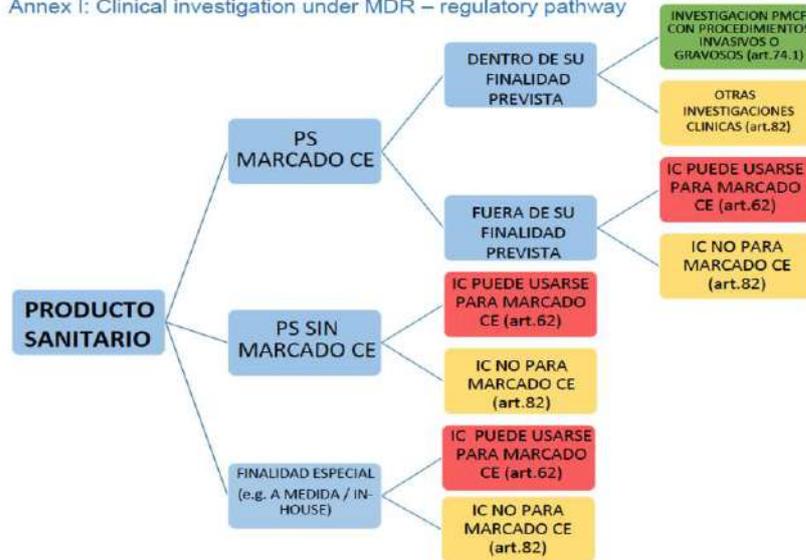
Para los productos MDR y sus accesorios

Medical Devices

Medical Device Coordination Group Document

MDCG 2021-6

Annex I: Clinical investigation under MDR – regulatory pathway



NEOPS

En los casos de art.62 debe contratarse un seguro de responsabilidad civil (art. 32, 33 RD 192/72023) de un mínimo de 250.000 Eur /paciente.

Ver guía MDCG 2021-6

Para los productos IVDR se realizarán siguiendo los art. 58 a 77 y anexo XIV los que requieren de muestras quirúrgicamente invasivas, estudios intervencionistas, los que incluyan procedimientos invasivos adicionales u otros riesgos y pruebas diagnosticas para selección terapéutica CDx.

Proceso de Evaluación del Funcionamiento

Figure 1. Overview of the Performance Evaluation process



Medical Devices
Medical Device Coordination Group Document MDCG 2022-2

MDCG 2022-2
Guidance on general principles of clinical evidence for *In Vitro* Diagnostic medical devices (IVDs)
January 2022

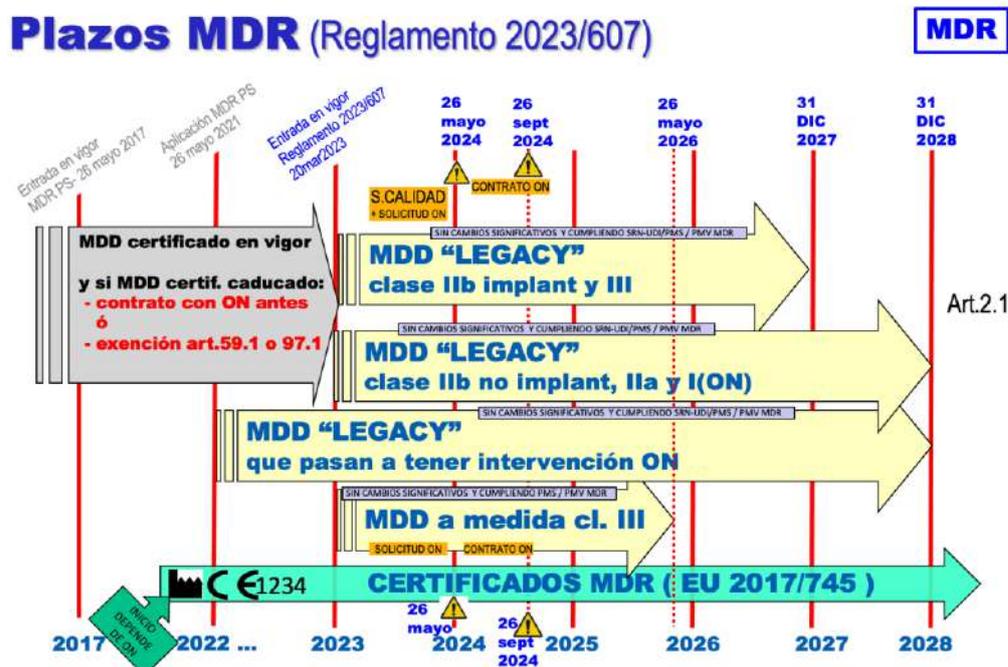
En el caso de productos sanitarios de anexo XVI (sin fin médico) en vez de demostrar beneficio clínico el requisito es demostrar su seguridad y funcionamiento (art.61.9 MDR)

7. ¿Cómo se si el mercado CE de un producto sanitario legacy (MDD, IVDD) es válido? ¿Cuáles son los plazos transitorios?

La legislación en vigor es:

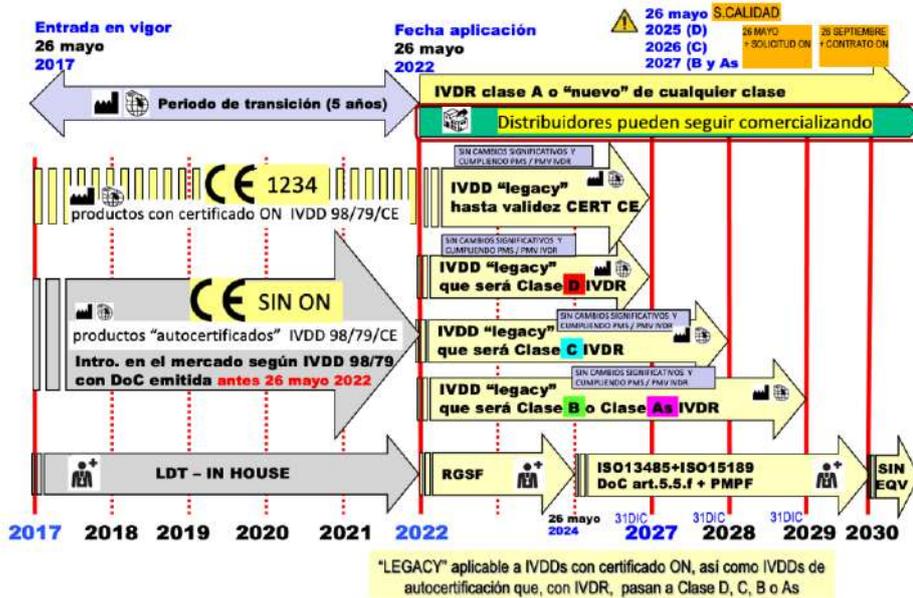
- Reglamentos MDR / IVDR
- RD 192/2023 / RD IVD (en proyecto)

Pero hay unos periodos transitorios en el que podemos tener productos cumpliendo las directivas predecesoras con la condición de no poder hacer cambios significativos sobre su diseño y finalidad prevista, estos productos se los denomina “legacy”. Estos son los periodos transitorios:



Plazos IVDR (según propuesta 2024/0021)

IVDR



8. ¿Que documentación avala la conformidad de un Producto Sanitario?

Documentos que avalan la conformidad de los productos MDR

Tabla 2 - Documentación que avala la conformidad de productos sanitarios con el Reglamento (EU) 2017/745

Producto	Marcado CE en etiquetado	Declaración de conformidad (Anexo IV)	Certificados Organismo Notificado*				
			IX, Cap I y III	IX con Cert. Sección 4	XI, Parte A	X + XI Parte A	X + XI Parte B
Clase I	CE	X					
Clase I estéril	CE 0000	X	X		X		
Clase I con función de medición	CE 0000	X	X		X		
Clase I instrumento quirúrgico reutilizable	CE 0000	X	X		X		
Clase IIa	CE 0000	X	X ³		X ³		X ³
Clase IIb	CE 0000	X	X ²			X ²	X ²
Clase IIb implantable	CE 0000	X	X ¹			X ¹	X ¹
Clase III	CE 0000	X		X		X	X
Agrupaciones	En cada producto	X					
Productos sanitarios a medida IMPLANTABLES de la Clase III	CE 0000	X (según Anexo XIII)					
OTROS Productos sanitarios a medida	NO	X (según Anexo XIII)	X (sólo Cap I)		X		

*Los anexos se citan con la numeración contemplada en el Reglamento (EU) 2017/745 que resulta de aplicación a los productos concretos. Para una clase de producto determinada, son aceptables los certificados que avalan la conformidad del producto de cualquiera de las rutas indicadas con X.

1. Incluye la evaluación de la documentación técnica según sección 4 del Anexo IX para CADA PRODUCTO.
2. Incluye la evaluación de la documentación técnica según sección 4 del Anexo IX para cada GRUPO GENÉRICO de productos.
3. Incluye la evaluación de la documentación técnica según sección 4 del Anexo IX para cada CATEGORÍA de productos.

Documentos que avalan la conformidad de los productos **IVDR**

Tabla 2 - Documentación que avala la conformidad de productos sanitarios con el Reglamento (EU) 2017/746

Producto / Product	Marcado CE en etiquetado / CE marking on labeling	Declaración de conformidad (Anexos II, III y IV) / Declaration of conformity (Annexes II, III and IV)	Certificados Organismo Notificado* / Notified Body Certificates*			
			Anexo IX Cap I y Cap III	Anexo IX Cap II	Anexo X + Anexo XI	Anexo XI
Clase A	CE	X				
Clase As	CE 0000	X	X			X
Clase B	CE 0000	X	X ^{2,5}			
Clase C	CE 0000	X	X ^{2,3,4}	X ⁶	X	
Clase D	CE 0000	X	X	X ^{1,2,3}	X ³	

*Los anexos se citan con la numeración contemplada en el Reglamento (EU) 2017/746 que resulta de aplicación a los productos concretos. Para una clase de producto determinada, son aceptables los certificados que avalan la conformidad del producto de cualquiera de las rutas indicadas con X.

- En el caso de productos “legacy” debemos poder revisar:
- Declaración de Conformidad (de fecha previa a la fecha de aplicación) con anexo de aplicación de legacy (formato propuesto por asociación Medtech)
 - Certificado de Organismo Notificado (si aplica) y
 - “Confirmation Letter” del ON (en caso de certificado del ON caducado)

9. ¿Qué normativa técnica aplica a la IC con Producto Sanitario MDR e IVDR?

Las normas aplicables a las investigaciones clínicas con productos sanitarios son:

- EN ISO 14155:2020 Investigación clínica de productos sanitarios para humanos. Buenas prácticas clínicas.
- EN ISO 20916:2024 Estudios de evaluación del funcionamiento usando especímenes de humanos. Buenas prácticas de estudio

que representan el estado de la técnica y deben usarse por los fabricantes para demostrar conformidad del producto.

<p>EUROPEAN STANDARD NORME EUROPÉENNE EUROPÄISCHE NORM</p> <p>August 2020</p> <p>ICS 11.100.20</p> <p>English Version</p> <p>Clinical investigation of medical devices for human subjects - Good clinical practice (ISO 14155:2020)</p>	<p>EN ISO 14155</p> <p>MD</p>	<p>EUROPEAN STANDARD NORME EUROPÉENNE EUROPÄISCHE NORM</p> <p>March 2024</p> <p>ICS 11.100.10</p> <p>English Version</p> <p>In vitro diagnostic medical devices - Clinical performance studies using specimens from human subjects - Good study practice (ISO 20916:2019)</p>	<p>EN ISO 20916</p> <p>IVD</p>
---	---	---	--

10. ¿Qué legislación aplica a la IC con Producto Sanitario MDR e IVDR? ¿Tenemos directrices para su aplicación?

La legislación aplicable en vigor es:

- Reglamentos MDR / IVDR
- RD 192/2023 / RD IVD

Pero hay unos periodos transitorios en el que podemos tener productos cumpliendo las directivas predecesoras con la condición de no poder hacer cambios significativos sobre su diseño y finalidad prevista, estos productos se los denomina “legacy” (ver pregunta 4)

Son útiles además las directrices MDCG que publica la Comisión Europea:

Referencia	Título
MDCG 2024-5	Guidance on the Investigator’s Brochure content
MDCG 2024-5 App A	Appendix A of the MDCG 2024-5
MDCG 2024-4 IVD	Safety reporting in performance studies of in vitro diagnostic medical devices under Regulation (EU) 2017/746
MDCG 2024-4 App IVD	Appendix – Performance Study Summary Safety Reporting Form
MDCG 2024-3	Guidance on content of the Clinical Investigation Plan for clinical investigations of medical devices
MDCG 2024-3 App A	Clinical Investigation Plan Synopsis Template
MDCG 2023-7	Guidance on exemptions from the requirement to perform clinical investigations pursuant to Article 61(4)-(6) MDR and on sufficient levels of access’ to data needed to justify claims of equivalence
MDCG 2023-4	Medical Device Software (MDSW) – Hardware

Referencia	Titulo
	combinations Guidance on MDSW intended to work in combination with hardware or hardware components
2023/C 163/06	Commission Guidance on the content and structure of the summary of the clinical investigation report
MDCG 2022-20 IVD	Substantial modification of performance study under Regulation (EU) 2017/746
MDCG 2022-19 IVD	Performance study application/notification documents under Regulation (EU) 2017/746
MDCG 2022-10 IVD	Q&A on the interface between Regulation (EU) 536/2014 on clinical trials for medicinal products for human use (CTR) and Regulation (EU) 2017/746 on in vitro diagnostic medical devices (IVDR)
MDCG 2022-2 IVD	Guidance on general principles of clinical evidence for In Vitro Diagnostic medical devices (IVDs)
MDCG 2021-28	Substantial modification of clinical investigation under Medical Device Regulation
MDCG 2021-20	Instructions for generating CIV-ID for MDR Clinical Investigations
MDCG 2021-8	Clinical investigation application/notification documents
MDCG 2021-6 - Rev.1	Regulation (EU) 2017/745 –Questions & Answers regarding clinical investigation
MDCG 2020-13 - Word	Clinical evaluation assessment report template
MDCG 2020-10/1 Rev.1 MDCG 2020-10/2 Rev. 1	Guidance on safety reporting in clinical investigations Appendix: Clinical investigation summary safety report form
MDCG 2020-8	Guidance on PMCF evaluation report template
MDCG 2020-7	Guidance on PMCF plan template
MDCG 2020-6	Guidance on sufficient clinical evidence for legacy devices Background note on the relationship between MDCG 2020-6 and MEDDEV 2.7/1 rev.4 on clinical evaluation
MDCG 2020-5	Guidance on clinical evaluation – Equivalence
MDCG 2020-1	Guidance on clinical evaluation (MDR) / Performance evaluation (IVDR) of medical device software
MDCG 2019-9 - Rev.1	Summary of safety and clinical performance

11. ¿Qué diferencia hay con una Investigación biomédica?

Investigación Clínica vs Inv.Biomédica

ICPS-Investigación clínica ps Reglamento MDR

Art.2.45 "investigación clínica": cualquier investigación sistemática en la que participen uno o más sujetos humanos efectuada con objeto de evaluar la seguridad o el funcionamiento de un producto;



Art.2.2 RD 1090/2015 que regula ensayos clínicos

d) «Investigación clínica con productos sanitarios»
Cualquier investigación sistemática en uno o más sujetos humanos con objeto de evaluar la seguridad o las prestaciones de un producto.

ICPS PRECISA APROBACION AEMPS

IBPS-Investigación biomédica Ley 14/2007

Esta Ley tiene por objeto regular, ... investigación biomédica::

- a) investigación que use procedimientos invasivos
 - b) La donación y utilización de ovocitos, ...
 - c) El tratamiento de muestras biológicas.
 - d) almacenamiento y movimiento de m.biológicas.
 - e) Los biobancos.
 - f) Comité de Bioética y CEI
 - g) mecanismos de fomento y promoción,...
2. Análisis genéticos

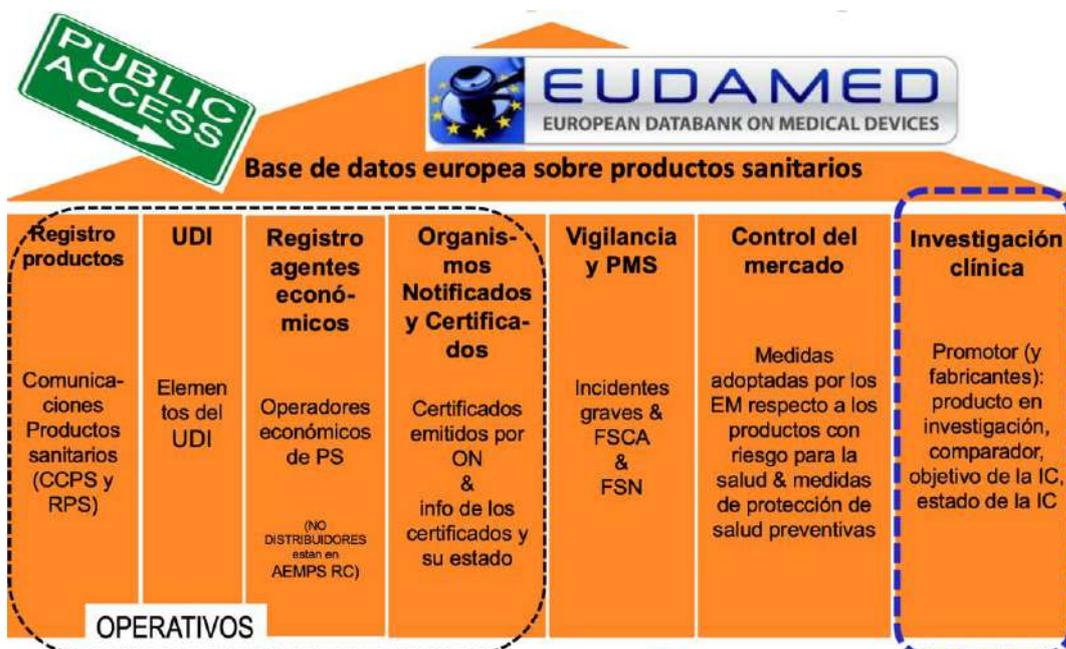
EXCLUYE PS

Art. 1.3 3. La investigación biomédica a la que se refiere esta Ley incluye la **investigación de carácter básico y la clínica**, con la **excepción** en este último caso de los **ensayos clínicos con medicamentos y productos sanitarios**, que se regirán por su normativa específica. (RD 1090/ 2015)

IBPS NO PRECISA APROBACION AEMPS

12. ¿Cómo afectará EUDAMED al proceso de investigaciones clínicas con PS? ¿Cuándo estará operativa?

EUDAMED será la base de datos donde se gestionarán las IC realizadas en Europa e incluye un módulo específico de Investigación Clínica y de Evaluación del Funcionamiento



La propuesta, ya aprobada, de la Comisión (que incluye nuevos plazos para IVDR) es que a medida que estén disponibles los distintos módulos se establezca su obligatoriedad (antes de fin de 2025) y permitirá la evaluación coordinada

12.1. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Real Decreto 192/2023 de productos sanitarios.
- Real Decreto IVD productos sanitarios para diagnóstico in vitro (proyecto).
- Reglamento (UE) 2017/745 sobre los productos sanitarios
- Reglamento (UE) 2017/746 sobre p. sanitarios para diagnóstico in vitro.
- Real Decreto 1090/2015 por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos.
- MDCG (ver guías aplicables en pregunta 11)
https://health.ec.europa.eu/medical-devices-sector/new-regulations/guidance-mdcg-endorsed-documents-and-other-guidance_en
- Reglamento (UE)2016/679 de Protección de Datos (REPD)
- Copias de trabajo de referencias
<https://www.dropbox.com/scl/fo/0a68c0e11yj746c8gym0h/AOE1DJXdqRelbtqSz9uKkQs?rlkey=kjbfco92g989capyh1u7jb3&dl=0>

TALLER 3. Investigación con personas con deterioro cognitivo y enfermedad mental. Valoración de la capacidad.

Expertos:

- María Eugenia Marzo Sola. Médico especialista en Neurología, Hospital General de La Rioja.
- Itziar Alkorta Idiakez. Profesora Titular de Derecho Civil, Universidad del País Vasco. (UPV/EHU).

Moderadores:

Rosa Conde Vicente. ANCEI.

Patricia Fernández del Valle. ANCEI.

Yolanda Zaldívar Ballogera. Jurista CEIm de La Rioja.

La investigación con personas con deterioro cognitivo y enfermedad mental es un tema de gran interés y que plantea desafíos éticos y legales. En el pasado reciente y todavía ahora no es raro que se excluya a dichas personas en proyectos de investigación por la creencia de que no tienen capacidad de tomar decisiones y por tanto no podrían firmar un consentimiento informado.

En cuanto a la demencia/deterioro cognitivo, la enfermedad más frecuente es la Enfermedad de Alzheimer. Se estima que en 2025 más de 60 millones de personas en el mundo padecerán Enfermedad de Alzheimer y en el año 2050 más de 120 millones. El número de pacientes con demencia aumenta de forma constante en el mundo y es una prioridad de salud pública. Esta razón cuantitativa bastaría para justificar la investigación biomédica en personas con demencia. Por ello, es

imprescindible analizar los requisitos éticos y jurídicos para su participación en estudios y ensayos clínicos.

Por otra parte, participar en un ensayo clínico no solo ofrece un conocimiento valioso y generalizable, también puede ofrecer la posibilidad de acceder de forma temprana a un tratamiento innovador aún no autorizado. No incluir a personas con alteración cognitiva por este motivo podría ser discriminatorio, siempre que se cumplan las medidas que aseguren su protección.

Actualmente, el diagnóstico de la Enfermedad de Alzheimer, con ayuda de biomarcadores, se hace de forma muy precoz, cuando la persona no tiene apenas síntomas. En esta fase de la enfermedad queda bastante claro que hay capacidad para tomar decisiones. Cuando la investigación se realiza en fases más avanzadas puede haber más dudas y sería objeto de valoración. Según el estadio de la demencia el diseño, objetivos, metodología, proceso de toma de decisiones y consentimiento informado deben ser diferentes.

En cuanto a las enfermedades mentales graves, por ejemplo, la esquizofrenia o la depresión mayor, por su naturaleza pueden evolucionar de una manera errática o por episodios. A diferencia de un enfermo con demencia o una persona con discapacidad intelectual, el enfermo mental no siempre está instalado en su déficit o enfermedad. La mayoría de los trastornos psiquiátricos presentan una evolución irregular y comportan modificaciones del estado mental. Esto conlleva que siempre que un paciente tenga la capacidad de decidir de manera responsable, debe poder hacerlo incluso a pesar de los fracasos anteriores. El diagnóstico psiquiátrico no presupone en sí mismo un grado o nivel de competencia mental.

El consentimiento informado en investigación es el proceso por el que una persona de forma libre e informada toma la decisión de participar o no en un estudio. Para que se lleve a cabo de forma adecuada el sujeto debe tener la capacidad para tomar esa decisión, debe recibir la información suficiente ajustada a su nivel de comprensión y debe tomar la decisión de forma voluntaria.

Se estima que en torno al 5-10% de la población general puede presentar limitaciones para decidir participar en un proyecto de investigación y en la población que padece

enfermedades que afectan a la función cerebral la cifra es superior. La valoración de la capacidad de los sujetos para tomar la decisión de participar en un estudio es por tanto necesaria si queremos garantizar la validez y la calidad del consentimiento informado.

La determinación de la capacidad no es el resultado de un examen teórico sino de un juicio funcional o práctico. No se basa en la existencia de una deficiencia o discapacidad declarada previamente o identificada, sino en la influencia de dicha condición en la aptitud para otorgar el consentimiento necesario para realizar una actividad determinada en un momento dado. La capacidad es caso y tiempo específica; una persona puede ser capaz para una función, pero no para otra y además puede variar en un mismo individuo a lo largo del tiempo. En principio ha de considerarse a toda persona autónoma; la capacidad debe presumirse y la falta de capacidad debe demostrarse. La evaluación de la capacidad es una tarea compleja.

A lo largo de los últimos treinta años ha existido un interés creciente para desarrollar herramientas para la evaluación formal de la capacidad de decidir en un consentimiento informado. Todas las herramientas se fundamentan en valorar cuatro dimensiones: comprensión de la información, apreciación de los efectos en la persona, razonamiento lógico en el proceso de decidir y capacidad de expresar la elección. La herramienta más utilizada a nivel internacional para ayudar a los investigadores y comités de ética en investigación es la entrevista MacArthur Competence Assessment Tool for Consent Research (MacCAT-CR).

MacCAT-CR es una entrevista semiestructurada compuesta por 21 preguntas diferenciadas en cuatro bloques o dimensiones y se puntúa comprensión, apreciación, razonamiento y expresión. La entrevista se adapta al contenido del proyecto concreto. Lo que debe quedar claro tras la entrevista es que la persona debe saber responder a las siguientes preguntas: ¿cuál es el objeto del estudio?, ¿cuáles son los beneficios del estudio?, ¿cuáles son los riesgos del estudio?, ¿por qué quiere o no quiere participar?, ¿le plantea algún problema con sus valores participar en el estudio?

En un estudio realizado en 192 pacientes con diferentes diagnósticos psiquiátricos (50 con esquizofrenia, 46 con trastorno del estado de ánimo, 43 con trastorno de ansiedad, 53 con trastorno por consumo de alcohol, cannabis, cocaína) tras realizar la entrevista

MacCT-CR se encontró que el 70% de ellos tenían capacidad para consentir. Con estos datos podemos concluir que no es prudente emitir juicios absolutos respecto a la capacidad de decisión en personas con patología mental o adictiva basándonos solamente en su diagnóstico ya que la mayoría de las veces son capaces de dar un consentimiento válido.

El modo de transmisión de la información es clave. Se debe hacer de la forma más clara posible, debe excluir términos demasiado técnicos o difíciles, puede usar gráficos, diagramas, dibujos que facilite la comprensión. Por supuesto sin dejar de ser rigurosa.

Bibliografía:

Appelbaum P.S. & Grisso, T. (2001). *MacCAT-CR: MacArthur Competence Assessment Tool for Clinical Research. Professional*. Sarasota, FL: Professional Resource Press.

Baón B. (2013). *Adaptación y Validación Española de la Entrevista Macarthur Competency 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, Madrid, España.

Boada M. & Robles A. (2009). *Documento Sitges 2009. Capacidad para tomar decisiones durante la evolución de una demencia: reflexiones, derechos y propuestas de evaluación*. Barcelona, España: Editorial Glosa.

Garjardo J, Aravena JM. *Tensiones e torno a la inclusión de personas con diagnóstico de demencia en investigación científica*. *Acta Bioethica* 2017; 23 (2): 253-258.

Morán I (2017). *Valoración de la capacidad para consentir participar en investigación en pacientes con patología psiquiátrica y adictiva: propuesta de intervención*. (tesis doctoral). Universidad de Murcia.

Serrano C, Filippin F, Eiguchi K. *Encuesta sobre ética e investigación en enfermedad de Alzheimer prodrómica*. *Neurol Arg* 2016; 8(4): 237-245.

NOVEDADES EN RELACIÓN AL CONSENTIMIENTO DEL INTERESADO PARA EL USO DE SUS DATOS DE SALUD EN INVESTIGACIÓN SANITARIA

Itziar Alkorta Idiakez

Profesora Titular de Derecho Civil UPV/EHU

INTRODUCCIÓN

¿Puede una persona discapacitada otorgar consentimiento para el tratamiento con fines de investigación con sus datos de salud? ¿Qué ocurre con los datos sanitarios una vez fallecida la persona titular de los mismos? ¿Cómo se regula el uso de datos sanitarios para la investigación dirigida a certificar software de salud?

A estas preguntas responden tres normas jurídicas que se han promulgado en los últimos años, introduciendo importantes cambios en la materia. Nos referimos a la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales; la Ley 8/2021, de 2 de junio, por la que se reforma la legislación civil y procesal para el apoyo a las personas con discapacidad en el ejercicio de su capacidad jurídica; y el Reglamento (UE) 2017/745 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 5 de abril de 2017, sobre los productos sanitarios.

EL CONSENTIMIENTO PARA EL TRATAMIENTO DE DATOS EN INVESTIGACIÓN SANITARIA POR PARTE DE MENORES Y PERSONAS DISCAPACITADAS

No hay duda de que tanto los menores como las personas mayores son merecedoras del disfrute del derecho fundamental a la protección de sus datos personales en

condiciones de igualdad real y efectiva con respecto al resto de los ciudadanos. La privación o menoscabo de este derecho por causa de la menor edad o la discapacidad supone un trato discriminatorio y contrario a su propia dignidad personal.

El artículo 7.1 de la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales (LOPDGDD) establece que el tratamiento de los datos personales de un **menor de edad** únicamente podrá basarse en su consentimiento cuando sea mayor de 14 años. Por consiguiente, el menor que haya cumplido esta edad puede consentir válidamente el tratamiento de sus datos en estudios clínicos con datos relativos a la salud. En cambio, el tratamiento de los datos de los menores de 14 años solo será lícito si consta el consentimiento del titular de la patria potestad o tutela.

El tratamiento de los datos de las **personas con discapacidad** no está regulado en el Reglamento General de Protección de Datos (RGPD). No hay mención a los representantes legales en su artículo 9.2.a), el cual considera el consentimiento explícito del interesado como una de las bases legales para el tratamiento de sus datos relativos a la salud. Tampoco la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales se refiere específicamente a esta problemática.

Para resolver esta cuestión es preciso acudir a la Ley 8/2021, de 2 de junio, por la que se reforma la legislación civil y procesal para el apoyo a las personas con discapacidad en el ejercicio de su capacidad jurídica. Según esta norma, la decisión sobre los datos personales recae en la propia persona con discapacidad que puede valerse de apoyos para su otorgamiento.

El ejercicio de este apoyo siempre debe estar regido por el respeto de la voluntad, intereses y preferencias del interesado. La persona que preste el apoyo deberá asistir a la persona con discapacidad para que esta pueda otorgar su consentimiento tras ser debidamente informada. En este punto se requiere la comprobación de que la voluntad de la persona mayor con discapacidad se está teniendo en cuenta de forma efectiva. En el caso de los proyectos de investigación, el clínico que asista al paciente deberá

comprobar que la persona con discapacidad, tras ser debidamente informada, y con el apoyo que requiera, sea quien otorgue su consentimiento libremente.¹

La Ley 8/2021, modifica el artículo 255 del Código civil expresando que cualquier persona mayor de edad en previsión o apreciación de la concurrencia de circunstancias que puedan dificultarle el ejercicio de su capacidad jurídica en igualdad de condiciones con las demás, puede prever o acordar en escritura pública medidas de apoyo relativas a su persona o bienes. Por ejemplo, ante una enfermedad como el Alzheimer u otra que afecte a su capacidad cognitiva y volitiva, la persona que desea ser geolocalizada o monitorizada o quiera que sus datos relativos a la salud sean utilizados para la investigación sanitaria, podrá expresar su voluntad ante notario.

En el caso particular de que el grado de discapacidad impida a la persona expresarse y no exista forma de averiguar cuál es su deseo en materia de tratamiento de datos de salud, como norma general, no se podrá realizar el tratamiento de los datos relativos a la salud salvo que se pueda justificar el tratamiento en otra base legal. En este sentido, el artículo 9.2.h) del RGPD permite tratar los datos sin el consentimiento expreso del interesado cuando sea necesario para el diagnóstico médico, prestación de asistencia o tratamiento de tipo sanitario². Pero, la autorización no se extiende al tratamiento para la investigación.

EL EJERCICIO DE LOS DERECHOS DE PROTECCIÓN DE DATOS PERSONALES EN EL ÁMBITO SANITARIO TRAS EL FALLECIMIENTO DEL INTERESADO

El fenómeno de la llamada “muerte digital” se ha convertido en un tema de interés central para la gestión de los datos sanitarios en una doble vertiente: la relativa a la protección de datos personales del fallecido y la relativa a la gestión de su perfil digital.

Como es sabido, la normativa de protección de datos no es de aplicación a los tratamientos de datos personales de personas fallecidas. Esta exclusión se basa en

¹ ALKORTA IDIAKEZ, I., “La protección del derecho a la autodeterminación informativa de los mayores en entornos conectados” en ALKORTA IDIAKEZ, I. y ATIENZA MACÍAS, E., Soluciones tecnológicas para los problemas ligados al envejecimiento. Reglamento General de Protección de Datos. Hacia un nuevo modelo de Privacidad, Dykinson, Madrid, 2020, pp.50-51.

² Artículo 9.2.h) del RGPD: “El tratamiento es necesario para fines de medicina preventiva o laboral, evaluación de la capacidad laboral del trabajador, **diagnóstico médico, prestación de asistencia o tratamiento de tipo sanitario** o social, o gestión de los sistemas y servicios de asistencia sanitaria y social, sobre la base del Derecho de la Unión o de los Estados miembros o en virtud de un contrato con un profesional sanitario y sin perjuicio de las condiciones y garantías contempladas en el apartado 3”.

el artículo 32 del Código Civil, el cual establece que el fallecimiento de una persona determina la extinción de su personalidad civil³.

No obstante, el artículo 3 de la LOPDGDD regula el acceso a los datos personales del fallecido, y el artículo 96 se refiere al testamento digital.

El **testamento digital** es un documento en el que se detallan aquellos recursos digitales en los que tenemos depositada información personal, así como instrucciones precisas sobre lo que se desea hacer con dicha información una vez que se produzca el fallecimiento.⁴

Se trata de un documento que se firma ante notario, al igual que sucede con un testamento normal, y en el que indicamos también la persona o personas a las que vamos a encargar que lleven a cabo dichas gestiones.

Cuando una persona fallece habiendo dejado ante notario un testamento digital, corresponderá a las personas que haya designado realizar cuantas acciones se deriven de lo establecido por el fallecido. Para ello, la Ley Orgánica 3/2018, de protección de datos personales y garantía de derechos digitales, permite el acceso a los contenidos digitales de la persona fallecida gestionados por los prestadores de Servicios de la Sociedad de la Información (SSI), tales como cuentas de correo o perfiles de redes sociales.

³ Aunque, el Tribunal Federal de Justicia de Alemania (BGH) en su sentencia ZR 183/17 del 12 de julio de 2018 resolvió que los padres de una chica menor fallecida en el metro de Berlín en extrañas circunstancias que hacían pensar que podía tratarse de un suicidio, estaban legitimados para acceder a su cuenta de Facebook para indagar sobre la muerte de la misma al haberse transmitido el contrato que firmó la fallecida con la plataforma a sus herederos, en este caso, sus padres. Por tanto, se podría afirmar que lo que realmente era transmisible era la posición contractual de la hija, pero no su identidad digital. El Tribunal Constitucional, afirmó que, *si el derecho fundamental a la protección de datos ha de ser considerado como el derecho del individuo a decidir sobre la posibilidad de que un tercero pueda conocer y tratar la información que le es propia, dicho derecho desaparece por la muerte de las personas, porque los tratamientos de datos personas fallecidas no podrían considerarse comprendidos dentro del ámbito de aplicación de la Ley. STC 292/2000 de 30 de noviembre de 2000 (BOE núm. 4 de 4 de enero de 2000).*

⁴ Cabe aclarar que los herederos no heredan los datos del fallecido ni los derechos sobre su perfil. La identidad digital no es parte de la masa hereditaria. La sentencia del Tribunal Supremo de 26 de noviembre de 2014, en la cual se resolvió que la lectura de los SMS por parte de los progenitores de una menor fallecida con el fin de identificar a las personas que le habían proporcionado drogas e inducido a la prostitución, no vulneraba el derecho a la intimidad ni de la menor ni de los recurrentes. Según el Tribunal, incluso en aquellos derechos personalísimos, que no se transmiten a los herederos, éstos si suceden al fallecido en el ejercicio de las acciones para su defensa, lo que les faculta para acceder de forma proporcionada a la documentación de sus comunicaciones (correspondencia, correos electrónicos o telemáticos, conversaciones grabadas, etc.) en la medida en que sean necesarios para la defensa de sus intereses, incluido obviamente, para ejercitar las acciones procedentes para la reparación de los daños causados al fallecido, tanto en el ámbito civil como en el penal. En consecuencia, el TS resolvió que no concurría vulneración alguna del derecho a la intimidad, tanto de la menor como del recurrente, por el hecho de que los sucesores legítimos de la joven accediesen a su documentación privada para conocer a los responsables de haberle proporcionado las drogas que acabaron ocasionando su muerte, y tomar medidas legales contra los responsables.

Según se recoge en el artículo 96.2 de la LOPDGDD, el acceso de estas personas a estos contenidos, no obstante, queda regulado de la siguiente manera.

Las personas designadas en el testamento digital podrán dirigirse a los prestadores de SSI para darles las instrucciones oportunas sobre su utilización, destino o supresión. El responsable del servicio al que se le comuniquen la solicitud de eliminación del perfil, deberá proceder sin dilación a la misma.

Las personas vinculadas al fallecido por razones familiares y sus herederos podrán acceder a dichos contenidos salvo prohibición expresa en el testamento digital

La prohibición de acceso establecida en el testamento digital no deberá afectar a los herederos cuando se trate de acceder a contenidos que puedan formar parte del patrimonio de la herencia

También podrán solicitar el permiso de acceso a dichos contenidos para el albacea testamentario o para aquella persona o institución a la que el fallecido hubiese designado.

Si el fallecido es menor de edad, el derecho de acceso a dichos contenidos se permitirá también a sus representantes legales o al Ministerio Fiscal

Si el fallecido tuviese alguna discapacidad, el derecho de acceso a dichos contenidos se permitirá también para sus representantes legales, el Ministerio Fiscal o aquellas personas o instituciones que hubiese designado para el ejercicio de funciones de apoyo

Por otra parte, el artículo 3 de la LOPDGDD establece que las personas vinculadas a la persona fallecida por razones familiares o de hecho así como sus herederos podrán dirigirse al responsable o encargado del tratamiento para solicitar el **acceso a los datos personales** de aquella, y en su caso, su rectificación o supresión, siempre que la persona fallecida no lo hubiese prohibido expresamente o así lo establezca una ley.⁵

⁵ Este tratamiento póstumo de los datos personales del interesado ya se contemplaba en el artículo 2.4 del Real Decreto 1720/2007, de 21 de diciembre, por el que se aprueba el Reglamento de desarrollo de la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal, según el cual "las personas vinculadas al fallecido, por razones familiares o análogas, podrán dirigirse a los responsables de los ficheros o tratamientos que contengan datos de éste con la finalidad de notificar el óbito, aportando acreditación suficiente del mismo, y solicitar, cuando hubiere lugar a ello, la cancelación de los datos".

El acceso solo se prohíbe por la negativa del fallecido o cuando lo establezca la ley⁶.

En caso de fallecimiento de personas con discapacidad, cuando se hayan establecido medidas de apoyo voluntarias que recojan la actuación del prestador de apoyo en el ámbito de protección de datos personales, tras el fallecimiento del interesado, el prestador de apoyo podrá ejercer estas facultades. Cuando se hayan establecido medidas judiciales de apoyo, la persona que presta el apoyo podrá ejercer los derechos del interesado siempre que en las medidas de apoyo judiciales se comprendieran estas facultades.

El artículo 3.2 de la LOPDGDD habla de “instrucciones”, “requisitos y condiciones para acreditar la validez y vigencia de estos mandatos e instrucciones” y la posibilidad de introducir un “registro”, para la gestión de los datos personales de las personas fallecidas, tomando como base un real decreto que, a día de hoy, no se ha desarrollado. De la lectura del presente artículo se puede deducir que el legislador tenía como objetivo crear un instrumento jurídico que, cuatro años más tarde, sigue sin existir.

Actualmente, y mientras no se reglamente al objeto de regular esta materia contemplada en la Ley orgánica, el documento de las voluntades anticipadas constituye un instrumento jurídico adecuado para que el interesado pueda plasmar su

⁶ La AEPD en su Informe 171/2008 de 4 de agosto de 2008 indica que el ejercicio del derecho de acceso a la historia clínica del fallecido corresponde a su cónyuge o persona vinculada con aquél por una relación de hecho similar, a los ascendientes y a los descendientes. En cuanto a los hermanos, la AEPD no los menciona, sin embargo, podría interpretarse que se trata un error, puesto que el texto se basa en el artículo 4 de la Ley Orgánica 1/1982, de 5 de mayo, reguladora de la protección civil de los derechos fundamentales al honor, a la intimidad personal y familiar y a la propia imagen, la cual sí que los contempla entre los legitimados. A su vez, la AVPD en su dictamen de 30 de mayo de 2019 ha concluido que estarán legitimados para acceder a la historia clínica del fallecido, salvo oposición expresa del mismo debidamente acreditada, su cónyuge o pareja de hecho, ascendientes, descendientes y hermanos. Quienes no acrediten ese parentesco o el vínculo de hecho, serán considerados como terceros, y al igual que los familiares afectados por la oposición expresa del fallecido, únicamente accederán a la historia clínica de este cuando exista un riesgo para su salud, y exclusivamente a aquellos datos clínicos del difunto estrictamente necesarios para proteger ese bien jurídico, salvo que fuesen designados en el testamento para el ejercicio de las acciones de la LO 1/1982, o herederos. Por tanto, según la interpretación de la AVPD, las personas que acrediten una relación familiar o de hecho del difunto estarán siempre legitimadas para acceder a la historia clínica del fallecido salvo que este lo hubiese prohibido. En este último caso, al igual que ocurre con las terceras personas, solo podrán acceder a la historia clínica de la persona fallecida si existe un riesgo para su propia salud, debiendo delimitarse el acceso a los datos clínicos que realmente sean necesarios. En esta misma línea, en la recomendación realizada por el Defensor del Pueblo al servicio vasco de salud (Osakidetza), se recoge que las peticiones de acceso de familiares de personas fallecidas se deben resolver previa comprobación de su condición de familiares y de la inexistencia de una prohibición expresa de la persona fallecida para ese acceso, y la falta de acreditación de justificación de un riesgo para la propia salud de la persona solicitante no puede ser interpretada como causa de denegación en estos procedimientos de acceso ARARTEKO. Recomendación general 9/2013 de 5 de noviembre.

voluntad en cuanto al tratamiento de sus datos relativos a la salud tras su fallecimiento, quedando todas sus pretensiones sanitarias juntas en un único documento.⁷

De esta manera, según LANDA, las personas mayores con discapacidad, podrán, con el apoyo que precisen, indicar en el documento de voluntades anticipadas cuál es su voluntad en cuanto al tratamiento de sus datos relativos a la salud que pueda realizarse tras su muerte. La persona designada por el interesado podrá, en base al artículo 15 del RGPD, solicitar el acceso a los datos relativos a la salud del fallecido. A su vez, podrá solicitar la rectificación o supresión de los datos personales de este último.

También se podría defender, siguiendo a la misma autora, que dichas voluntades se recojan directamente en el historial clínico de cada paciente.

LOS PROGRAMAS INFORMÁTICOS COMO PRODUCTOS SANITARIOS Y SUS RESPECTIVAS CERTIFICACIONES

La regulación de los productos sanitarios ha sido sometida a una profunda revisión tras la aprobación del Reglamento (UE) 2017/745 del Parlamento Europeo y del Consejo de 5 de abril de 2017 sobre los productos sanitarios (RPS).⁸

Si bien el RPS resulta de directa aplicación en los países de la Unión Europea, era preciso regular a nivel nacional algunos aspectos. Con esta finalidad se aprobó el Real Decreto 192/2023, de 21 de marzo, por el que se regulan los productos sanitarios, el cual concreta cuestiones tales como la determinación de la autoridad competente a efectos del reglamento, las garantías sanitarias de los productos; la fijación del régimen lingüístico, la regulación de los procedimientos para la fabricación de productos para su uso en el propio centro sanitario y para el reprocesamiento de productos de un solo uso y su utilización.

⁷ Es la opinión de Idoia Landa, *El consentimiento de la persona mayor con discapacidad para el tratamiento de sus datos relativos a la salud*, Barcelona: Atelier, 2023.

⁸ En relación a los productos sanitarios basados en software con inteligencia artificial, es de aplicación el Reglamento del Parlamento europeo y del Consejo por el que se establecen normas armonizadas en materia de inteligencia artificial (ley de inteligencia artificial) y se modifican determinados actos legislativos de la Unión.

El RPS (art. 2.1) define el producto sanitario como todo instrumento, dispositivo, equipo, **programa informático**, implante, reactivo, material u otro artículo destinado por el fabricante a ser utilizado en personas, por separado o en combinación, con algún fin médico específico como un diagnóstico, prevención, seguimiento, predicción, pronóstico, tratamiento o alivio de una enfermedad.

En relación con los programas informáticos, para ser considerados producto sanitario, no basta con que se utilicen en un contexto sanitario, sino que es necesario que su finalidad, definida por su fabricante, sea específicamente médica. En consecuencia, en situaciones en las que un producto no está concebido por su fabricante para ser utilizado con una finalidad médica, no puede exigirse la certificación de este como producto sanitario⁹.

Los productos sanitarios deben ir provistos del “marcado CE”, de manera que puedan circular libremente dentro de la Unión. El marcado CE es obligatorio para los productos fabricados en cualquier lugar del mundo que vayan a comercializarse en la UE.

Con el fin de obtener la marca CE, el fabricante debe seguir un procedimiento de “demostración de la conformidad”, garantizando que el producto cuenta con un alto nivel de seguridad y funcionamiento. Dependiendo del nivel de riesgo del dispositivo, los productos sanitarios se dividen en cuatro clases: clase I (nivel de riesgo más bajo), clase IIa, clase IIb y clase III (nivel de riesgo más alto). A partir de la calificación IIa y superiores, será necesario demostrar la conformidad ante uno de los organismos notificados reconocidos por la UE.

Con el fin de obtener la conformidad, podrán llevar a cabo investigaciones clínicas con productos sanitarios sin marcado CE como parte de la evaluación clínica para establecer y verificar que un producto, en condiciones normales de uso, sea adecuado para sus fines establecidos y ofrezca el funcionamiento previsto especificado por su fabricante; establecer y verificar los beneficios clínicos de un producto especificados por su fabricante o establecer y verificar la seguridad clínica del producto y determinar

⁹ Si se trata de productos relacionados con apps de salud o de bienestar que no sean considerados productos médicos, se de aplicación el Reglamento que regula el Espacio Europeo de Datos de Sanitarios.STJUE de 22 de noviembre de 2012, asunto C-219/11, caso Brain Products GmbH contra BioSemi VOF, Antonius Pieter Kuiper, Robert Jan Gerard Honsbeek y Alexander Coenraad Metting van Rijn, ECLI:EU:C:2012:742. Véase ALKORTA IDIAKEZ, I., El espacio europeo de datos sanitarios: nuevos enfoques de la protección e intercambio de datos sanitarios, Aranzadi, Pamplona, 2022, p. 80

los posibles efectos secundarios indeseables en condiciones normales de uso del producto y evaluar los riesgos en contraposición con los beneficios que aporta el producto (art. 62 del RPS).

Estas investigaciones clínicas deben estar sujetas a examen científico y ético, y se diseñarán y llevarán a cabo de tal modo que los derechos, la seguridad, la dignidad y el bienestar de los sujetos participantes queden protegidos y prevalezcan sobre cualesquiera otros intereses y que los datos clínicos generados sean científicamente válidos, fiables y sólidos.

Para poder dar inicio a las investigaciones, el promotor deberá disponer de una autorización de la AEMPS, el dictamen favorable único y vinculante a la realización de la investigación clínica en el centro emitido por un Comité de Ética de Investigación con medicamentos (CEIm) y la conformidad de la dirección del centro participante¹⁰.

Por su parte, el artículo 62.4.h) del RPS indica que las investigaciones clínicas con productos sanitarios sin marcado CE solo podrán realizarse, cuando se respete el derecho a la protección de los datos personales de los interesados. Por tanto, tratándose de datos de salud o de datos biométricos, dichas investigaciones deben contar con el consentimiento expreso del interesado en las condiciones previstas en el RGPD y en la LOPDGDD a las que hemos hecho alusión en los dos apartados anteriores.

¹⁰ Instrucciones de la AEMSPS para la realización de investigaciones clínicas con productos sanitarios en España, aemps, 30 de enero de 2023, disponible en: <https://www.aemps.gob.es/productos-sanitarios/investigacionclinica-productossanitarios/instrucciones-de-la-aemps-para-la-realizacion-de-investigaciones-clinicas-con-productos-sanitarios-en-espana/>

X CONGRESO ANCEI

LOGROÑO, 16 - 17 de MAYO de 2024

10 años promoviendo la ética en la investigación

Comunicaciones ANCEI

Grupo de Trabajo de los CEIm con la AEMPS sobre las investigaciones
clínicas con productos sanitarios88



Asociación Nacional de
Comités de Ética de la Investigación

Grupo de Trabajo de los CEIm con la AEMPS sobre las investigaciones clínicas con productos sanitarios

Grupo de trabajo para la elaboración del memorando de colaboración entre los Comités de Ética de la investigación con medicamentos (CEIm) y la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) para la evaluación de las investigaciones clínicas con productos sanitarios¹

Introducción

Los **productos sanitarios** engloban una amplia variedad de dispositivos, equipos, implantes, reactivos e incluso programas informáticos, destinados a ser utilizados en el ámbito sanitario con diversos fines médicos específicos para la mejora de la salud y calidad de vida de los pacientes. Su principal diferencia respecto a los medicamentos es el mecanismo de acción a través del cual ejercen su acción principal. En el caso de los productos sanitarios, en su definición se establece que no ejercen su acción principal por medios farmacológicos, inmunológicos ni metabólicos, mientras que son estos los mecanismos de acción que caracterizan a los medicamentos.

La **legislación de productos sanitarios** establece unos requisitos generales de seguridad y funcionamiento que deberán satisfacer los productos teniendo en cuenta

¹ **Representantes de la AEMPS:** M^a Concepción Rodríguez Mateos; **Representantes de CEIm:** Iciar Alfonso Farnós y María Rodríguez Velasco (CEIm de Euskadi); Lucía Arellano, Lina Leguizamó. (CEIm hospital Clinic Barcelona); Cristina Casas (CEIm hospital de Lleida); Lucía Llanos (CEIm hospital Jimenez Díaz); Pedro Zapater (CEIm hospital de Elche); Milagros Alonso (CEIm Sant Pau); Emma Fernández de Uzquiano (CEIm Hospital La Paz); Cristina Llop (CEIm Hospital del Mar); Alexis Rodríguez y Lujan Iavecchia (CEIm Vall D'Hebrón); Enric Soley Pérez (CEIm Aragón), Miguel Angel Lobo (CEIm Regional de Madrid), Itziar de Pablo y Carmen Ruiz (CEIm hospital Ramón y Cajal), Almudena Lage y Raquel Alcántara (CEIm HM Hospitales), David Pavía (CEIm del Departamento de Salud de Alicante); Neus Riba (CEIm Fundació Sant Joan de Déu)

su finalidad prevista. Además, exige que la confirmación de la conformidad con los citados requisitos, así como la evaluación de los efectos secundarios y de la aceptabilidad de la relación beneficio-riesgo se basen en datos clínicos, incluidos los datos sobre el seguimiento poscomercialización de los productos.

En relación a las **investigaciones clínicas con productos sanitarios y a los estudios del funcionamiento con productos sanitarios para diagnóstico in vitro**, los requisitos regulatorios están establecidos a nivel europeo en el Reglamento (UE) 2017/745 sobre productos sanitarios (1) y en el Reglamento (UE) 2017/746 sobre productos sanitarios para diagnóstico *in vitro* (2), respectivamente. A nivel nacional, están reguladas en el y en el Real Decreto 192/2023 por el que se regulan los productos sanitarios (3) y en el Real Decreto 1090/2015, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos (4) La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) publicó a su vez instrucciones específicas para la realización de investigaciones clínicas con productos sanitarios en España (5), con el objetivo de facilitar a los promotores la aplicación del Reglamento 2017/745, así como aclarar algunos requerimientos nacionales; este documento recoge información sobre aspectos prácticos para la aplicación de la nueva legislación de productos sanitarios en relación a las investigaciones clínicas, así como el procedimiento para la autorización de las investigaciones clínicas que así lo requieran.

Adicionalmente, si la investigación con un producto sanitario involucra medicamentos tendrá requisitos adicionales, establecidos en el Reglamento (UE) 536/2014 sobre los ensayos clínicos de medicamentos de uso humano (5) y en el RD 1090/2015. Las instrucciones previamente referidas establecen que, si hubiera medicamentos implicados en la investigación, se debe consultar también al Departamento de Medicamentos de Uso Humano de la AEMPS.

En los diferentes congresos, organizados anualmente por la Asociación Nacional de Comités de Ética de la Investigación - ANCEI, se ha evidenciado la necesidad de definir cómo debe desarrollarse la colaboración y comunicación entre la AEMPS, como autoridad competente, y los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos, así como disponer de un marco común de armonización de las tareas que los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos (CEIm) deben realizar

en relación con las investigaciones clínicas con productos sanitarios y los estudios del funcionamiento con productos sanitarios para diagnóstico in vitro. Así, en el congreso ANCEI 2023, se acordó impulsar un Grupo de Trabajo cuya andadura comenzó en Julio de 2023; en este grupo participan miembros de varios CEIm y representantes del Departamento de Productos Sanitarios de la AEMPS.

El objetivo del grupo es armonizar los requisitos específicos inherentes a estas investigaciones, simplificar la implementación de los criterios establecidos y facilitar su aplicación a las autoridades regulatorias, los CEIm, los promotores, los investigadores y las administraciones sanitarias involucrados. Se pretende lograr una coherencia y uniformidad en la evaluación ética, metodológica y legal de las investigaciones clínicas con productos sanitarios a nivel nacional.

Este grupo de trabajo está manteniendo reuniones mensuales con el alcance final de elaborar un memorando de colaboración, en línea con el de los Ensayos Clínicos con Medicamentos (ECM) y los Estudios Observacionales con Medicamentos (EOM), para facilitar a los CEIm una aplicación consistente y homogénea de los requisitos de evaluación establecidos en los reglamentos.

Se detalla a continuación el cronograma de trabajo:

La estrategia inicial del grupo consistió en identificar las áreas particulares que demandan unificación y acuerdo. Tras un minucioso análisis de los diferentes aspectos, se priorizaron los siguientes: introducción, objetivos y tipos de estudios; documentación general y evaluación de los diversos tipos de investigaciones con productos sanitarios; elaboración de modelos de dictámenes, consentimientos informados específicos, idoneidad de las instalaciones; indemnización por daños y perjuicios. Se estableció un subgrupo para cada área designada con responsabilidades específicas. Finalmente, se procedió a integrar las diferentes partes en un único documento que se espera salga a consulta pública antes del verano.

En relación con la documentación que debe enviarse al CEIm y/o a la AEMPS, se ha diferenciado de forma específica para cada tipo de estudio, en función de si se dispone o no del mercado CE y si se prevé la utilización del producto sanitario dentro del ámbito de la finalidad propuesta. Se ha determinado qué documentación es requerida

exclusivamente por la AEMPS, cuál es exclusiva para los CEIm, y qué documentos son pertinentes para ambos.

La documentación exigida es acorde a las instrucciones publicadas por la AEMPS para las investigaciones clínicas con productos sanitarios en España, incluyendo los requisitos necesarios para la evaluación por parte de los CEIm respecto a aspectos locales como el documento de idoneidad de instalaciones.

Tal como se ha realizado en los memorandos de colaboración para la evaluación de EOM y ECM, se ha elaborado una tabla diferenciando las responsabilidades de AEMPS/CEIm, un modelo de dictamen favorable basado en la legislación aplicable y un modelo guía de hoja de información al paciente.

Un subgrupo ha abordado una cuestión de gran relevancia relacionada con la indemnización por posibles daños y perjuicios, en virtud del reglamento que estipula que el promotor debe presentar evidencia de cobertura de seguro o indemnización para los sujetos en caso de lesiones. El resultado se ha enfocado en determinar qué tipo de investigaciones con productos sanitarios requerirían esta cobertura en función de si disponen o no de mercado CE, de si se utilizan en la investigación en una indicación prevista en la evaluación de conformidad o no y del riesgo que la participación en el estudio pueda suponer para las personas que acepten formar parte del mismo.

Se está valorando la posibilidad de incluir, en algún documento anexo, algunos ejemplos que han generado dudas en la evaluación por parte de los CEIm para clarificar así los procedimientos a seguir en la evaluación, autorización o notificación a la AEMPS, y los requerimientos de aseguramiento específico.

El documento se ha estructurado en los siguientes apartados:

SUMARIO

1. Objetivo y marco de aplicación
2. Definición de producto sanitario. Referencias a la investigación en la normativa
3. Clasificación de los PS
4. Indemnización por daños y perjuicios
5. Circuito/procedimiento de autorización
6. Requisitos. Documentación a enviar a AEMPS/CEIm

7. Plazos de evaluación. Tramitación de las solicitudes. Emisión del Dictamen
 8. Modificaciones sustanciales
 9. Registro y comunicación de acontecimientos adversos sucedidos durante las investigaciones clínicas
 10. Protección de datos
 11. Muestras biológicas
 12. Seguimiento
 13. Conclusiones y recomendaciones
- Anexos
- Modelos de dictamen, consentimiento informado (puntos a recoger), idoneidad instalaciones,...
 - Ejemplos de investigaciones con productos sanitarios

Conclusión

El escenario actual respecto a las investigaciones clínicas con productos sanitarios, con las legislaciones desarrolladas recientemente tanto a nivel nacional como europeo, supone un importante reto de coordinación entre los Comités de Ética de la Investigación y la Agencia Española de Medicamentos y Producto Sanitarios. Es fundamental avanzar en la armonización de criterios, de cara a garantizar una investigación de calidad con plenas garantías de respeto a los principios éticos y legales aplicables.

La aplicación del memorando de colaboración entre los CEIm y la AEMPS en el procedimiento de evaluación de las investigaciones clínicas con productos sanitarios implicará una mayor armonización a nivel nacional, permitiendo que las investigaciones clínicas se desarrollen con los más altos estándares para la seguridad de los pacientes, a la vez que se fomentará la colaboración entre AEMPS y CEIm.

Referencias

1. Reglamento (UE) 2017/745 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 5 de abril de 2017. Disponible en: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/PDF/?uri=CELEX:32017R0745&from=DA>
2. Reglamento (UE) 2017/746 sobre productos sanitarios diagnóstico *in vitro*. Disponible en: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/?uri=CELEX%3A32017R0746>

3. Real Decreto (RD) 192/2023 por el que se regulan los productos sanitarios. Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/act.php?id=BOE-A-2023-7416>.
4. Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos. Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-2015-14082>
5. Reglamento (UE) 536/2014 sobre ensayos clínicos de medicamentos de uso humano. Disponible en: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/ALL/?uri=CELEX%3A32014R0536>
6. Instrucciones de la AEMPS para la relación de investigaciones clínicas con productos sanitarios en España. Disponible: <https://www.aemps.gob.es/productos-sanitarios/investigacionclinica-productossanitarios/instrucciones-de-la-aemps-para-la-realizacion-de-investigaciones-clinicas-con-productos-sanitarios-en-espana/>
7. Memorando de Colaboración e Intercambio de Información entre la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos. Versión 21 de febrero 2023. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/legislacion_unioneuropea/normativa-sobre-ensayos-clinicos-con-medicamentos-de-uso-humano/
8. Memorando de colaboración entre los Comités de Ética de la investigación con medicamentos para la evaluación y gestión de los Estudios Observacionales con Medicamentos. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/investigacionClinica/medicamentos/docs/estudios-PA/Memorando_CEIMS.pdf
9. Arellano L, Alfonso I, Alonso M. Acubilla P. Armonización de criterios de evaluación de investigación clínicas con productos sanitarios Boletín ICB enero 2024. <https://se-fc.org/icb-digital-142-enero/>

X CONGRESO ANCEI LOGRONO, 16 - 17 de MAYO de 2024

Comunicaciones Libres

Discapacidad y consentimiento para participar en investigación	95
EHDEN y otras iniciativas federadas. Cómo promover de proyectos de investigación con datos preservando seguridad y privacidad	104
Criterios éticos en el uso de modelos extensos de lenguaje para el análisis de historias clínicas	110
La transparencia de los ensayos clínicos con medicamentos en COVID-19 en España: comunicación de resultados	116
Propuesta para fomentar la ética, la gobernanza, la conducta responsable y la integridad en la investigación con seres humanos.....	126
Mapa de principios éticos en investigación	136
Ensayos Basket, Umbrella y Platform. Características y experiencia en el Ceim de Lleida	150
Nuevos retos en la normalización en el proceso de evaluación de los CEI	165
Inclusión de individuos con discapacidad intelectual en estudios científicos. Revisión sistemática	169
¿Qué herramientas de ayuda puede implantar un CEI para mejorar la calidad de la investigación?.....	179
Comités de Ética, Confidencialidad, Reglamento General Protección de Datos/LOPD-GDD y Transparencia.....	191

Discapacidad y consentimiento para participar en investigación

Ana Menéndez Pérez

Investigadora predoctoral UPV/EHU

"Grupo de Investigación en Ciencias Sociales y Jurídicas aplicadas a las Nuevas Tecnociencias (GI CISJANT), ref. IT1541-22, financiado por el Departamento de Educación del Gobierno Vasco"

Sumario / Summary: 1. Personas con discapacidad: concepto y normativa aplicable. 2. Participación de personas con discapacidad en la investigación clínica. Especial referencia al consentimiento informado. 3. Conclusiones.

Resumen / Abstract:

A través del presente trabajo se abordará el estudio sobre la actual situación de las personas con discapacidad y la regulación del consentimiento para participar en investigación. Para ello, tras unas delimitaciones conceptuales acerca de las personas con discapacidad, se tratará la figura del consentimiento informado así como las reglas aplicables tratándose de personas con discapacidad, precisando aquellos supuestos en los que el consentimiento ha de efectuarse por representación, pasando por los escenarios conflictivos por falta de adaptación legislativa.

This paper will examine the current situation of people with disabilities and the regulation of consent to participate in research. To this end, after some conceptual delimitations about people with disabilities, the figure of informed consent will be dealt with, as well as the rules applicable to people with disabilities, specifying those cases

in which consent must be given by representation, and going through the conflictive scenarios due to a lack of legislative adaptation.

Palabras clave / Keywords: discapacidad; capacidad jurídica; medidas de apoyo; consentimiento informado; representación.

Disability; legal capacity; support measures; informed consent; representation.

1. **Personas con discapacidad: concepto y normativa aplicable**

La protección jurídica de las personas con discapacidad constituye un mandato exigible por el ordenamiento jurídico español como estado social (art. 1.1 CE), constituyendo así mismo un principio rector de la política social y económica. En efecto, el artículo 49 de la constitución, reformado recientemente, tras anunciar que *“las personas con discapacidad ejercen los derechos previstos en este título en condiciones de libertad e igualdad reales y efectivas, regulándose por ley la protección especial que sea necesaria para dicho ejercicio”*, dispone que *“los poderes públicos realizarán una política de previsión, tratamiento, rehabilitación e integración de los disminuidos físicos, sensoriales y psíquicos a los que prestarán la atención especializada que requieran y los ampararán especialmente para el disfrute de los derechos que este título otorga a todos los ciudadanos”*.

La discapacidad es definida por el Real Decreto Legislativo 1/2013, de 29 de noviembre, por el que se aprueba el texto Refundido de la Ley General de derechos de las personas con discapacidad y de su inclusión social (art. 2a) como aquella *“situación que resulta de la interacción entre las personas con deficiencias previsiblemente permanentes y cualquier tipo de barreras que limiten o impidan su participación plena y efectiva en la sociedad, en igualdad de condiciones con las demás”*, señalando posteriormente en el art. 4, que estas deficiencias pueden ser *“físicas, mentales, intelectuales o sensoriales”*. Se trata de un fenómeno complejo, constituido como vemos por distintos factores sociales.

Como eje central es preciso tener en cuenta la Convención Internacional sobre los derechos de las personas con discapacidad, hecha en Nueva York el 13 de diciembre de 2006, la cual afirma en su artículo 12 la plena capacidad jurídica de las personas con discapacidad en igualdad de condiciones respecto a las demás personas. Los

principios fundamentales en los que se asienta la regulación son “*in dubio pro capacitas*” e “*intervención mínima*”¹. Supone un cambio de paradigma a la hora de regular la capacidad jurídica de las personas con discapacidad, pues implica como hemos visto, un reconocimiento en términos de igualdad material de la capacidad. Confiere máxima relevancia al respeto a la autonomía individual, libertad en la toma de decisiones, voluntad y preferencias de las personas con discapacidad (preámbulo y arts. 3 y 12.4). La Convención opta por un modelo social ^{2,3} basado en el absoluto reconocimiento de los derechos humanos de las personas con discapacidad sobre la base de la influencia de factores ambientales en la vulneración de algunos derechos de las personas con discapacidad; siendo la accesibilidad, el diseño para todos, los apoyos necesarios y los ajustes razonables los elementos claves en este modelo. Supone considerar a todas las personas como sujetos de derechos y no como simples objetos de políticas asistenciales¹. La Convención puede ser considerada como un hito más en la historia de la investigación clínica, en la que el colectivo de las personas con discapacidad ha sido uno de los principales protagonistas², superándose la idea de sustitución, adaptándose la asistencia en la toma de decisiones.

Este hecho no destaca por su carácter innovador, ya que en otras ocasiones la ONU ya lo había establecido, sino por su carácter obligatorio y vinculante para los estados miembros. Dicho precepto ha exigido a los países que ratifiquen la Convención, adecuar sus legislaciones a los principios, valores, mandatos, derechos y libertades promulgados en el tratado internacional. Así, en nuestro ordenamiento jurídico se ha promulgado la Ley 8/2021, de 2 de junio, por la que se reforma la legislación civil y procesal para el apoyo a las personas con discapacidad en el ejercicio de su capacidad jurídica. Supone un giro radical que ha revolucionado nuestro ordenamiento jurídico, conduciendo desde de un sistema basado en la privación total de la capacidad necesitada de apoyos para su protección y su sustitución, hacia un sistema en el que la prioridad pasa a ser los intereses y deseos de la persona con discapacidad frente a

¹ BARRANCO, María del Carmen; CUENCA, Patricia; RAMIRO, Miguel Ángel. Capacidad jurídica y discapacidad: el artículo 12 de la Convención de Derechos de las Personas con Discapacidad. *Anuario Facultad de Derecho*, 2012, vol. 5, p. 53-80.

² UROSA, Claudio L. El consentimiento informado en la investigación clínica. *Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo*, 2017, vol. 15, no 3, p. 166-168.

su protección, fundado en medios de apoyo que le permiten ser el protagonista en la toma de decisiones, con plena autodeterminación.

Tras la entrada en vigor de la citada ley ha desaparecido la figura de la incapacitación judicial como hasta ahora existía. La nueva regulación no se sustenta en la incapacitación de aquellos a quienes no considera capaces ni en la modificación de su capacidad; sino en el apoyo de las personas que lo necesiten; tratándose de un concepto amplio, desde el acompañamiento o consejo, ayuda técnica en la comunicación de declaraciones de voluntad, ruptura de barreras hasta la toma de decisiones delegadas. Solo en los casos en los que el apoyo no pueda darse de otro modo, ante situaciones de imposibilidad, podemos hablar de la representación en la toma de decisiones. Se suprime del ámbito de la discapacidad la tutela, la patria potestad prorrogada y la patria potestad rehabilitada, así como la figura de la prodigalidad. La institución que cobra especial importancia es la curatela, siendo la principal medida de apoyo de orden judicial, de naturaleza primordialmente asistencial. Así mismo, se contempla como medida de apoyo la figura del guardador de hecho, siendo aquella/s persona/s que asiste/n o apoya/n a las personas con discapacidad en la toma de decisiones y en el ejercicio de su capacidad jurídica, pudiendo ser única o múltiple, pero sin ser constituida formalmente. Se trata generalmente de personas de confianza, de familiares o personas más cercanas de la persona que precisa apoyo.

Ante esta nueva regulación cabe señalar que la propia ley (disp. transitoria 5ª) fija un plazo de 1 y 3 años para que todas aquellas resoluciones judiciales de incapacitación sean revisadas según sea instado por los propios interesados o no; por lo que actualmente nos encontramos con personas con discapacidad cuyas resoluciones aún no han sido adaptadas a la nueva realidad.

2. Participación de personas con discapacidad en la investigación clínica. Especial referencia al consentimiento informado

La investigación biomédica constituye hoy en día uno de los recursos más valiosos que contribuyen al progreso de los fines y objetivos de la medicina, tanto en el diagnóstico, prevención como curación de muchas enfermedades. En particular, la investigación con personas con discapacidad es de suma importancia, pues la misma

puede aportar no solo conocimientos esenciales para el avance de la medicina sino para el progreso en la comprensión de las necesidades de este colectivo. Sin perjuicio de que posteriormente se analizarán los requisitos establecidos en la legislación vigente, conviene en este punto precisar que la participación de las personas con discapacidad en investigación ha de ser necesaria y estar suficientemente justificada, siendo ésta una de las primeras medidas de protección establecidas por el ordenamiento jurídico.

De acuerdo con los principios y el espíritu de la Convención, la participación de las personas con discapacidad en investigación debería ser en igualdad de condiciones respecto de las personas sin discapacidad, presidido por el derecho a su autodeterminación, siendo necesario contar con su propia voluntad y solo en el caso en el que no fuera posible ni aun con todos los medios de apoyo a su alcance con la de terceras personas.

En España, la legislación básica sobre investigación biomédica está formada por la Ley 14/2007, de Investigación Biomédica, y por el Real decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los comités de ética de la investigación con medicamentos y el registro español de estudios clínicos. En ambas se contempla la participación en investigación de personas con discapacidad como de personas incapacitadas cuya sentencia de incapacitación ha limitado su capacidad para consentir en su participación, admitiéndose en este caso la posibilidad de que una tercera persona consienta o le reemplace en la decisión.

Por un lado, en la Ley 14/2007, configura el consentimiento como pieza clave para la participación en investigación. Así se garantiza la dignidad e integridad del ser humano en cualquier investigación, requiriendo que el consentimiento informado sea expreso y se otorgue por escrito, previendo que la información se preste en condiciones y formatos accesibles a las necesidades de las personas con discapacidad. Se contempla el consentimiento por representación cuando la persona esté incapacitada judicialmente; sin perjuicio de su participación en la toma de decisiones, teniendo esta lugar cuando no existan otras alternativas para la investigación. Tratándose de personas que no puedan prestar el consentimiento por sí mismas, se exigen unas condiciones adicionales para la participación en investigación; 1) *“que los resultados*

de la investigación puedan producir beneficios reales o directos para su salud³”; 2) “que no se pueda realizar una investigación de eficacia comparable en individuos capaces de otorgar su consentimiento”, 3) “que la persona que vaya a participar en la investigación haya sido informada por escrito de sus derechos y de los límites prescritos en esta Ley y la normativa que la desarrolle para su protección, a menos que esa persona no esté en situación de recibir la información” y 4)” que los representantes legales de la persona que vaya a participar en la investigación hayan prestado su consentimiento por escrito, después de haber recibido la información prescrita”. En este sentido continúa señalando el precepto que “Los representantes legales tendrán en cuenta los deseos u objeciones previamente expresados por la persona afectada”. (art. 20).

Por su parte el Real Decreto 1090/2015 (art. 6) se remite al Reglamento (UE) nº 536/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de abril de 2014, sobre los ensayos clínicos de medicamentos de uso humano para determinar las condiciones en las que una persona con discapacidad puede participar en los mismos. Así, el art. 31 exige que la persona con discapacidad no se haya negado previa a la situación de incapacidad a someterse a tales ensayos, debiéndose otorgar el consentimiento informado por su representante legal, previa información facilitada tanto a este como a la persona con discapacidad en formatos adecuados para su comprensión, respetando en todo caso los deseos de este último, pudiendo negarse a participar o retirarse en cualquier momento. Así mismo se prohíbe todo estímulo económico tanto al sujeto participante como a su representante legal. Al igual que se prevé en la ley 14/2007 el ensayo clínico ha de ser esencial y directamente relacionado con el problema de salud del sujeto participante, no pudiendo obtener datos de validez comparable por otros métodos de investigación o ensayos comparables con personas sin discapacidad; esperando un beneficio directo superior a los riesgos asumidos.

³ En caso contrario, excepcionalmente podrá ser autorizada cuando además de los requisitos expresados 1) la investigación tenga el objeto de contribuir, a través de mejoras significativas en la comprensión de la enfermedad o condición del individuo, a un resultado beneficioso para otras personas de la misma edad o con la misma enfermedad o condición, en un plazo razonable, 2) la investigación entrañe un riesgo y una carga mínimos para el individuo participante y 3) la autorización de la investigación se ponga en conocimiento del Ministerio Fiscal.

Por tanto, la normativa reguladora de la investigación, pese a prever medidas de protección para las personas con discapacidad, no ha sido modificada a la luz de la Ley 8/2021, planteando si ambas deben ser aplicadas e interpretadas con arreglo a los principios inspiradores de esta y de la Convención o si requieren ser objeto de reforma.

Examinada la normativa vigente se realizará una propuesta para la intervención de las personas con discapacidad en la investigación clínica con máximo respeto a los principios y valores consagrados en la Convención y en la Ley 8/2021. Teniendo en cuenta la supresión de la incapacitación y el pleno reconocimiento de la capacidad jurídica en condiciones de igualdad, el consentimiento informado como pilar fundamental ha de basarse en apoyos y ajustes individualizados y razonables atendidas las circunstancias de la persona participante y de las barreras que puedan dificultarle la toma de decisiones por sí mismo. No se trata de sustituir su voluntad y de subrogar su consentimiento sino de poner a su disposición los medios necesarios a su alcance para garantizar que la persona con discapacidad desarrolle por sí misma el proceso de toma de sus propias decisiones⁴; y solo en los casos en los que tales medidas de accesibilidad no sean suficientes, deberá establecerse el apoyo de un tercero que le permita el ejercicio de su capacidad jurídica. Especial relevancia tendrá el proceso de información sobre los objetivos perseguidos a través de la investigación y de los riesgos de su participación. Todas las medidas de apoyo deberán perseguir el respeto de los derechos, voluntad y preferencias de la persona, evitando influencias indebidas y conflictos de intereses.

Sin embargo, en aquellos casos de personas con discapacidad mental profunda⁵ que no puedan tomar ningún tipo de decisión por sí mismas aun con las medidas de apoyo y ajustes razonables deberán contar excepcionalmente con alguien que otorgue el consentimiento por estas, siempre que no conste, como hemos mencionado

⁴ NICOLAS, Pilar. Capacidad y consentimiento en situaciones de emergencia sanitaria. Conflictos planteados en la vacunación frente a la COVID-10. *Revista de Derecho y Genoma Humano. Genética, Biotecnología y Medicina Avanzada*. Num. Extraordinario 2022, Bilbao 2022. p. 181-202.

⁵ AVILÉS, Miguel Ángel Ramiro. Investigación clínica y discapacidad: Una aproximación desde la Convención internacional de derechos de las personas con discapacidad. *Teoría & Derecho. Revista de pensamiento jurídico*, 2012, no 11, p. 40-56.

anteriormente, voluntad contraria por parte de la persona con discapacidad. Aquí cobra especial importancia el conocimiento de la voluntad previa al estado de discapacidad o los documentos de instrucciones previas. Y todo ello teniendo en cuenta los requisitos específicos en materia de investigación.

4. Conclusiones

La participación de las personas con discapacidad en la investigación clínica es posible cuando se obtenga su consentimiento informado, se respete su derecho a la igualdad y se reconozca su personalidad y capacidad jurídica. Si bien adoptándose las medidas y apoyos necesarios las personas con discapacidad pueden participar en investigación, esta participación plantea algunos problemas cuando se trata de personas con discapacidad mental profunda pues requieren que exista una tercera persona en quien se subroga la decisión.

Sin perjuicio de que la ley 8/2021 ha dado lugar a diversas modificaciones, adaptándose a las exigencias de la Convención de la ONU, en particular el título XI del Código Civil, no ha sido así respecto del resto de normativa aplicable a la investigación, debiéndonos plantear si es suficiente con una labor interpretativa a la luz de la nueva regulación o si tales disposiciones normativas deben ser modificadas.

Ante este nuevo escenario en el que se confiere a la persona con discapacidad plena capacidad jurídica en igualdad de condiciones debemos plantearnos ¿qué tiene que comprobar el investigador para considerar válido el consentimiento informado a efectos de su participación en la investigación? Así mismo, debe destacarse la importancia de adaptar la información conferida, previo consentimiento para someterse a investigación así como la necesidad de cambios en el propio modelo de consentimiento informado; puesto que ya no es el representante el que va a firmar por la persona con discapacidad, sino la propia persona con discapacidad, sin perjuicio de que en ocasiones requiera su asistencia o apoyo o incluso en caso más severos como hemos visto el consentimiento deba otorgarse por representación.

Bibliografía

AVILÉS, Miguel Ángel Ramiro. Investigación clínica y discapacidad: Una aproximación desde la Convención internacional de derechos de las personas con

discapacidad. *Teoría & Derecho. Revista de pensamiento jurídico*, 2012, no 11, p. 40-56.

BARRANCO, María del Carmen; Diversidad de situaciones y universalidad de los derechos, Dykinson, Madrid, 2011, p.93-96.

BARRANCO, María del Carmen; CUENCA, Patricia; RAMIRO, Miguel Ángel. Capacidad jurídica y discapacidad: el artículo 12 de la Convención de Derechos de las Personas con Discapacidad. *Anuario Facultad de Derecho*, 2012, vol. 5, p. 53-80.

NICOLAS, Pilar. Capacidad y consentimiento en situaciones de emergencia sanitaria. Conflictos planteados en la vacunación frente a la COVID-10. *Revista de Derecho y Genoma Humano. Genética, Biotecnología y Medicina Avanzada*. Núm. Extraordinario 2022, Bilbao 2022. p. 181-202.

U ROSA, Claudio L. El consentimiento informado en la investigación clínica. *Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo*, 2017, vol. 15, no 3, p. 166-168.

VIVAS- TESÓN, Inmaculada. Discapacidad y consentimiento informado en el ámbito sanitario y bioinvestigador. *Pensar, Fortaleza*. 2016, vol. 21, no. 2, p. 534-567.

EHDEN y otras iniciativas federadas. Cómo promover de proyectos de investigación con datos preservando seguridad y privacidad

Carlos Tellería Orriols, Jaime Meléndez Cardiel, Beatriz González Álvarez.

Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud

¿Qué es EHDEN?

La *European Health Data Evidence Network* (EHDEN) es una Organización sin ánimo de lucro de ámbito europeo, que se ha constituido como resultado de un proyecto IMI (*Innovative Medicines Initiative*), es decir, de un partenariado público-privado cuyo objetivo es promover la investigación en Ciencias de la Salud. El objetivo de EHDEN durante su etapa de proyecto ha consistido en promover y financiar tres aspectos básicos:

- La transformación de una gran cantidad de conjuntos de datos de salud en toda Europa al modelo común de datos OMOP.
- El desarrollo de una serie de herramientas y librerías que facilitan la identificación de cohortes de pacientes y el análisis federado de los conjuntos de datos en modelo OMOP.
- El desarrollo e impulso de una metodología federada para la realización de proyectos de investigación observacionales, con todas las garantías de privacidad y seguridad, y en un tiempo muy reducido.

OMOP

OMOP es un modelo de datos, es decir, una estructura estandarizada de datos clínicos y de salud, promovida por la comunidad OHDSI (*Observational Health Data Sciences and Informatics*), y se ha convertido en un estándar “de facto” en el análisis de datos clínicos para estudios observacionales. El hecho de disponer de una gran cantidad de conjuntos de datos, pertenecientes a 189 socios, hoy día, en 29 países de Europa, facilita enormemente la realización de estudios observacionales en salud a escala internacional. Disponer de un modelo común de datos implica una misma pregunta y un mismo proceso de análisis para todos los socios, sin tener que hacer adaptaciones ni personalizaciones.

Análisis federado

El otro elemento esencial en el modelo EHDEN es que, al compartir todos los participantes un mismo modelo de datos, y ser perfectamente conocido de antemano, es posible realizar el estudio sin tener que mover los datos desde el repositorio de origen a un repositorio central. Se mueve la pregunta, es decir, el código informático de análisis, desde el promotor hacia los participantes, pero no los datos. Es más, es dado que el código de análisis está ya probado y verificado en origen en cuanto a su funcionamiento, los socios del proyecto podrían ejecutar el código sin necesidad de acceder y extraer los datos clínicos de los pacientes desde su base de datos. El código se ejecuta directamente en una máquina, accediendo y analizando los datos en la base de datos OMOP original, y el investigador tiene acceso solamente a los resultados agregados.

Es más, dadas las características del modelo común de datos, cabe la posibilidad de que la preparación del código de análisis se realice sobre un conjunto de datos sintéticos, no correspondientes a pacientes reales, pero con idéntica estructura y organización. De esta manera, ni siquiera el coordinador del proyecto necesita acceder directamente a los datos de los pacientes para preparar el código informático que se va a utilizar en el análisis.

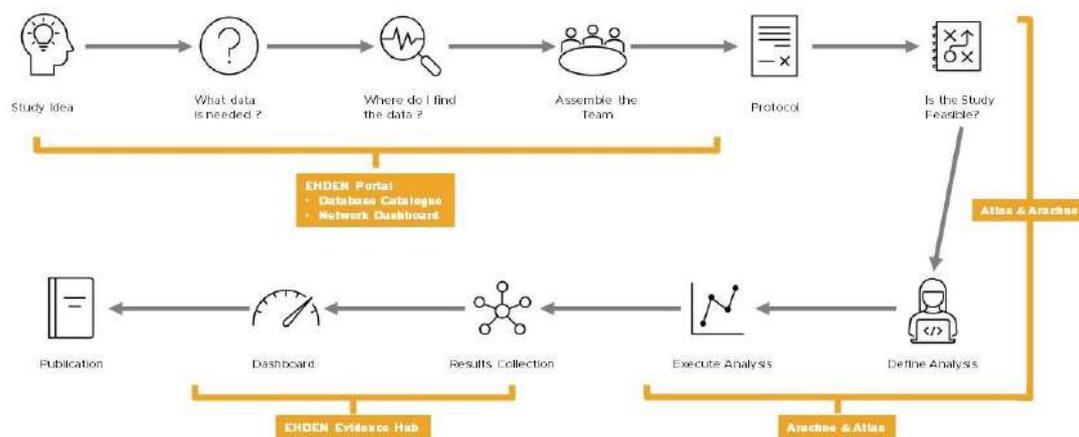
El código enviado desde el coordinador a los participantes en el proyecto, no se ejecuta de forma automática, sino que son los técnicos o analistas de cada participante

quienes deben lanzar la ejecución del mismo. Esto permite, en teoría, que todos los participantes puedan auditar y analizar el código analítico, incluso corregirlo o mejorarlo, así como auditar igualmente los datos agregados obtenidos tras su ejecución, y previo a su envío al coordinador del proyecto.

Esta estructura, junto con la condición de voluntariedad en la participación, la capacidad de iniciativa y la sujeción de los participantes a determinados criterios éticos hace de este modelo un método de ejecución de proyectos de investigación observacionales en los que resulta muy fácil cumplir los criterios de seguridad y privacidad de los pacientes, y en particular todas las condiciones exigidas en la disposición adicional 17 de la LOPDGDD.

Modelo de desarrollo de un proyecto EHDEN

- 1.- El promotor presenta la propuesta a la comunidad, y cada socio muestra su interés o no en participar en el proyecto.
- 2.- Se envía un primer código de análisis de viabilidad. Se chequea la cantidad y calidad de los datos disponibles en el socio. Si estos son adecuados, se confirma la participación del socio.
- 3.- Cada socio debe gestionar el proyecto como un proyecto propio y solicitar dictamen de su correspondiente comité ético.
- 4.- Se envía a los socios el código de análisis para que estos lo ejecuten localmente sobre su conjunto de datos y los remitan al coordinador los resultados del mismo.
- 5.- Todos los socios se reúnen (física o virtualmente) para discutir los resultados, obtener conclusiones y publicar los resultados de forma conjunta.



Aspectos a tener en cuenta desde el punto de vista de una revisión ético-legal de los proyectos promovidos dentro de la red EHDEN.

- Es muy probable que, cada vez con más frecuencia, lleguen a los comités de evaluación ética proyectos de estudios observacionales realizados dentro de la iniciativa EHDEN, y de otras redes federadas de datos de salud. Conocer las fortalezas y debilidades de estos modelos de proyecto puede facilitar la evaluación ético-legal de los mismos.
- Si se sigue correctamente el protocolo EHDEN, los aspectos legales y de protección de datos suelen estar bien cubiertos, al no haber movimiento de datos ni cesión de estos, e incluso ser posible el análisis sin acceso alguno a los datos clínicos por parte de los investigadores de forma directa.
- Cada socio que participe en un proyecto federado debe remitir solicitud de evaluación a su comité ético correspondiente, y acompañar el protocolo de investigación, que habrá sido preparado y remitido por el coordinador a todos los socios. Debe entenderse desde el comité ético que realiza la evaluación con las peculiaridades de un proyecto de investigación federado. En un análisis federado, cada uno de los análisis locales (parciales) es un análisis completo en sí mismo, y por eso debe requerirse un dictamen por parte del comité, y evaluarse en el mismo los aspectos concernientes a los criterios éticos del protocolo específico, así como de las condiciones en las que se va a acceder a los datos de los pacientes, de dónde se van a obtener y en qué condiciones se están gestionando, incluso cuando la metodología

de EHDEN facilita considerablemente esta evaluación y garantiza de forma efectiva la mayoría de los criterios a evaluar.

- El mecanismo propuesto por EHDEN y otras iniciativas similares es un procedimiento habitual y sencillo para la realización de estudios relacionados con el consumo y eficacia de medicamentos, promovidos directa o indirectamente por la industria farmacéutica. Aunque el proyecto presentado sea correcto en su planteamiento científico, habrá que comprobar que no existe intención promocional en el mismo.
- Es importante que los investigadores locales incluyan entre sus tareas la de la revisión tanto del código recibido desde el coordinador como de los resultados que se van a enviar, como técnica de auditoría del proceso. El hecho de que el código venga desarrollado desde la coordinación y que sean ellos quienes analicen los datos agregados, podría llevar a los socios a no revisar el código y los datos enviados, lo que abriría la puerta a un uso inadecuado del protocolo de trabajo.
- TRINETX es una red federada de datos de salud, de ámbito mundial, similar en muchos aspectos a EHDEN, pero de iniciativa 100% privada. Trabaja con un protocolo similar a EHDEN en lo que respecta a estudios de *Real World Evidence*, pero su iniciativa integra otras líneas de trabajo, como la identificación y adhesión a ensayos clínicos y a estudios de viabilidad. Estos proyectos deberán evaluarse de forma separada y diferenciada respecto a los observacionales, aunque se realicen bajo el paraguas de TRINETX.
- Por último, no debe confundirse el modelo EHDEN y TRINETX con otros modelos de desarrollo de proyectos federados para análisis o reclutamiento de pacientes para ensayos clínicos que, partiendo también de OMOP como modelo común de datos, eliminan los elementos de voluntariedad, control del acceso a datos y auditoría, cediendo todo el control de la red federada a un único nodo coordinador, que suele ser el propio promotor de la red federada. Estos últimos pueden implicar serios riesgos a la seguridad y privacidad de los pacientes, y probablemente violan varios aspectos éticos de la investigación. Es importante, a la hora de evaluar proyectos federados, aclarar la información sobre la voluntariedad del equipo local en la participación, la capacidad de auditoría de código y resultados, la garantía de que

los resultados son siempre datos agregados y estadísticos, y la finalidad del estudio observacional propuesto.

BIBLIOGRAFÍA

EHDEN: <https://www.ehden.eu>

OMOP: <https://www.ohdsi.org/data-standardization/>

TRINETX: <https://trinetx.com/>

Criterios éticos en el uso de modelos extensos de lenguaje para el análisis de historias clínicas.

Carlos Tellería Orriols, Irene Sánchez Montejo, Alberto Montolío Marco

Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud

En la actualidad, la mayoría de los sistemas y dispositivos sanitarios disponen de herramientas para la captura, persistencia y búsqueda de información en formato digitalizado, siendo los sistemas de Historia Clínica Electrónica los más significativos entre estas herramientas. Esta disponibilidad hace que en este momento se disponga de una enorme cantidad de información relacionada con la salud de los pacientes, y en un crecimiento constante.

Existen estudios que afirman que, de toda la información clínica disponible, en torno al 20% es información estructurada, mientras que el 80% restante se encuentra en forma de texto libre, no estructurado. Estas cifras permiten justificar fácilmente la necesidad de desarrollar tecnologías de procesamiento de lenguaje natural para sacar todo el potencial de la información de salud, y no solo el 20%. Sin embargo, esta cuantificación es discutible, y requeriría de un estudio más profundo. Una cosa es que el volumen de datos contenidos en texto libre sea cuatro veces superior al volumen de datos estructurados en los sistemas de Historia Clínica Electrónica, y otra muy distinta es que ese texto libre contenga la misma cantidad de información y de la misma relevancia que los datos estructurados. No es lo mismo volumen de datos que cantidad de información.

No obstante, es cierto que los informes no estructurados de las historias clínicas contienen datos e información relevantes, y que por este motivo hace años que se

vienen desplegando distintas tecnologías del lenguaje para su aplicación directa en los informes clínicos, tanto informes de alta como evolutivos y cursos clínicos. Este análisis responde a distintas necesidades:

- Extraer información adicional a la estructurada. Los formularios y modelos de datos sobre los que se recoge la información de salud de forma estructurada no son capaces de recoger la diversidad o los matices de la información relativa a la salud de los pacientes que manejan los facultativos.
- Extraer elementos que no se encuentran ni se encontrarán fácilmente en información estructurada, tales como los motivos de una decisión clínica, o la relación establecida por el facultativo entre distintos factores clínicos que le llevan a una conclusión determinada.
- Validar la información estructurada. El análisis de los datos estructurados demuestra que, en determinados dominios, su calidad es bastante deficiente, como es el caso de los diagnósticos, ya sea por limitaciones de los aplicativos de captura, por la dinámica particular de los facultativos al registrar la información, o por olvido o despiste (factor humano). Sin embargo, es más difícil que estos elementos se den cuando el profesional redacta en lenguaje natural un evolutivo o un informe de alta. El cruce sistemático entre datos estructurados y lenguaje natural puede ayudar considerablemente a la mejora de la calidad de la información utilizada en un análisis posterior.

Además de estos usos, existen otros dos ámbitos en los que se utilizan tecnologías del lenguaje:

- La utilización de los informes clínicos para la detección de patrones o condiciones específicas, sin necesidad de extraer información estructurada. Por ejemplo, de los trabajos para detectar determinados patrones o expresiones que aporten indicios de reacciones adversas o indiquen determinados riesgos para la salud no explicitados. Estos sistemas son de aplicación directa en contextos clínicos y en sistemas de ayuda a la toma de decisiones más que en investigación, pero es preciso un proceso de innovación que conlleve obligatoriamente la gestión y el uso de informes clínicos.

- La investigación centrada en aspectos de tecnologías de lenguaje propiamente y no en información clínica, tales como las herramientas de anonimización de textos clínicos.

Con el surgimiento estos últimos años de los Modelos Extensos de Lenguaje (MEL), o *Large Language Models* (LLM) por su nomenclatura en inglés, como son los conocidos ChatGPT / GTP4 (OpenAI), Gemini (Google) o LLaMa (Meta), se abren nuevas posibilidades de procesamiento de lenguaje natural, pero también conviene conocer mínimamente su funcionamiento y posibilidades para limitar y controlar sus riesgos y el mal uso que se puede hacer de los mismos, arrastrados por la fascinación tecnológica y el pensamiento de que los MEL pueden resolverlo todo.

Los modelos extensos de lenguaje son sistemas de inteligencia artificial basados en complejas redes neuronales, que trabajan en espacios de datos muy extensos, y que en última instancia realizan análisis estadístico y probabilístico con millones o miles de millones de parámetros. Esto hace que sean capaces de realizar tareas que serían imposibles de hacer programando conjuntos de reglas o mediante modelado matemático.

- Los modelos de lenguaje requieren de partida ser alimentados y entrenados con amplios corpus de textos, y el entrenamiento en principio es semi-supervisado. Es decir, no es necesario etiquetar ni valorar los datos que alimentan la red, ya que el etiquetado es intrínseco al propio corpus. Por ejemplo, un MEL puede entrenarse para generar automáticamente texto, y lo hace decidiendo al evaluar una serie de palabras (5, 10, 20...) cuál es más probable tras las ya generadas en base a una inferencia estadística en el conjunto de documentos utilizados para su entrenamiento, para lo cual se necesitan muchos documentos de entrenamiento. La red se auto entrena tratando de averiguar la palabra más probable, y comparándola con la existente en el documento leído.

- El entrenamiento de los MEL puede realizarse con documentación de temática general, o específica de un dominio, y eso determinará su utilidad y funcionalidad en cada caso concreto.

- Los MEL son sistemas generativos, es decir, están preparados para generar nueva información a partir de un punto de partida (el prompt), pero se pueden configurar MEL para que generen distintos tipos de resultado, de manera que se podría incluso hacer que un modelo de lenguaje se comporte como un clasificador de documentos si lo hemos entrenado para generar clasificaciones en lugar de palabras. Esta versatilidad en la configuración es también muy útil a la hora de buscar utilidades de los modelos extensos de lenguaje.

En base a esto,

- ¿En qué debemos fijarnos al evaluar éticamente un proyecto de investigación que pretende utilizar tecnologías del lenguaje, y especialmente Modelos Extensos?

- ¿Se va a utilizar un modelo de lenguaje pre-entrenado, o se va a entrenar uno nuevo?

- En el caso de un modelo pre-entrenado, ¿es un modelo de carácter generalista, o es un modelo específico del ámbito biomédico? Los primeros son mucho más extensos y potentes, pero no están preparados para dominios específicos como el biomédico, y son muy propensos a las alucinaciones. Los segundos son más precisos en el contexto sanitario, pero han sido entrenados con corpus más limitados, que habría que evaluar con calma, para evitar, por ejemplo, que los documentos se hayan extraído de determinados ámbitos geográficos, con el consiguiente riesgo de sesgo al generalizar su uso a otras comunidades.

- En el caso de entrenar nuevos modelos, ¿es preciso realizar un etiquetado previo de los documentos utilizados, con el fin de entrenar adecuadamente el modelo? El etiquetado de informes clínicos tiene el problema de que el etiquetador va a tener que leer íntegramente los documentos y señalar manualmente los elementos sobre los que quiere fijar la atención del modelo. Si los documentos no están debidamente anonimizados, esta tarea puede implicar riesgos a la privacidad e intimidad de los pacientes. En este caso, es también importante conocer las características técnicas de los sistemas de Historia Clínica Electrónica, y cómo se generan, persisten y extraen de los mismos los informes clínicos. Pueden existir casos en los que los informes se disponen exclusivamente en formatos finales (PDF) con toda la información

identificativa indisociada del texto del informe, o sistemas donde los informes se generan dinámicamente a partir de la información persistida, y en los que extraer el texto libre disociado de los datos identificativos es sumamente fácil, al margen de la posibilidad de información registrada por los médicos que pueda conducir a la identificación del paciente.

Si asumimos el potencial riesgo de identificación de pacientes a partir de los informes, aunque este sea bajo, la utilidad del proyecto debería compensar los riesgos, para lo cual es preciso contextualizar el potencial producto resultante.

Si el proyecto de investigación tiene carácter académico y puramente científico, y no hay intención de convertirlo en una herramienta de uso en el sistema asistencial, habrá que preguntarse si el mismo proyecto puede desarrollarse con idénticos resultados utilizando textos sintéticos anónimos.

Si el proyecto tiene intención de poner en producción una herramienta basada en inteligencia artificial, se debe comprobar que el producto resultante cumple la normativa europea en la materia, y que el equipo desarrollador tiene la capacidad de desarrollarlo y certificarlo hasta ese punto. Afortunadamente en este sentido, el tipo de proyectos que se plantean en general a día de hoy tienen una categorización de sensibilidad muy baja, y se formulan como elementos de ayuda a la toma de decisiones del profesional o de la gestión del sistema, pero aun así están sujetos a una estricta norma de validación.

Por último, existen una serie de proyectos basados en estas tecnologías cuyos requerimientos éticos no deben obviarse y deben gestionarse adecuadamente, pero que pueden ser de gran utilidad para la comunidad científica. Son los proyectos cuyo producto sigue siendo una tecnología del lenguaje. Aquí se englobarían, por ejemplo, los generadores de textos clínicos sintéticos o los anonimizadores de informes clínicos. En el primer caso, es fácil construir un generador de informes clínicos sintéticos con un MEL, sin necesidad de intervención humana en el proceso de entrenamiento, pero sí será necesaria esta intervención para evaluar y validar que los documentos generados no incluyen información de personas identificables. En el caso de los sistemas de anonimización, también es posible hacerlo con MEL, pero es imprescindible etiquetar previamente en un conjunto de entrenamiento qué

información es nominal y cuál no lo es, y validar posteriormente el nivel real de anonimidad de los informes obtenidos. Una opción a valorar en este punto es la combinación de ambas técnicas, es decir, etiquetar y entrenar un anonimizador con informes sintéticos generados por otro MEL. No se elimina el riesgo completamente, pero se acota y minimiza considerablemente.

La transparencia de los ensayos clínicos con medicamentos en COVID-19 en España: comunicación de resultados

Elena García Méndez*. Secretaría Técnica del CEIm del Hospital La Paz. Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Universitario La Paz, IdiPAZ. Madrid.

Mariana Díaz Almirón*. Unidad de Bioestadística. Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Universitario La Paz, IdiPAZ. Madrid

*CEIm del Hospital Universitario La Paz

INTRODUCCIÓN

Todo ensayo clínico autorizado en España debe quedar inscrito, antes de la inclusión del primer participante, en el registro español de estudios clínicos (REec). Entre las obligaciones que asume el promotor de un ensayo clínico está el compromiso de facilitar en el registro público un resumen de los resultados del ensayo en el plazo de un año desde su finalización¹.

A diferencia de la asistencia médica, el objetivo fundamental de la investigación clínica no se centra en el beneficio del participante, sino en la generación de conocimiento que pueda ser útil para los futuros pacientes. Si los resultados de un ensayo no se difunden, aunque sean negativos, no pueden contribuir a los avances de la Medicina y los participantes habrán estado innecesariamente expuestos a riesgos e inconvenientes derivados de su participación². Por tanto, la investigación no sería ética si la información y los conocimientos generados en ella no se comparten con la

comunidad médico-científica y la sociedad en general. Los resultados de los ensayos clínicos se pueden difundir a través de revistas científicas, pero por distintas razones, un considerable número de ensayos clínicos quedan sin publicar por esta vía o quedan accesibles solo a los suscriptores de las revistas, por lo que el mandato de poner los resultados a disposición del público en los registros se hace más relevante.

La emergencia sanitaria derivada de la pandemia causada por el virus SARS-CoV-2 impulsó una frenética actividad en investigación clínica en COVID-19, promovida por la industria farmacéutica, las autoridades sanitarias, grupos colaborativos e investigadores independientes. España fue de los países europeos con mayor número de ensayos autorizados sobre COVID-19. Con el fin de fomentar la colaboración y la transparencia en la información sobre las distintas líneas de investigación en marcha en España, la AEMPS desarrolló una herramienta específica -plataforma Power BI de COVID19- con datos extraídos del REec, que permitía visualizar de forma agregada los datos de los ensayos clínicos sobre COVID-19.

OBJETIVO

Evaluar el grado de cumplimiento de los promotores con el requerimiento de poner a disposición pública en REec los resultados de aquellos ensayos COVID-19 autorizados y finalizados en España, en los plazos establecidos por la legislación aplicable:

- Verificar que los resultados se han publicado en el registro español (REec), dentro del plazo de un año desde la fecha de finalización del ensayo.
- Estratificar los resultados según se trate de un ensayo internacional o nacional y según tenga promotor comercial o no.

MATERIAL Y MÉTODOS

- Estudio transversal con fecha de corte el 9 de marzo de 2024.
- Ensayos en el ámbito de este proyecto: ensayos clínicos autorizados en España para evaluar medicamentos en el tratamiento o prevención de la COVID-19 o síntomas relacionados o secuelas de la misma. Se excluyen los ensayos con vacunas y los ensayos fase I realizados únicamente en población adulta y que no forman parte de un Plan de Investigación Pediátrica³.
- Fuente de información: información registrada en la plataforma específica Power BI de COVID-19 desarrollada por la AEMPS (<https://reec.aemps.es/reec/public/web.html>) y contenida en las pestañas Datos Generales, Información, Calendario y Promotor.
 - Fecha de fin del ensayo: fecha de fin del ensayo o fin prematuro global registrada en REec o, para ensayos únicamente nacionales, fecha de fin del ensayo o fin prematuro en España registrada en REec.
 - Estado del ensayo: los ensayos se clasifican como 'No iniciado', 'Activo' (que incluye las categorías de REec 'Reclutando' y 'Reclutamiento Finalizado') y 'Finalizado'. Para el propósito de este proyecto, se considera que un ensayo está finalizado cuando en REec consta alguna de las fechas de fin del ensayo indicadas en el punto anterior. Si no consta la fecha de fin, para este análisis se ha considerado como ensayo 'Activo'.
 - Cobertura geográfica: si el ensayo es internacional o exclusivamente nacional.
 - Tipo de promotor: promotor comercial o no comercial.
- Fecha de publicación del informe de resultados: fecha que figura debajo del vínculo a la publicación del informe en la pantalla de resultados de REec.
- Cumplimiento con el requisito regulatorio de publicar resultados en REec: se considera que es cumplidor cuando la fecha de publicación del informe de resultados está dentro de los 13 meses posteriores a la fecha de fin del ensayo. Se da un margen de tiempo adicional de 30 días para acomodar el tiempo que pudiera razonablemente

tardar la AEMPS en publicar en REec el informe de resultados enviado por el promotor.

RESULTADOS

Identificación de ensayos a analizar

La descarga automática de ensayos clínicos sobre COVID-19 autorizados en España e inscritos en REec, usando la herramienta desarrollada por la AEMPS, a fecha 9 de marzo del 2024 proporcionó 237 ensayos. Tras aplicar los criterios de selección indicados en la sección de Material y Métodos, el número se redujo a 211 ensayos clínicos (Figura 1).

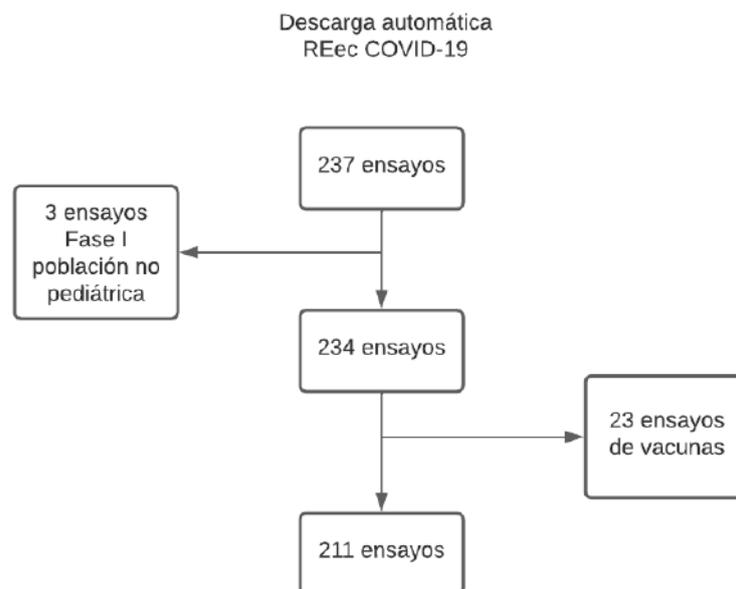
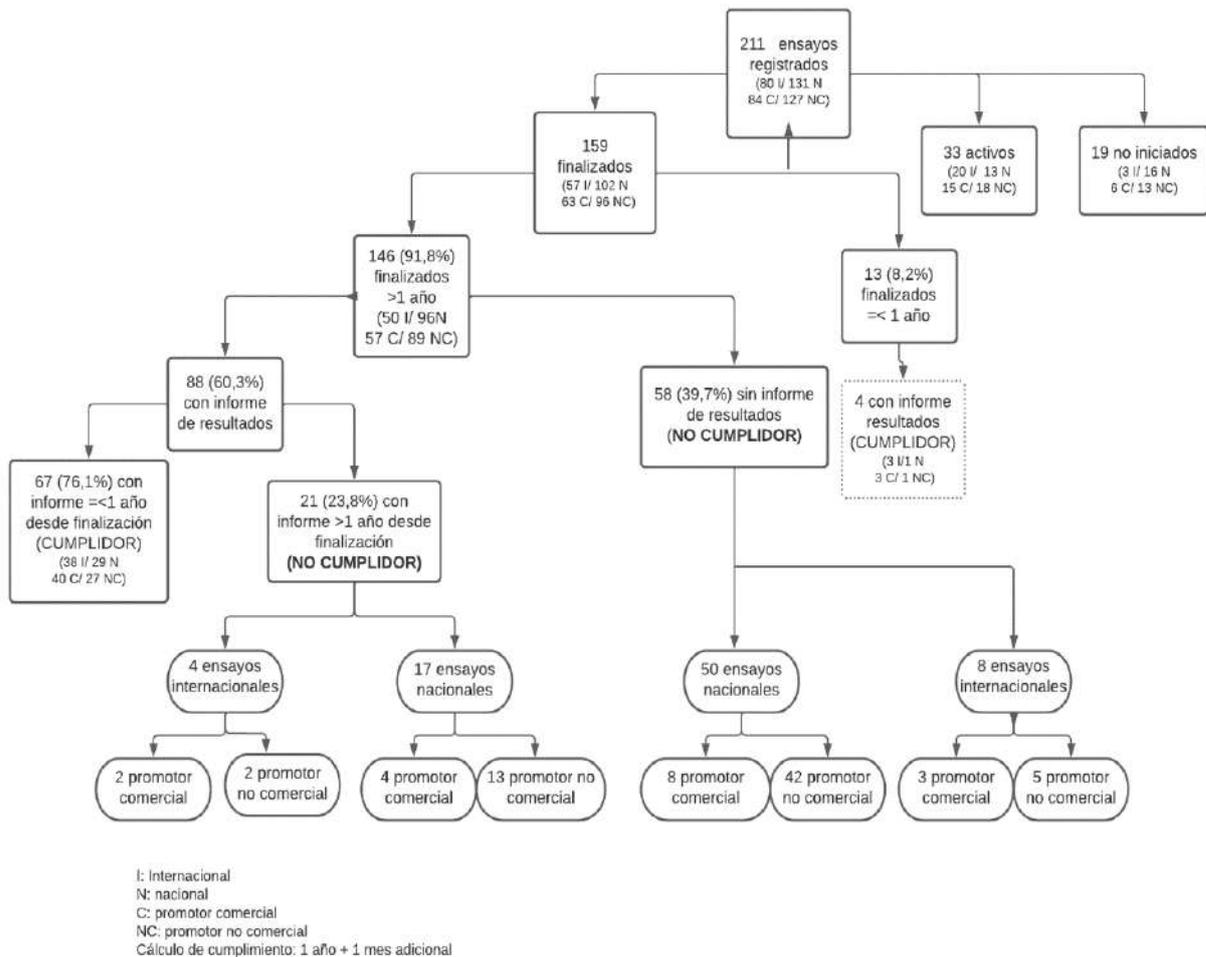


Figura 1. Selección de los ensayos clínicos identificados en REec objeto de este trabajo.

Comunicación de resultados

De los 211 ensayos registrados, a la fecha de corte del análisis, 159 contaban con fecha de fin del estudio y se consideraron como finalizados. De ellos, 146 habían concluido en un plazo superior a un año (+ 30 días), por lo que deberían disponer de un informe de resultados colgado en el REec.

A continuación, se presenta el detalle de la información contenida en REec sobre los ensayos registrados, finalizados, disponibilidad del informe de resultados y cumplimiento con los plazos establecidos por la legislación aplicable.



I: Internacional
N: nacional
C: promotor comercial
NC: promotor no comercial
Cálculo de cumplimiento: 1 año + 1 mes adicional

Figura 2. Diagrama de flujo del grado de cumplimiento con la comunicación de resultados de los ensayos clínicos inscritos en el REec.

De los 146 ensayos que debían tener los resultados publicados en REec, 58 (39,7%) no disponen de ningún informe colgado y 21 (23,8%) lo tienen fuera del plazo indicado por la legislación. Nuestro análisis reveló, por tanto, que, en más de la mitad de los ensayos (54,1%; 79/146), los promotores fueron no cumplidores.

Si analizamos los resultados estratificando según la cobertura geográfica del ensayo y según el tipo de promotor, vemos que el grado de incumplimiento fue significativamente superior en aquellos ensayos de ámbito exclusivamente nacional y en aquellos con promotor no comercial (Tabla 1).

Tabla 1. Cumplimiento según cobertura geográfica o tipo de promotor

	Internacional (N=50)	Nacional (N=96)	p-valor
Incumplidor	12 (24 %)	67 (69,8 %)	<0.001
	Comercial (N=57)	No comercial (N=89)	p-valor
Incumplidor	17 (29.8 %)	62 (69,7 %)	<0.001

Las comparaciones se realizaron usando el test chi-cuadrado. Test bilateral al 95% confianza.

En cuanto a los cumplidores, hay 67 ensayos (67/88; 76,1%) que tienen su informe de resultados publicado en plazo en REec y otros 4 ensayos que han finalizado hace menos de un año pero de los que ya se dispone el informe en el registro.

Por otro lado, hay 19 ensayos que figuran como 'No iniciados' en REec: 3 presentados a través de CTIS- la nueva herramienta del portal de la UE- y 16 autorizados por la AEMPS entre el 3 de abril de 2020 y el 23 de junio de 2022. De estos 16 últimos ensayos, 15 son de cobertura nacional y 13 cuentan con promotor no comercial. Por último, hay destacar que en REec siguen apareciendo 26 ensayos 'Activos'.

DISCUSIÓN

Los resultados del presente estudio reflejan un cumplimiento deficiente con el requisito regulatorio de comunicar los resultados del ensayo en el registro español dentro del plazo de un año desde la fecha de su finalización. Alrededor de la mitad de los ensayos COVID-19 autorizados en España y finalizados no habían notificado los resultados en plazo y serían por tanto no cumplidores (54,1%; 79/146). Posiblemente el número de incumplidores es aún superior si consideramos los 16 ensayos autorizados hace casi más de 2 años que no se han iniciado todavía y de los que, a fecha de este análisis, parecería razonable esperar una notificación formal de cierre con su correspondiente informe justificativo.

Los resultados de este proyecto resultan desalentadores valorando las distintas medidas implementadas por las agencias reguladoras para promover la publicación o comunicación de los resultados de los ensayos en los registros⁴. En particular, dentro del REec, aquellos ensayos que no tienen los resultados públicos en el plazo establecido vienen identificados con un símbolo de advertencia/alerta y el siguiente texto: *“Este ensayo clínico debería tener resultados públicos. La AEMPS ya se ha puesto en contacto con el promotor para solicitárselos”* (<https://reec.aemps.es/reec/public/web.html>).

De los 79 ensayos no cumplidores inscritos en REec, 62 tenían un promotor no comercial. La diferencia estadísticamente significativa en el grado de cumplimiento entre los promotores comerciales y no comerciales (ver tabla 1) es especialmente relevante. Estos resultados son consistentes con los citados en otras publicaciones^{5,6}.

También son evidentes las diferencias en cuanto a la cobertura geográfica del ensayo: de los 79 ensayos no cumplidores, 67 eran nacionales. La diferencia en el grado de cumplimiento entre los ensayos con cobertura nacional es estadísticamente significativa.

Podemos especular sobre las posibles razones que puedan justificar el peor cumplimiento regulatorio por parte de los promotores no comerciales, como pudieran ser insuficiente conocimiento y formación sobre la legislación aplicable, limitación de recursos personales, tecnológicos y de las necesarias infraestructuras de apoyo a la investigación. Su análisis no forma parte de este proyecto y debería ser objeto de futuros estudios para poder implementar medidas correctoras y preventivas necesarias que refuercen la posición del promotor académico en la investigación biomédica, altamente regulada y cada vez más compleja.

Aspectos éticos

El promotor de un ensayo clínico adquiere unas obligaciones legales sobre la calidad de la información contenida en los registros públicos y su actualización, incluida la comunicación puntual de los resultados derivados del ensayo. El incumplimiento con estas obligaciones afecta a una serie de valores éticos íntimamente ligados a toda investigación clínica que pretenda ser considerada ética^{7,8}.

- Respeto al participante y al compromiso adquirido con él cuando firmó un consentimiento para participar, en el que el promotor le informa de la existencia del REec⁹.
- Valor científico y social del ensayo. Los resultados no comunicados ni compartidos con la comunidad científica pueden contener información importante (positiva o negativa) que puede afectar a otras investigaciones que pudieran ponerse en marcha o a decisiones o recomendaciones que se puedan tomar. La diseminación es esencial para obtener un valor social. La ausencia de la misma por tanto puede cuestionar el valor social del ensayo.
- Balance riesgo-beneficio: el balance puede no ser correcto si se ha expuesto a los participantes a un riesgo innecesario que no es proporcional a unos beneficios que la sociedad o comunidad científica no ha obtenido o se desconocen.
- Uso adecuado y eficiente de unos recursos de investigación muy limitados
- Confianza del participante y de la sociedad en la conducta profesional y responsable de todos los agentes implicados en la investigación biomédica, en la seguridad de que se cumplirá con la legislación vigente y los estándares éticos y en la transparencia en la comunicación.

Además de la clara responsabilidad sobre la información contenida en los registros que tiene el promotor del ensayo y los institutos y fundaciones de investigación o universidades que dan soporte a la investigación académica, otros agentes como los financiadores de fondos públicos, las autoridades reguladoras o los CEIm deberían asumir también sus responsabilidades y adoptar una actitud más proactiva para velar por el cumplimiento en los registros^{5,10,11}, que abarquen desde la puesta en marcha de medidas de apoyo y seguimiento a la investigación hasta la implementación de medidas sancionadoras o retirada de fondos.

CONCLUSIONES

El análisis reveló que, en la mitad de los ensayos, los resultados no se notificaron en el REec en el plazo indicado por la legislación aplicable, con una mayor frecuencia en aquellos con promotor no comercial.

El incumplimiento con los requisitos del registro puede mermar la confianza que la ciudadanía y la comunidad científica depositan en la conducta profesional y responsable del promotor del ensayo. En cualquier caso, todos los agentes implicados en la investigación biomédica deben asumir sus responsabilidades dentro de su ámbito y adoptar una actitud proactiva para velar por el correcto cumplimiento con la regulación. El nuevo portal y base de datos de la UE (CTIS), implementado como soporte al nuevo reglamento europeo de ensayos clínicos, deberá contar con los mecanismos, controles y estándares necesarios para paliar las deficiencias identificadas. Todos estos esfuerzos contribuirán a reforzar la confianza y garantizar la transparencia que la sociedad y la comunidad científica demandan, especialmente en situaciones de intensa actividad investigadora como la vivida durante la reciente pandemia del COVID-19.

BIBLIOGRAFÍA

1. Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos. BOE, 307. Disponible en: https://www.boe.es/diario_boe/txt.php?id=BOE-A-2015-1408.
2. Boryowski, J., Wnukiewicz-Kozłowska, A., & Górski, A. (2020). Legal regulations, ethical guidelines and recent policies to increase transparency of clinical trials. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 86(4), 679-686.
3. European Commission (2008). Communication from the Commission Regarding the Guideline on the Data Fields Contained in the Clinical Trials Database Provided for in Article 11 of Directive 2001/20/EC to be included in the Database on Medicinal Products Provided for in Article 57 of Regulation (EC) No 726/2004. *Off J Eur Union*, 51, 3-4.
4. Joint Letter by the European Commission (2019). EMA and HMA. Letter to stakeholders regarding the requirements to provide results for authorised clinical trials in EudraCT. *RefAres*, 2019, 3933941-20.

5. DeVito, N. J., & Goldacre, B. (2022). Trends and variation in data quality and availability on the European Union Clinical Trials Register: A cross-sectional study. *Clinical Trials*, 19(2), 172-183.
6. Dal-Ré, R., Goldacre, B., Mahillo-Fernández, I., & DeVito, N. J. (2022). European non-commercial sponsors showed substantial variation in results reporting to the EU trial registry. *Journal of Clinical Epidemiology*, 142, 161–170. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2021.11.005>.
7. Council for International Organizations of Medical Sciences. (2017). International ethical guidelines for health-related research involving humans. International ethical guidelines for health-related research involving humans
8. Emanuel, E. J., Wendler, D., & Grady, C. (2000). What makes clinical research ethical?. *Jama*, 283(20), 2701-2711.
9. <https://www.aemps.gob.es/investigacionClinica/medicamentos/docs/anexo8a-Ins-AEMPS-EC.pdf>
10. DeVito, N. J., & Goldacre, B. (2022). New EU trial reporting regulations must be enforced. *BMJ*, 376
11. Clinical trial regulation in Europe Legal reporting requirements and regulatory strategies in seven key countries (2022). Available from https://haiweb.org/wp-content/uploads/2022/10/Clinical-trial-regulation-in-Europe_Sep2022.pdf.

Propuesta para fomentar la ética, la gobernanza, la conducta responsable y la integridad en la investigación con seres humanos

César Loris Pablo, Tirso Ventura Faci, María González Hinos, Paula Tobajas Vinuesa.

Comité de Ética de la Investigación de la Comunidad Autónoma de Aragón (CEICA)

INTRODUCCIÓN

Todos somos conscientes de la importancia que tiene la Investigación-Desarrollo e Innovación en la sociedad en general, así como en la salud y el bienestar en particular. La meta es conseguir una investigación de excelencia, que ha de ir asociada al cumplimiento de los aspectos éticos, la integridad y las conductas responsables en la investigación y a la gobernanza de las instituciones en donde se desarrollan los procesos de investigación. Del adecuado cumplimiento de todos los actores participantes debe emerger lo que podemos llamar la “buena investigación”. Pero a lo largo de los últimos años están apareciendo datos que hacen sospechar del incremento de malas conductas en investigación que atentan contra la confianza de la sociedad en la ciencia, conducen al desperdicio de recursos y pueden originar peligros y daños en la salud de los ciudadanos. Por otra parte, el personal que investiga con animales está obligado por ley no solo a tener un título académico, sino también a superar cursos que les permitan, entre otros conocimientos, identificar, entender, y responder adecuadamente a cuestiones éticas relacionadas con el bienestar de los animales, así como conocer la legislación pertinente. ¿No es entonces el momento de regular la formación-capacitación-acreditación en ética,

integridad y conducta responsable en investigación en quienes se dedican a la investigación con seres humanos?

OBJETIVO

Exponer nuestras consideraciones y propuestas sobre la necesidad de fomentar y regular la formación en ética, integridad y conducta responsable en investigación por el personal investigador con seres humanos y abrir un proceso de deliberación al respecto.

JUSTIFICACIÓN

Hay numerosos documentos en los que aparece la importancia de la relación entre desconocimiento de reglas y normativas y la aparición de malas conductas o transgresiones a la integridad en la investigación, así como la necesidad de proceder a la implantación de programas de formación básica y continuada en las instituciones en donde se desarrolla la investigación. Repasaremos algunos hechos y datos que nos pueden servir de orientación en su justificación.

Un reciente editorial de la revista *The Lancet* en 2024, llama la atención sobre el incremento de malas conductas en la investigación y puede suponer una amenaza para la empresa científica. Una gran parte de responsabilidad la atribuye a los investigadores, además de otros factores sistémicos e incentivos perversos institucionales. Se debe luchar contra este incremento de malas conductas y una de las áreas claves de acción que proponen es la educación y concienciación sobre la ética y la conducta responsable en investigación¹.

La revista *Nature* advierte del incremento global de las retractaciones de artículos sobre investigación publicados en el año 2023. Han pasado de 10.000, batiendo todos los récords anuales. La preocupación es que estos datos serían la punta del iceberg. La mayoría de estas retractaciones se deben a malas conductas en investigación, aunque también hay errores no intencionados o déficit formativo en cuestiones relacionadas con la ética en la investigación².

Inmaculada de Melo (Catedrática de Ética Médica en la Universidad de Cornell. Nueva York, EE. UU) en un artículo en *El País*, en 2023, expresa su preocupación por la

carencia de estudios sobre la formación en conducta responsable-integridad científica en España. Algunas universidades y centros de investigación sí tienen códigos de buenas prácticas científicas y en ética de la investigación, pero el conocimiento de su existencia y la formación en esta materia, si existe, suele ser voluntaria y las instituciones no parecen tener manera de determinar quién se ha formado en estas materias³.

En un estudio reciente de Candal sobre las experiencias de investigadores relacionadas con malas conductas en investigación biomédica en España, 7 de cada 10 encuestados admitieron conocer casos de mala conducta científica de primera mano, y 4 de cada 10 reconocían haber cometido intencionadamente algún tipo de mala práctica. La más frecuente es la falsa autoría de artículos científicos: 35 % de los 403 encuestados dijeron haber participado en alguna instancia. El 3,6 % admitió haber participado al menos una vez en una falsificación o manipulación de datos⁴.

Otro trabajo de la misma autora en 2022, reclama la creación de una Oficina de Integridad en la investigación. Considera que existe un espacio muy importante que cubrir por parte de una oficina que supervise la conducta en las investigaciones financiadas con fondos públicos en España, y que actúe, de forma independiente, frente a los casos de mala conducta detectados, proponiendo sanciones públicas. Y lo más importante, esta oficina no se limitaría a investigar y sancionar, sino que debería asumir una labor educativa enfocada a investigadores y estudiantes, principalmente de Ciencias de la Salud, con el objetivo de promover las buenas prácticas en investigación biomédica⁵.

En una encuesta realizada en los Países Bajos sobre integridad de la investigación entre académicos de todos los campos y rangos disciplinarios (6.813 de 9.529 respondieron a la encuesta) en donde se preguntaba sobre las malas prácticas y prácticas cuestionables en investigación, la prevalencia de fabricación fue del 4,3% y de falsificación del 4,2%. La prevalencia de prácticas cuestionables revelaba que el 51,3 % de los encuestados participaron con frecuencia en al menos una de ellas. Ser candidato a doctorado o investigador junior aumentó las probabilidades de participar con frecuencia en al menos una práctica cuestionable, al igual que ser hombre. En

sus conclusiones sugieren que un mayor énfasis en la divulgación y fomento de normas de conducta responsable en investigación, promueve la integridad de esta⁶.

Cabe recordar una de las funciones de los Comités de Ética de Investigación según la Ley de Investigación Biomédica: desarrollar códigos de buenas prácticas de acuerdo con los principios establecidos por el Comité Español de Ética de la Investigación y gestionar los conflictos y expedientes que su incumplimiento genere⁷.

Asimismo, mencionar que entre las funciones del Comité Español de Ética de la Investigación está la de promover la conducta responsable en investigación, la formación y educación en buenas prácticas científicas y actuaciones para prevenir y evitar las violaciones de la integridad científica⁸.

La Declaración Nacional sobre Integridad Científica de 2015, en su Política de integridad, establece que las instituciones deben comprometerse en la creación de entornos científicos adecuados, fomentando una conducta responsable en investigación, estimulando las buenas prácticas científicas, impulsando actividades formativas para sensibilizar, concienciar y educar en esta materia y, en definitiva, promoviendo una cultura institucional de integridad científica. Las instituciones procurarán la inclusión de los principios de la integridad científica en sus programas de formación y definirán órganos competentes y procedimientos para la identificación, tratamiento y gestión de la mala praxis científica⁹.

El Reglamento del Parlamento Europeo sobre ensayos clínicos de 2014 refiere en el apartado de idoneidad del investigador que mencionará la formación previa en los principios de buena práctica clínica o la experiencia profesional en ensayos clínicos y atención a pacientes¹⁰.

Nuestro Real Decreto sobre Ensayos Clínicos de 2015 establece que el promotor de un ensayo clínico y el investigador garantizarán que el ensayo clínico se lleve cabo de conformidad con el protocolo y con los principios de la buena práctica clínica, teniendo en cuenta las normas de calidad y las directrices de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH) sobre buena práctica clínica¹¹.

En Estados Unidos, el *National Institutes of Health* (NIH) establece que la formación y la educación en Conducta Responsable en Investigación deben ocurrir no solo durante

los estudios de pregrado o posgrado en ciencias, sino a lo largo de toda la carrera científica. Esta formación puede tener lugar en seminarios, talleres o conferencias sobre ética de la investigación, así como a través de conversaciones informales durante tutorías, capacitación y reuniones de laboratorio sobre conductas y prácticas éticas¹².

Otro ejemplo lo tenemos con la asociación de tres instituciones estadounidenses relacionadas con la investigación biomédica: *Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSK)*, *The Rockefeller University (RU)* y *Weill Cornell Medicine (WCM)* y el *Hospital for Special Surgery (HSS)*, para patrocinar un curso multiinstitucional sobre la Conducta Responsable en la Investigación dos veces al año. Su objetivo es proporcionar formación en las diversas áreas temáticas relacionadas con cuestiones de Integridad en la Investigación. Todo investigador en formación que pertenezca a las citadas instituciones debe completar el plan de estudios diseñado en función de su categoría profesional como investigador¹³.

Creemos oportuno citar algunas referencias recogidas en las “Directrices internacionales sobre prácticas de buena gobernanza para instituciones de investigación” del Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas (CIOMS) del año 2023:

- Las instituciones de investigación establecerán mecanismos para garantizar que el personal de investigación haya adquirido la experiencia y las habilidades necesarias para llevar a cabo sus respectivas tareas en proyectos de investigación, ya sea en métodos de investigación o en disciplinas y actividades relacionadas con la investigación como en ética de la investigación, e integridad de la investigación e instaurará mecanismos para documentar la capacitación/aprendizaje actividades y calificaciones de todo el personal involucrado en la investigación¹⁴.

El Código Europeo de Conducta en Integridad de la Investigación, versión de 2023 (ALLEA) insta a las instituciones y organizaciones de investigación a desarrollar una capacitación apropiada y adecuada en ética e integridad de la investigación para garantizar que todos los involucrados conozcan los códigos y regulaciones relevantes y desarrollen las habilidades necesarias para aplicarlos a sus investigaciones. Los

investigadores a lo largo de toda su carrera, desde el nivel junior hasta el más alto, recibirán capacitación en ética e integridad de la investigación¹⁵.

De Lecuona muestra los resultados del estudio efectuado en el marco del Grupo Temático sobre Integridad Científica de la Liga de Universidades de Investigación (LERU), para conocer el estado de la cuestión sobre los códigos de conducta y las buenas prácticas en investigación dando algunas recomendaciones para el tema que nos ocupa:

- Las universidades europeas, en el marco de la LERU, claman por una cultura de integridad en la investigación que pivote sobre la educación y la construcción de capacidades para promover comportamientos y prácticas íntegras, responsabilidad que recae en los investigadores que forman parte de las instituciones de educación superior y en la propia universidad, en tanto que organización.
- En el contexto universitario europeo son diversas las fórmulas utilizadas para formar en integridad científica; algunas universidades optan por establecer formación de carácter obligatorio en ética de la investigación e integridad científica para los alumnos predoctorales; otras lo dejan al albur de las decisiones de las facultades y de los mecanismos creados para el control y la supervisión de los futuros doctores.
- Los comités de ética y bioética pueden tener una función de sensibilización y capacitación en ética en investigación y en integridad científica nada despreciable, teniendo en cuenta la experiencia y el conocimiento de sus miembros. Se recomienda que los comités y comisiones de ética de la investigación de las universidades participen en proyectos formativos para diseñar cursos y conseguir así capacitación en integridad y buenas prácticas científicas¹⁶⁻¹⁷.

Por último, creemos necesario definir tres conceptos que, aunque están interrelacionados hay que diferenciarlos para poderlos abordar de mejor forma ya que los tres son indispensables para que se dé una “buena investigación”:

- **Integridad Científica**, entendida como centrada en el carácter virtuoso de los investigadores y, en consecuencia, la responsabilidad de promoverla recae principalmente en los propios investigadores, que demuestran la integridad haciendo buenos juicios en la elección, desarrollo y conducción de su programa de

investigación. Entender la integridad de la investigación como una forma de virtud social proporciona un paso adelante en cuanto a cómo podría promoverse la integridad.

- **Ética de la Investigación**, que se centra en los juicios sobre la aceptabilidad ética de la investigación y debe ser responsabilidad principalmente de los comités de ética de la investigación, que a menudo incluyen aportaciones del ciudadano, así como de la comunidad investigadora.
- **Gobernanza de la Investigación**, que se centra en los requisitos legales y es principalmente responsabilidad de los organismos reguladores, de las instituciones de investigación y de los expertos en apoyo y gestión de la investigación. Supervisan y regulan la investigación en nombre de la sociedad¹⁸.

CONSIDERACIONES

Como se puede apreciar por los datos expuestos, existe una gran inquietud por el incremento de las malas prácticas y por la carencia de una formación básica en ética y conducta responsable en investigación en el personal investigador. Se trata de un problema a nivel nacional y debe ser abordado por todos los agentes implicados. Aunque hay iniciativas muy loables en diversos centros e instituciones dedicadas a la investigación, no hay una política común a nivel estatal que vincule normas o proyectos sólidos para enfrentarse al mismo. Todo se reduce al “voluntarismo” de los actores participantes y de las instituciones en cualquier proceso de investigación. ¿No ha llegado el momento de preguntarnos si para poder investigar con seres humanos deben ser obligatorias unas mínimas normas de formación que sirvan para acreditar las capacidades y así poder ejecutar un proyecto de investigación con garantías suficientes y cumplir con los aspectos éticos y de conducta responsable³?

A este respecto planteamos una serie de consideraciones y propuestas que podrían ser motivo de una profunda deliberación. Así, considerar:

- La realización de una encuesta sobre integridad, conducta responsable en investigación y formación recibida en ética entre el personal investigador y CEI.

- El tipo de instituciones relacionadas con investigación Biomédica que deberían participar.
- La necesidad de establecer un programa de acreditación en competencias para realizar investigación con seres humanos.
- Las actividades formativas a desarrollar y la implicación de los CEI, instituciones e investigadores.
- El papel del Comité Español de Ética de la Investigación y su relación con los CEI-CEIm acreditados en el desarrollo de esta propuesta.
- Los recursos necesarios y si las instituciones estarían dispuestas a proporcionarlos.

PROPUESTA PRINCIPAL

- Creación de un grupo de trabajo que valore las consideraciones expuestas y las que crea oportunas.
- Elaboración de un informe-declaración en caso de ser aceptada la propuesta anterior.
- Toma de contacto con el Comité Español de Ética en la Investigación con objeto de establecer puentes de colaboración.
- Elaboración de un programa de actividades formativas

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Editorial. Safeguarding research integrity. The Lancet. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)00349-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)00349-0)
- 2.- Van Noorden R. More than 10,000 research papers were retracted in 2023 - a new record. Nature. 2023 Dec;624(7992):479-481. <https://www.nature.com/articles/d41586-023-03974-8>
- 3.- De Melo Martín I. Formarse en ética de la investigación: ¿A quién le importa? El País. 20 julio 2023. https://elpais.com/ciencia/2023-07-20/formarse-en-etica-de-la-investigacion-a-quien-le-importa.html?event_log=regonetap

- 4.- Candal-Pedreira C, Ghaddar A, Pérez-Ríos M, Varela-Lema L, Álvarez-Dardet C, Ruano-Ravina A. Scientific misconduct: A cross-sectional study of the perceptions, attitudes and experiences of Spanish researchers. Account Res. 2023 Nov 23:1-24. doi: 10.1080/08989621.2023.2284965. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37995199/>
- 5.- Candal-Pedreira C, Álvarez-Dardet C, Ruano-Ravina A, Pérez-Ríos M. La Oficina de Integridad Científica en España. Una tarea pendiente. Gac Sanit. 2022 Nov-Dec;36(6):557-560. Epub 2022 May 14. PMID: 35581048. <https://doi.org/10.1016/j.gaceta.2022.02.005>
- 6.- Gopalakrishna G, ter Riet G, Vink G, Stoop I, Wicherts JM, Bouter LM (2022) Prevalence of questionable research practices, research misconduct and their potential explanatory factors: A survey among academic researchers in The Netherlands. PLoS ONE 17(2): e0263023. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0263023>
- 7.- Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica. BOE» núm. 159, de 04/07/2007. <https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-2007-12945>
- 8.- Real Decreto 53/2023, de 31 de enero, por el que se aprueba el Reglamento del Comité Español de Ética de la Investigación. <https://www.boe.es/eli/es/rd/2023/01/31/53>
- 9.- Declaración Nacional de Integridad. [https://www.crue.org/wp-content/uploads/2020/02/Declaraci%C3%B3n-Nacional-Integridad-Cient%C3%ADfica .pdf](https://www.crue.org/wp-content/uploads/2020/02/Declaraci%C3%B3n-Nacional-Integridad-Cient%C3%ADfica.pdf)
- 10.- Reglamento (ue) no 536/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo de 16 de abril de 2014 sobre los ensayos clínicos de medicamentos de uso humano, y por el que se deroga la Directiva 2001/20/CE. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/PDF/?uri=CELEX:32014R0536>
- 11.- Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos. <https://www.boe.es/eli/es/rd/2015/12/04/1090>
- 12.- INH. Responsible Conduct of Research Training. <https://oir.nih.gov/sourcebook/ethical-conduct/responsible-conduct-research-training>
- 13.- Inmaculada de Melo Martín. Weill Cornell Medical College | Cornell · Division of Medical Ethics. Comunicación personal.

- 14.- Directrices internacionales sobre prácticas de buena gobernanza para instituciones de investigación. Ginebra, Suiza: Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas (CIOMS), 2023.
<https://doi.org/10.56759/hslk3269>
- 15.- ALLEA. The European Code of Conduct for Research Integrity – Revised Edition 2023. Berlin. <https://www.alleageneralassembly.org/wp-content/uploads/2023/06/European-Code-of-Conduct-Revised-Edition-2023.pdf>
- 16.- de Lecuona, I. (2020). La integridad científica en las instituciones de educación superior en el siglo XXI. Dilemata, (31), 95–107.
<https://www.dilemata.net/revista/index.php/dilemata/article/view/412000332>
- 17.- League of European Research Universities. (Red de 24 Universidades europeas. En España Barcelona) <https://www.leru.org/>
- 18.- Kolstoe SE, Pugh J. The trinity of good research: Distinguishing between research integrity, ethics, and governance. Account Res. 2023 Jul 25:1-20.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37475134/>

Mapa de principios éticos en investigación

M.C. López Cuesta

CEI. Vocal Letrada. Departamento de Salud de Alicante - San Joan d' Alacant. Hospital de San Juan (FISABIO)

INTRODUCCIÓN

El abordar la ética en investigación biomédica, nos conduce al diseño de un mapa de principios, en el que los universales principios de autonomía, beneficencia y no-maleficencia y de justicia, van a convivir y alimentarse, con los que presiden tanto el tratamiento de datos de salud, como los que presiden las preocupaciones éticas, legales y sociales por la utilización de la inteligencia artificial en investigación.

Los desarrollos tecnológicos, entre ellos la digitalización, abren la puerta a una transformación de los sistemas de salud. Transformación en la que dicho mapa no puede sino ser la mejor guía para conducirnos a la medicina del futuro, asentada en unos principios que han de ser respetados en el presente.

No cabe duda que los Comités de Ética de la Investigación (en adelante CEI) como garantes del control ético y legal en la investigación van a tener un papel esencial, y será necesario afrontar nuevos retos, con cambios de paradigmas y de normas como los que supondrá el nuevo marco del “Espacio Europeo de Datos de Salud”, con la implantación de la “historia clínica electrónica”, con su objeto amplio referido a “datos sanitarios electrónicos”, la distinción que realiza entre “usos primarios y secundarios”, así como el introducir un sistema común de “Gobernanza de datos”. Junto a estos retos en materia de datos, es necesario también precisar los principios que han de

regir los desafíos a que nos conduce la investigación con inteligencia artificial. Ello justifica, que tras abordar la presentación de cuáles son los principios rectores de la investigación, se realicen finalmente, unas conclusiones en las que destaque el papel de los CEI, configurando de este modo su “mapa” en este mundo de transformación de los sistemas sanitarios.

1.- PRINCIPIOS ÉTICOS UNIVERSALMENTE RECONOCIDOS

Toda la investigación que implica a seres humanos debería ser llevada a cabo de acuerdo con los principios éticos, que son universalmente reconocidos, e interrelacionados, en particular, el de autonomía, beneficencia, no-maleficencia y el de justicia.

Estos principios en el ámbito de la investigación biomédica, tienen como marco dos principios generales, bajo cuyo prisma habrán de interpretarse todos los instrumentos jurídicos dirigidos a proteger a los participantes en la investigación.

Principios generales que se concretan en dos garantías¹, la de asegurar la protección de la dignidad e identidad del ser humano, garantizándose a toda persona, sin discriminación alguna, el respeto a la integridad y a sus demás derechos y libertades fundamentales y el que la salud, el interés y el bienestar del ser humano que participe en una investigación biomédica prevalecerán por encima del interés de la sociedad o de la ciencia.

Estos principios se recogen en las recomendaciones sobre ética biomédica de varias fuentes y en documentos legalmente vinculantes para la protección de los participantes en investigación biomédica.

En nuestro Ordenamiento jurídico, su reconocimiento se ha realizado, bien por recogerse directamente (caso de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica), bien por la remisión directa a Declaraciones Internacionales, en que dichos principios se recogen (caso de la *Declaración de Helsinki*, en el art. 3.2 del Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el

¹Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica. Art. 2

Registro Español de Estudios Clínicos) o bien, por ratificación que se hace en España de los mismos, con lo que pasan a formar parte de nuestro Ordenamiento jurídico como normas vinculantes (caso del *Convenio de Oviedo* para la protección de los derechos humanos y la dignidad del ser humano con respecto a las aplicaciones de la Biología y la Medicina, del Consejo de Europa, ratificado en España, el 23 de julio de 1999, aunque es el 1 de enero de 2000 cuando entra en vigor. Dicho Convenio, cuenta de dos Protocolos Adicionales, también ratificados).

EXPOSICIÓN SINTÉTICA DE PRINCIPIOS

AUTONOMÍA

Principio que se concreta, en reconocer la capacidad de una persona de tomar decisiones personales, de tal manera, que se respetará la libre autonomía de las personas que puedan participar en una investigación biomédica o que puedan aportar a ella sus muestras biológicas, para lo que será preciso que hayan prestado previamente su consentimiento expreso y escrito una vez recibida la información adecuada.²

Un principio importante, estrechamente relacionado con el de autonomía y que reviste particular importancia para la investigación biomédica, es el *principio de que el acceso, control, y difusión de la información personal*, recogida con fines de investigación o resultante de la misma, deben ser resguardados frente a una posible revelación inadecuada y tratados de modo confidencial.³

BENEFICENCIA Y NO MALEFICENCIA

Principios concretados en la relación entre beneficios posibles (maximizados) y los potenciales perjuicios (minimizados). Por ello, la investigación en seres humanos sólo podrá llevarse a cabo en ausencia de una alternativa de eficacia comparable, no deberá implicar para el ser humano riesgos y molestias desproporcionados en relación con los beneficios potenciales que se puedan obtener y cuando la investigación no tenga la posibilidad de producir resultados de beneficio directo para la salud del sujeto

² Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica. Art.4

³ Comité Director de la Bioética (CDBI) del Consejo de Europa. Guía para los Miembros de los Comités de Ética de Investigación. Pag.11

participante en la misma sólo podrá ser iniciada en el caso de que represente un riesgo y una carga mínimos para dicho sujeto, a juicio del Comité de Ética de la Investigación que deba evaluar la investigación. Todo ello, tiene efecto reflejo en la exigencia de que cualquier investigación de carácter biomédico deberá estar científicamente justificada, cumplir los criterios de calidad científica generalmente aceptados y realizarse de acuerdo con las obligaciones y estándares profesionales adecuados, bajo la supervisión de un investigador científicamente cualificado. Será, además, evaluada a su finalización.⁴

JUSTICIA

Dos conceptos son claves cuando sea habla de justicia en investigación, y son la imparcialidad y la equidad.

La distribución de cargas/riesgos y de los benéficos, ha de responder a lo que se conoce como *principio de justicia distributiva*, de importante manifestación sobre todo, en el momento de selección de participantes, investigación en países con recursos muy limitados, así como la realizada en relación a personas en circunstancias de vulnerabilidad.

2.- PRINCIPIOS DE LA BUENA PRÁCTICA CLÍNICA

La Buena Práctica Clínica (BPC) se define en la Guía de BPC 2020 de la Conferencia Internacional de Armonización (*International Conference on Harmonisation, ICH*) como “una norma para el diseño, dirección, realización, monitorización, auditoría, registro, análisis e informe del ensayo clínico que garantizan que los datos y los resultados obtenidos son precisos y creíbles, y que se han protegido los derechos, la integridad y la confidencialidad de los sujetos del ensayo.

Guía de BPC que es una norma internacional de calidad ética y científica, además de proporcionar una garantía pública de la protección de los derechos, la seguridad y el bienestar de los sujetos del ensayo de acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki, así como también garantía de la credibilidad de los datos del ensayo clínico

⁴ Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica. Arts. 14 y 10.

(sus principios se pueden aplicar también a otras investigaciones clínicas que puedan afectar a la seguridad y el bienestar de los seres humanos).

El objetivo de la guía de BPC de la ICH es proporcionar una norma única para la Unión Europea, Japón y Estados Unidos, facilitando de este modo la aceptación mutua de datos clínicos por parte de las autoridades reguladoras de estas jurisdicciones. En su realización se han tenido en cuenta las guías de BPC existentes en la Unión Europea, Japón y Estados Unidos, además de las procedentes de Australia, Canadá, Países Nórdicos y la Organización Mundial de la Salud (OMS).

ENUMERACIÓN DE PRINCIPIOS DE LA BPC DE LA ICH

1. Los ensayos clínicos deben realizarse de acuerdo con los principios éticos que tienen su origen en la Declaración de Helsinki, y que sean coherentes con la guía de la BPC y la legislación vigente.
2. Antes de iniciar un ensayo, deberán considerarse los riesgos e inconvenientes previsibles en relación con el beneficio esperado, tanto para el sujeto individual del ensayo como para la sociedad. Un ensayo deberá iniciarse únicamente en el caso de que los beneficios previstos justifiquen los riesgos.
3. Los derechos, la seguridad y el bienestar de los sujetos de un ensayo son las consideraciones más importantes y deberán prevalecer sobre los intereses de la ciencia y de la sociedad.
4. La información clínica y no clínica disponible sobre un medicamento en investigación deberá ser suficiente para avalar el ensayo clínico propuesto.
5. Los ensayos clínicos deberán estar científicamente justificados y estar descritos en un protocolo claro y detallado.
6. El ensayo se deberá realizar de acuerdo con el protocolo que previamente ha recibido un dictamen favorable de un CEI.
7. El cuidado médico que reciben los sujetos y las decisiones médicas tomadas en su nombre serán siempre responsabilidad de un médico cualificado o, en su caso, un odontólogo cualificado.

8. Cada individuo implicado en la realización de un ensayo deberá estar cualificado, por su titulación, formación y experiencia, para realizar sus tareas y responsabilidades respectivas.
9. Se deberá obtener el consentimiento informado, otorgado de forma libre, de cada sujeto antes de su participación en el ensayo clínico.
10. Toda la información del ensayo clínico deberá ser registrada, manejada y archivada de forma que permita su comunicación, interpretación y verificación exactas.
11. Se deberá proteger la confidencialidad de los registros que pudieran identificar a los sujetos respetando la privacidad y las normas de confidencialidad de acuerdo con los requisitos legislativos pertinentes.
12. Los medicamentos en investigación deberán fabricarse, manejarse y almacenarse de acuerdo con las Normas de Correcta Fabricación (NCF) pertinentes y se deberán utilizar de acuerdo con el protocolo aprobado.
13. Se implantarán sistemas con procedimientos que aseguren la calidad de cada aspecto del ensayo.

Dentro de nuestra legislación los principios de BPC adquieren carácter normativo en nuestro ámbito de la investigación, en normas como el Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, art. 38 (del mismo resulta además, el que la *Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios hará accesible públicamente dichas directrices sobre buena práctica clínica*. En cumplimiento de este deber tiene publicada la guía de Buena Práctica Clínica)⁵, así como también en la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales (LOPDGDD), Disposición adicional decimoséptima. Punto 2 apartado f).

3.- PRINCIPIOS PARA LA PROTECCIÓN DE DATOS. ESPACIO EUROPEO DE DATOS DE SALUD

⁵ <https://www.ema.europa.eu/en/ich-e6-r2-good-clinical-practice>

La protección de las personas físicas en relación con el tratamiento de datos personales es un derecho fundamental protegido por el artículo 18.4 de la Constitución española.

A nivel europeo también se recoge este derecho en el artículo 8, apartado 1, de la Carta de los Derechos Fundamentales de la Unión Europea y el artículo 16, apartado 1, del Tratado de Funcionamiento de la Unión Europea.

Derecho fundamental a la protección de datos desarrollado en un marco normativo que actualmente comprende el Reglamento 619/2016 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 27 de abril de 2016, relativo a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de estos datos (RGPD), y se complementa en la citada LOPDGDD, además de toda la normativa sectorial publicada antes y después de la entrada en vigor del RGPD. LOPDGDD que en su DA 17 2.h) establece la exigencia de que en los CEIs en el ámbito de la salud, biomédico o del medicamento, deberán integrar entre sus miembros un delegado de protección de datos o, en su defecto, un experto con conocimientos suficientes del RGPD cuando se ocupen de actividades de investigación que comporten el tratamiento de datos personales o de datos seudonimizados o anonimizados.

PRINCIPIOS QUE RIGEN EL TRATAMIENTO DE DATOS

Los mismos, aparecen sistemáticamente recogidos en el RGPD en su art. 5, al manifestar que los datos personales serán:

i. Tratados de manera lícita, leal y transparente en relación con el interesado.

Principio de licitud, lealtad y transparencia.

ii. Recogidos con fines determinados, explícitos y legítimos, y no serán tratados ulteriormente de manera incompatible con dichos fines. **Principio de limitación de la finalidad.**

iii. Adecuados, pertinentes y limitados a lo necesario en relación con los fines para los que son tratados. **Principio de minimización de datos.**

iv. Exactos y, si fuera necesario, actualizados. **Principio de exactitud.**

v. Mantenidos de forma que se permita la identificación de los interesados durante no más tiempo del necesario para los fines del tratamiento de los datos personales.

Principio de limitación del plazo de conservación.

vi. Tratados de tal manera que se garantice una seguridad adecuada de los datos personales, incluida la protección contra el tratamiento no autorizado o ilícito y contra su pérdida, destrucción o daño accidental, mediante la aplicación de medidas técnicas u organizativas apropiadas. **Principio de integridad y confidencialidad.**

Todos ellos con el marco del **principio de responsabilidad activa**, que impone al Responsable del tratamiento, no solo el cumplimiento de los anteriores principios sino también el ser capaz de demostrarlo.

ESPACIO EUROPEO DE DATOS DE SALUD

La Estrategia Europea de Datos⁶ proponía la creación de espacios comunes europeos de datos en ámbitos específicos. El Espacio Europeo de Datos Sanitarios (EEDS) es la primera propuesta de estos espacios comunes europeos de datos en ámbitos específicos. El EEDS, que abordará los retos específicos en el ámbito de la salud para el acceso a los datos sanitarios y para su intercambio de forma electrónica, es una de las prioridades de la Comisión Europea en el ámbito de la salud y formará parte integrante de la construcción de una Unión Europea de la Salud.

El 3 de mayo de 2022, la Comisión Europea publicó sus planes para el EEDS, un nuevo marco destinado a facilitar a particulares, médicos, investigadores y reguladores el acceso y uso de la información sobre la salud de millones de ciudadanos de toda la Unión Europea. La red, que requerirá actuaciones a escala nacional y de la Unión Europea (UE), aspira a crear un auténtico mercado único de sistemas de historia clínica electrónica (HCE) - pilar clave de la Unión Europea de la Salud - siguiendo las estrictas normas de protección de datos de la UE⁷.

⁶ Comisión Europea. Estrategia Europea de Datos (2020). https://ec.europa.eu/info/strategy/priorities-2019-2024/europe-fit-digital-age/european-data-strategy_es.

⁷ Informe EIT HEALTH (Knowledge and innovation community of the European Institute of Innovation and Technology). Mesas redondas 2023. Fecha de lanzamiento en España: 15 febrero 2024. Pag.3

El reglamento propuesto se está discutiendo actualmente en el Parlamento Europeo y el Consejo de la Unión Europea y sus disposiciones se ajustan a la legislación de la UE en materia de protección de datos, por consiguiente, será necesario respetar los principios expuestos.

El proyecto de EEDS de la Comisión abarca el uso primario y secundario de datos, gobernanza común y sinergias con otras prioridades de la política sanitaria.

En cuanto al uso primario de los datos, el EEDS pretende que los millones de ciudadanos de la UE puedan acceder a sus propios datos y ponerlos a disposición de un profesional sanitario de su elección, incluso cuando se encuentren en el extranjero y en otros idiomas, y también que los profesionales sanitarios puedan actualizar esos historiales a través de la plataforma común myHealth@EU.

En relación al uso secundario de los datos, el EEDS pretende establecer un marco común de la UE que permita utilizar los datos sanitarios anónimos de los ciudadanos de la UE para la investigación, la innovación en salud pública, la elaboración de políticas, las actividades reguladoras y la medicina personalizada. Se basará en la creación de una nueva infraestructura descentralizada de la UE para el uso secundario de datos sanitarios, HealthData@EU, que conectará los organismos de acceso a datos sanitarios de todos los Estados miembros de la UE.

Desde una perspectiva ética, conviene aclarar dos aspectos, siguiendo el Informe elaborado por el Comité de Bioética de España, uno primero relativo al significado de investigación científica relacionada con el sector sanitario o asistencial, a que se refiere artículo 34.1.e) de la propuesta de Reglamento sobre EEDS, en el contexto de usos secundarios y que para el Comité Europeo de Protección de Datos (EDPB), significa “un proyecto de investigación elaborado de conformidad con las normas metodológicas y éticas sectoriales pertinentes, de conformidad con las buenas prácticas”⁸. Y un segundo aspecto, el cual nos lleva a poner en valor el importante papel de los CEI, pues el EEDS contempla:

⁸Cf. Guidelines on Consent under Regulation 2016/679 of the former Article 29 Working-Party from 10.04.2018, WP259 rev.01, 17EN, page 27 (endorsed by the EDPB). En https://ec.europa.eu/newsroom/article29/item-detail.cfm?item_id=623051.

- i. Que los organismos de acceso podrán solicitar una evaluación ética con arreglo al Derecho nacional de las peticiones de datos, cuando los datos se soliciten en formato seudonimizado, circunstancia en la que, en todo caso, el solicitante de datos deberá explicar por qué es necesario y por qué los datos anónimos no serían suficientes (Considerando 50 EEDS).
- ii. Cuando el solicitante tenga la intención de acceder a los datos sanitarios electrónicos personales en un formato seudonimizado, junto con la solicitud de acceso a los datos se facilitará la siguiente información adicional: a) una descripción de la forma en que el tratamiento cumpliría lo dispuesto en el artículo 6, apartado 1, del RGPD; b) información sobre la evaluación de los aspectos éticos del tratamiento, cuando proceda y de conformidad con la legislación nacional (artículo 45.4 del EEDS).

El propio usuario ha de proporcionar, por lo tanto, la información necesaria al respecto de los aspectos éticos del tratamiento, si bien siempre a partir de lo dispuesto en la norma nacional que lo regule, lo que lleva a que cuando los datos vayan a utilizarse para los fines de investigación científica, será necesario que el usuario cuente con la aprobación de un CEI, que deberían encargarse de validarla desde el punto de vista de la ética. Del mismo modo, cuando se trate de actividades que implican el desarrollo de productos sanitarios o medicamentos, será también precisa la intervención de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) y de los Comités de Ética de la Investigación con Medicamentos, mientras que en el caso de entrenamiento, prueba y evaluación de algoritmos, también con respecto a los productos sanitarios, se incorporarán a la ecuación, en casi todos los casos (la excepción son algunos de los de clase I), los organismos notificados, de acuerdo con lo dispuesto en el Reglamento de Productos Sanitarios.⁹

4.- PRINCIPIOS ÉTICOS IA

La IA tiene el potencial de tener un impacto muy significativo en nuestra sociedad, pero también presenta preocupaciones éticas, legales y sociales importantes.

⁹ Informe del Comité de Bioética de España sobre aspectos del Uso Secundario de los datos y el EEDS. Pag. 21.

Dentro del ámbito europeo son diversos los documentos que han abordado estas preocupaciones:

- i. *Directrices éticas para una IA fiable*, promovido por el Grupo de expertos de alto nivel sobre IA, Cuyo objetivo es generar confianza mediante una IA FIABLE, apoyada en tres componentes que deben satisfacerse a lo largo de todo el ciclo de la vida del sistema, que son la LICITUD, la ÉTICA y el ser ROBUSTA (lo que se traduce en los siguientes requisitos: acción y supervisión humanas, solidez técnica y seguridad, gestión de la privacidad de los datos, transparencia, diversidad, no discriminación y equidad, bienestar ambiental y social y rendición de cuentas).
- ii. *Libro Blanco sobre la inteligencia artificial* – con un enfoque europeo orientado a la EXCELENCIA Y LA CONFIANZA, de la Comisión Europea (2020). En el que se concluye que la IA es una tecnología que ofrece numerosas ventajas, siempre y cuando sea ANTROPOCÉNTRICA, ÉTICA y SOSTENIBLE y respete los DERECHOS FUNDAMENTALES. Los cuatro principios éticos para los sistemas de IA son respeto a la autonomía humana, prevención de daños, equidad y explicabilidad.
- iii. Pero el primer documento, con carácter normativo es el que recoge la llamada Ley de IA (Propuesta de Reglamento de la UE elaborada en 2021, y que es aprobada por el Parlamento Europeo el 13 de marzo de 2024). Primer marco jurídico integral sobre IA en todo el mundo. Fomenta una IA fiable en Europa y fuera de ella, garantizando que los sistemas de IA RESPETEN LOS DERECHOS FUNDAMENTALES, la seguridad y los principios éticos. Se destacan como objetivos de esta regulación, el evitar la heterogeneidad normativa, abordar la IA con un enfoque basado en el riesgo, similar al RGPD, impulsar una actitud proactiva en la gestión de la IA, y favorecer el gobierno, la responsabilidad y transparencia en su uso¹⁰. Aunque su verdadero eje lo constituye el ENFOQUE BASADO EN RIESGOS, completado con “CÓDIGOS DE CONDUCTA”.
- iv. En nuestro ámbito de la investigación, cabe acudir al Código Europeo de Conducta para la Integridad en la Investigación de todas las Academias Europeas

¹⁰ KPMG. “Aspectos clave para entender la primera regulación del mundo de IA”.2024

(ALLEA)¹¹, en el que se establece un conjunto de principios para producir una investigación sólida, incluidos aspectos éticos. Estos principios incluyen: CONFIABILIDAD para asegurar la calidad de la investigación, reflejada en el diseño, metodología, análisis y uso de los recursos; HONESTIDAD al desarrollar, llevar a cabo, revisar, informar y comunicar la investigación de manera transparente, justa, exhaustiva e imparcial; RESPETO por los compañeros, los participantes en la investigación, los sujetos de la investigación, la sociedad, los ecosistemas, el patrimonio cultural y el medio ambiente; RESPONSABILIDAD por la investigación desde la idea hasta la publicación, por su gestión y organización, por su formación, supervisión y tutoría, y por sus impactos sociales más amplios.

v. Finalmente destacar las recomendaciones específicas para uso responsable IA en investigación¹² dirigidas tanto a investigadores, organismos de investigación y a los de financiación.

CONCLUSIONES

Una vez expuestos los principios éticos en las distintas dimensiones analizadas, podemos concluir resaltando el importante papel que va a recaer sobre los CEIs, pues los desafíos y desarrollos tecnológicos que imperan en el mundo actual, y en investigación e innovación biomédica en particular, el control ético, ejercido por los CEI, como manifestación de la necesaria responsabilidad proactiva de los investigadores y demás grupos de interés, reafirma y destaca su papel de órganos garantes del respeto a los Derechos Humanos.

BIBLIOGRAFÍA

- Comité Director de la Bioética (CDBI) del Consejo de Europa. Guía para los Miembros de los Comités de Ética de Investigación.
- Guía de BPC 2020 de la Conferencia Internacional de Armonización.

¹¹ <http://www.doi.org/10.26356/ECOC>

¹² Living guidelines on the RESPONSIBLE USE OF GENERATIVE AI IN RESEARCH. Comisión Europea. Marzo 2024.

- Comisión Europea. Estrategia Europea de Datos (2020). https://ec.europa.eu/info/strategy/priorities-2019-2024/europe-fit-digital-age/european-data-strategy_es.
- Informe EIT HEALTH (Knowledge and innovation community of the European Institute of Innovation and Technology). Mesas redondas 2023. Fecha de lanzamiento en España: 15 febrero 2024.
- Guidelines on Consent under Regulation 2016/679 of the former Article 29 Working-Party from 10.04.2018, WP259 rev.01, 17EN, page 27 (endorsed by the EDPB). En https://ec.europa.eu/newsroom/article29/item-detail.cfm?item_id=623051.
- Informe del Comité de Bioética de España sobre aspectos del Uso Secundario de los datos y el EEDS.
- Directrices éticas para una IA fiable, promovido por el Grupo de expertos de alto nivel sobre IA.
- Libro Blanco sobre la inteligencia artificial – con un enfoque europeo orientado a la excelencia y la confianza, de la Comisión Europea, 2020.
- Código Europeo de Conducta para la Integridad en la Investigación de todas las Academias Europeas. Edición revisada 2023.
- KPMG. “Aspectos clave para entender la primera regulación del mundo de IA”. 2024
- Living guidelines on the RESPONSIBLE USE OF GENERATIVE AI IN RESEARCH. Comisión Europea. Marzo 2024.

NORMATIVA CITADA

- Carta de los Derechos Fundamentales de la Unión Europea
- Tratado de Funcionamiento de la Unión Europea.
- Constitución Española del 31/10/1978.
- *Convenio de Oviedo* para la protección de los derechos humanos y la dignidad del ser humano con respecto a las aplicaciones de la Biología y la Medicina, del Consejo de Europa, ratificado en España, el 23 de julio de 1999, aunque es el 1 de enero de 2000
- Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica
- Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos

- Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales
- Reglamento 619/2016 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 27 de abril de 2016, relativo a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de estos datos
- Ley IA. Propuesta de Reglamento de la UE elaborada en 2021, y que es aprobada por el Parlamento Europeo el 13 de marzo 2024
- Propuesta de Reglamento sobre EEDS del Parlamento Europeo y del Consejo de 3 de mayo 2022.

Ensayos Basket, Umbrella y Platform. Características y experiencia en el Ceim de Lleida

L Hidalgo, P Céspedes, C Casas, N Badía, E Solé, X Gómez-Arbonés

Comitè d' Ètica d'investigació amb medicaments (CEIm) de l'Hospital Universitari Arnau de Vilanova de la Gerència Territorial de Lleida – GSS. Universitat de Lleida

1.- INTRODUCCIÓN

La motivación de este trabajo ha sido la importancia de la investigación en el ámbito de la Oncología y el gran impulso que está teniendo la llamada medicina de precisión en los últimos años.

El interés por la medicina de precisión o medicina personalizada ha crecido exponencialmente gracias a los avances de la genómica¹⁻³. Esta tiene como objetivo mejorar el tratamiento de la enfermedad mediante la identificación de terapias que se dirijan específicamente a los objetivos en función de su composición genética, lo que llamamos terapia dirigida³. La secuenciación de próxima generación (NGS) de cánceres avanzados ha demostrado que las alteraciones genómicas no caen perfectamente en las categorías definidas por el órgano tumoral de origen. Además, los tumores metastáticos alojan paisajes genómicos e inmunes muy complejos. Por tanto, para abordar las neoplasias malignas con “precisión”, el tratamiento debe ser personalizado¹. Estos son nuevos enfoques para la investigación clínica impulsados por la necesidad de una mayor eficiencia en la era moderna de las subpoblaciones de

cáncer cada vez más específicas y la disminución de los recursos para estudiar los tratamientos para subtipos individuales de cáncer de una forma tradicional⁴.

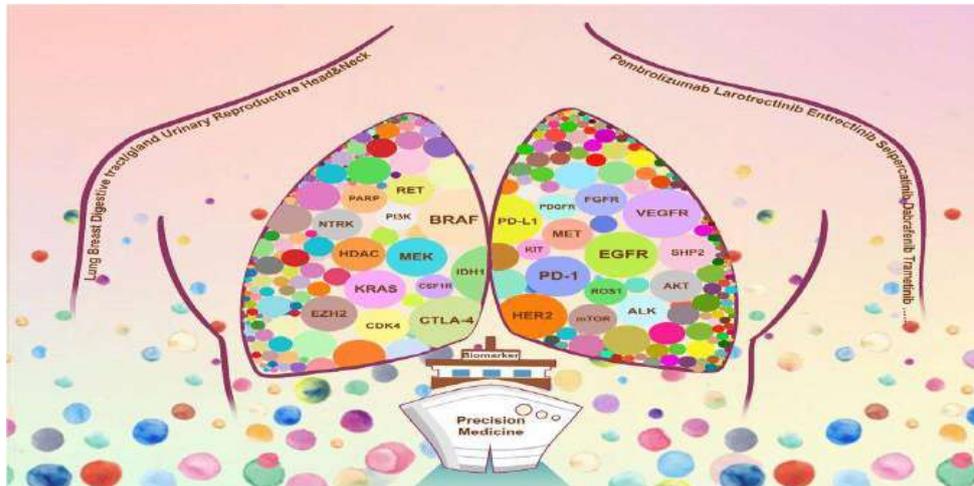


Figura 1. La esencia de la medicina de precisión es explorar la relación desconocida entre los medicamentos, objetivos y enfermedades en el cuerpo humano. Los brazos izquierdo y derecho representan las drogas y enfermedades, respectivamente. Los círculos distribuidos por los pulmones y el cuerpo representan los objetivos terapéuticos⁵.

La práctica oncológica tradicional se basa en decisiones según el beneficio de la población media, a menudo derivadas de ensayos clínicos aleatorios de pacientes, que no han estudiado el perfil genómico y que han sido cruciales en las aprobaciones de medicamentos durante décadas. Las decisiones de terapia se basaban en el órgano tumoral de origen, y este paradigma todavía se aplica hoy en día. Por el contrario, la oncología de precisión o personalizada depende de los datos que seleccionan de los pacientes sobre la base de sus biomarcadores^{1,5,6}.

A raíz de estos avances se han desarrollado ensayos guiados por biomarcadores, como son los ensayos *Basket*, *Umbrella* y *Platform*. Los tres diseños siguen el principio básico de la medicina de precisión: adaptar las estrategias de intervención basadas en los factores de riesgo del paciente que pueden ayudar a predecir si van a responder a un tratamiento específico.

Estos tienen como objetivo aumentar la eficiencia de los ensayos clínicos tradicionales, utilizando diseños que facilitan la selección de dosis, reducen el número de pacientes expuestos a dosis no eficaces, y favorecen a la vez el estudio de patologías raras. También permiten el cálculo del tamaño de la muestra y reducen el tiempo necesario y el coste del desarrollo clínico⁵. Estos ensayos se caracterizan por encontrarse bajo un protocolo maestro o *master protocol*.

2.- OBJETIVOS

Los dos objetivos principales de este trabajo son:

2.1.- Revisar la metodología y las características de los ensayos maestro *Basket*, *Umbrella* y *Platform*, así como determinar sus ventajas y desventajas en relación con la medicina de precisión.

2.2.- Identificar y describir qué ensayos corresponden a tipos *Basket*, *Umbrella* o *Platform* de entre todos los estudios de oncología médica recogidos por el CEIm comprendidos entre 2010-2023.

3.- SUBESTUDIO 1. REVISIÓN DE LA BIBLIOGRAFÍA DE LOS ENSAYOS BASKET, UMBRELLA Y PLATFORM

3.1.- METODOLOGÍA

En base a sus objetivos, se ha realizado una revisión de la bibliografía.

1-. Estrategia de la búsqueda

Se ha realizado una revisión consultando las bases de datos Pubmed y Google Académico siempre valorando la calidad de los artículos seleccionados. También se han incluido publicaciones adecuadas de la lista de referencias de los artículos identificados a través de las búsquedas manuales.

Se han utilizado las siguientes palabras claves con el AND como operador boleano: "Master protocol AND Basket trial AND Umbrella trial AND Platform trial"

2-. Criterios de inclusión y exclusión: se han excluido las publicaciones que trataban sobre cálculos estadísticos, que no trataran sobre Oncología Médica o sobre estudios realizados en instituciones privadas.

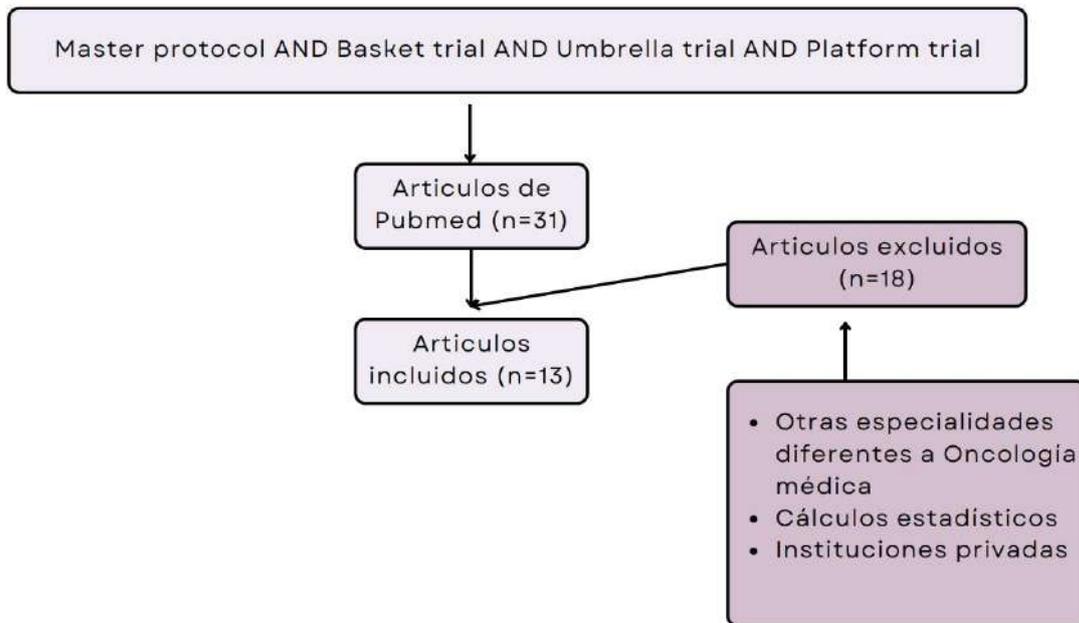


Figura 2. Diagrama de flujo que explica la selección de artículos de Pubmed.

3.2- RESULTADOS

3.2.1.- MASTER PROTOCOL

La secuenciación de próxima generación y el perfil genómico integral han permitido la clasificación pormenorizada de los tumores utilizando la biología molecular. Si el grupo de pacientes con el mismo tumor se clasifican por subgrupos moleculares, entonces pueden subdividirse aún más en subgrupos únicos. De esta forma no es óptimo llevar a cabo ensayos de fase I-III de cada subgrupo¹. Es por eso que se necesitan protocolos comunes que evalúen la combinación de varios marcadores moleculares y sus terapias dirigidas por medio de múltiples subestudios, que son los *master protocols*^{7,8}.

Tabla 1. Ventajas del master protocol frente a diversas dificultades de los ensayos clínicos comunes¹.

Con este diseño se han logrado superar tres dificultades de los ensayos clínicos comunes:

- La heterogeneidad entre pacientes e intrapacientes se puede evaluar de forma eficiente.
- Se pueden obtener hallazgos sobre vías de señales específicas fuertemente asociables con las mutaciones del gen conductor y el crecimiento y progresión de las células cancerosas.
- La combinación de dos o más terapias específicas permite ampliar las mutaciones genéticas que se están estudiando.

El *master protocol* es un protocolo integral creado para evaluar múltiples hipótesis de subestudios que se llevan a cabo simultáneamente. Estos múltiples subestudios pueden basarse en tumores específicos, tipo histológico o marcadores tumor³.

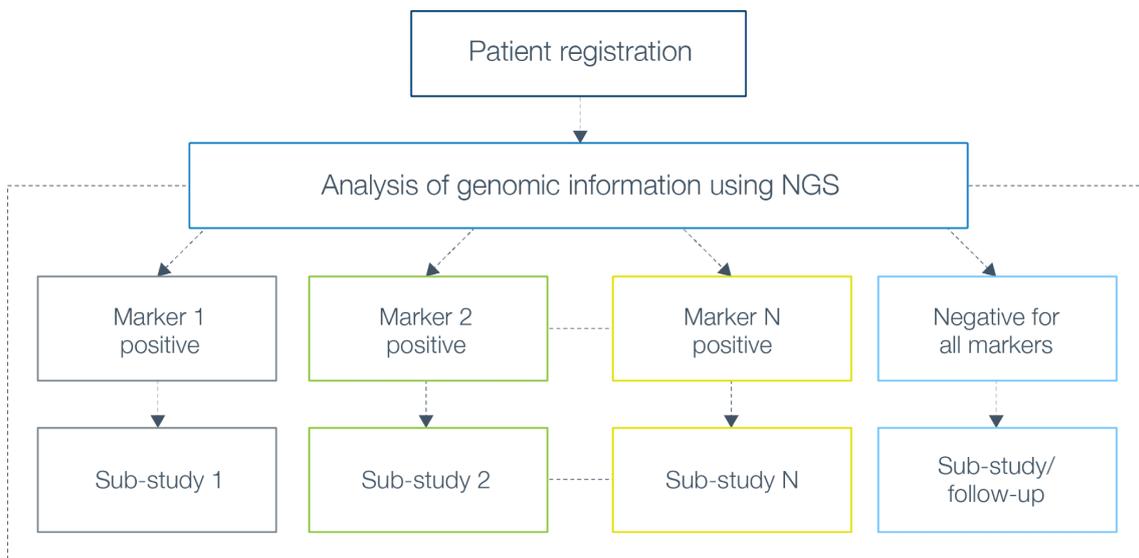


Figura 3: Esquema general del master protocol⁹.

Tabla 2: Aspectos relevantes del master protocol⁹.

<p>Sistema común para la selección de pacientes, logística, plantillas y gestión de datos</p>	<p>Los datos de la historia natural de una lista de espera pueden utilizarse como controles para evaluar la eficiencia de un medicamento en la investigación de un subestudio de un solo brazo.</p>
<p>Las muestras histológicas y hematológicas de pacientes inscritos en ensayos de master protocolo también se miden y analizan utilizando un sistema básico común para recopilar datos coherentes de marcadores moleculares</p>	<p>Los ensayos del master protocolo pueden ser exploratorios o confirmatorios. Los ensayos exploratorios se componen a menudo de múltiples subestudios de un solo brazo y los ensayos de confirmación se componen de múltiples subestudios aleatorios.</p>
<p>Los pacientes pueden participar en subestudios por los que cumplen criterios de aceptación basados en sus datos moleculares. Así pues, la participación en un ensayo con master protocolo aumenta la posibilidad de participación en el ensayo que sea más adecuado para su determinado tipo. Incluso si no hay ningún estudio en el que pueda participar se pueden incluir en una lista de espera hasta que se inicie un subtipo apropiado</p>	<p>Para cualquiera de los dos tipos de ensayo, el diseño y las consideraciones estadísticas se estandarizan de forma común entre todos los subestudios.</p>

3.2.1.- ENSAYOS BASKET

Se trata de un *master protocol* en el que el elemento común es el tratamiento, que será el mismo para todas las cohortes, pueden ser diferentes tumores seleccionados o no por biomarcadores. El objetivo de este ensayo es que, si un fármaco es eficaz para evitar el crecimiento tumoral detectando su diana e inhibiéndola, probablemente este efecto diga independiente del tipo tumoral concreto del paciente, es decir, la terapia dirigida podía ser efectiva independientemente de la histología del tumor, siempre que el objetivo molecular esté presente^{7,8}.

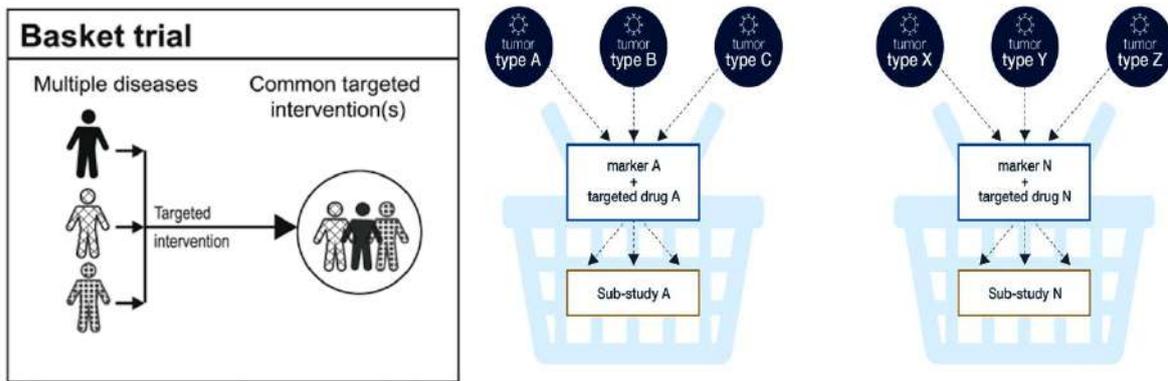


Figura 4: Esquema general de los ensayos Basket/cesta^{3,9}.

Tabla 3: Ventajas y desventajas de los ensayos tipo Basket^{8,10,11}.

ENSAYOS BASKET	
VENTAJAS	DESVENTAJAS
<ul style="list-style-type: none"> • Muy beneficiosos en patologías raras donde se pueden determinar respuestas con un pequeño número de pacientes y donde el reclutamiento es más difícil. • Diseños con una o dos etapas dando resultados rápidos e incluso la autorización del fármaco. • Los brazos pueden añadirse o eliminarse del protocolo maestro para adaptarse mejor a la investigación. • El desarrollo de ensayos para encontrar problemas genéticos en un tumor puede proporcionar la detección de múltiples biomarcadores. • Pueden proporcionar acceso a terapias experimentales para pacientes en una amplia gama de tipos de tumores. • Al probarse en distintos tipos histológicos, puede proporcionar información sobre la sensibilidad y resistencia. • Si el tratamiento ya está aprobado en otra enfermedad, puede observarse rápidamente si la eficacia se traslada a otras indicaciones. 	<ul style="list-style-type: none"> • En algunos casos, se asume que el perfil molecular puede ser suficiente para reemplazar el tipo histológico del tumor. Por el contrario, se ha encontrado que el tipo histológico predice más intensamente la respuesta al tratamiento que los biomarcadores o mutaciones que comprenden las cohortes estudiadas. • Es necesaria más investigación para determinar si los tratamientos se pueden basar sólo con la genética o si el órgano afectará al tratamiento. • Sin un brazo comparativo no puede distinguirse entre predictivo y pronóstico. • Estadísticamente este tipo de estudios son difíciles de evaluar, ya que son pocos pacientes reclutados en cada una de las cohortes.

3.2.2.- ENSAYOS UMBRELLA

En un tipo de tumor con o sin biomarcadores asociados y cohortes con distintos tratamientos. Un ensayo *Umbrella* es un *master protocol* para el que la elegibilidad del paciente se define por la presencia de un tipo tumoral y se evalúan diferentes cohortes

o subestudios de biomarcadores particulares o alteraciones moleculares que reciben un tratamiento específico compatible o bien la posibilidad de un único tipo tumoral donde se reciben diferentes tratamientos. Se evalúan muchos tratamientos en una sola histología. En este tipo de diseño, lo común dentro del ensayo será la patología y no el tratamiento ^{5,8,12}.

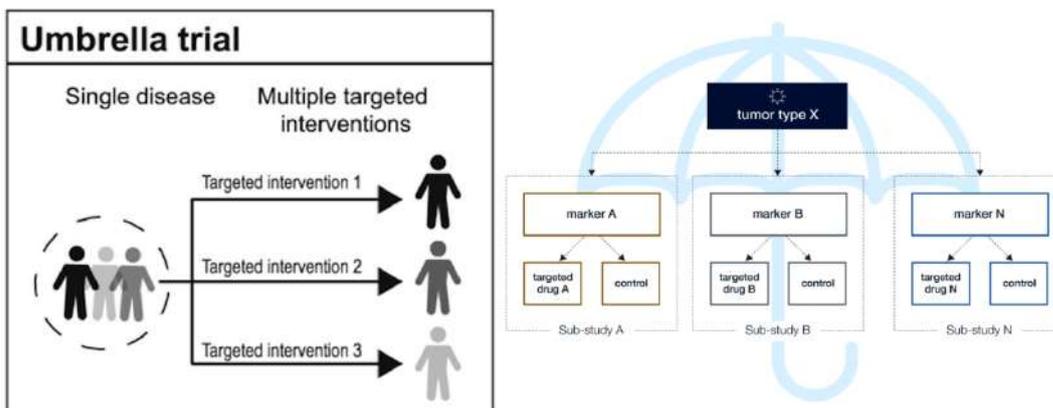


Figura 5: Esquema general de los ensayos Umbrella^{3,9}.

Tabla 4: Ventajas y desventajas de los ensayos Umbrella^{8,14}.

ENSAYOS UMBRELLA

VENTAJAS	DESVENTAJAS
<ul style="list-style-type: none"> • La minimización de errores de screening en el reclutamiento es una ventaja logística que aumenta la eficiencia. Se consigue utilizando una plataforma estandarizada de cribado molecular. • El tratamiento va cada vez más ligado al uso de biomarcadores, dado que los estudios han puesto de manifiesto que un tumor se comporta de manera diferente dependiendo de la exposición de estos biomarcadores y que habitualmente son factores predictivos de respuesta, y también marcadores pronóstico. • El diseño flexible puede añadir o descartar fácilmente los brazos, siendo más rápidos y eficientes. 	<ul style="list-style-type: none"> • En el caso de estudios donde el screening de pacientes es definido por biomarcadores, el desarrollo del ensayo con múltiples biomarcadores es más complejo que con uno único y puede requerir una gran cantidad de medicamentos. • Ligado a lo comentado anteriormente, si la inclusión de los pacientes está definida por la presencia o no de un biomarcador, si hay varios brazos asociados a biomarcadores diferentes, la complejidad aumenta. • La individualización del tratamiento asociado a biomarcadores en cada brazo, con un fármaco o combinación de fármacos, hace que el número de productos en investigación aumente, complicando la hoja de información a los pacientes y la operativa del ensayo.

3.2.3.- ENSAYOS PLATFORM

Los ensayos plataforma evalúan diversas terapias dirigidas por una enfermedad de forma prolongada y además aceptan adiciones o exclusiones de nuevas terapias o poblaciones de pacientes durante el ensayo. Los ensayos *Basket* y *Umbrella* también podrían considerarse ensayos plataforma si permiten la adición o exclusión de nuevos tratamientos durante el ensayo.

En estos ensayos los análisis provisionales evalúan la eficacia o inutilidad de cada terapia dirigida y sus resultados se utilizan para añadir terapias nuevas o excluirlas.

Como dificultades y retos de este tipo de ensayo, incluye su naturaleza de gran escala y largo plazo, los altos costes y la ejecución del ensayo^{15,16}.

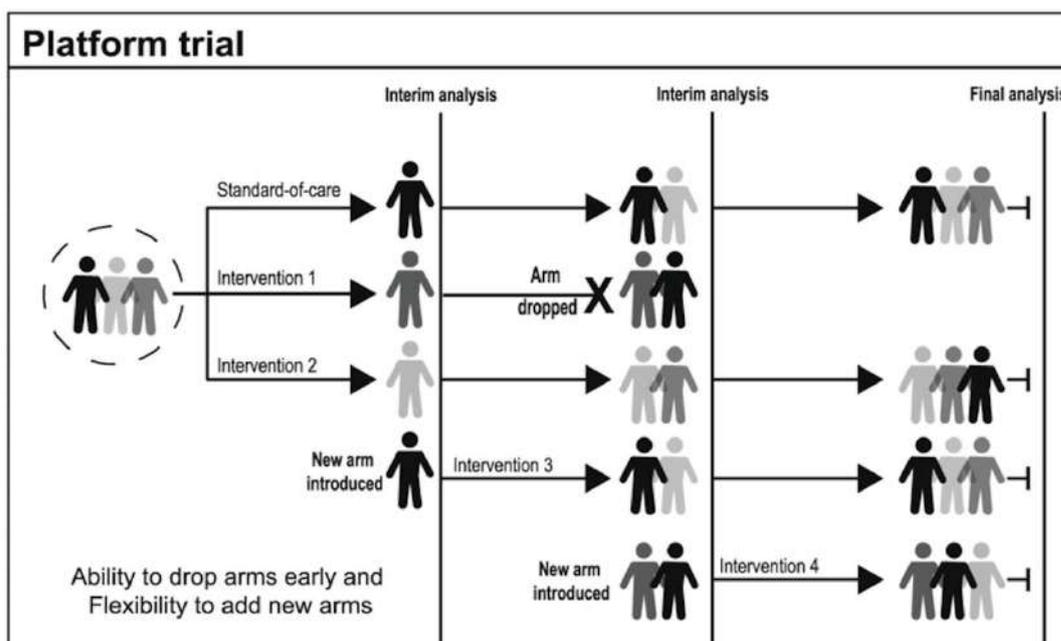


Figura 6: Esquema general de los ensayos Platform³.

Tabla 5: Ventajas y desventajas de los ensayos Platform¹⁵.

VENTAJAS	DESVENTAJAS
<ul style="list-style-type: none"> • Resultados más rápidos y menor coste, ya que permite la evaluación de múltiples hipótesis en un solo protocolo. • Más fácil de comparar intervenciones: es más fácil comparar los grupos de intervención en el mismo ensayo de plataforma, que comparar varios ensayos independientes para las mismas terapias, debido a las posibles diferencias en la metodología • Minimiza el tamaño del grupo de control: se está proporcionando un tratamiento "activo" o "beneficioso" al número máximo de beneficiarios potenciales. Esto reduce el número total de pacientes necesarios. 	<ul style="list-style-type: none"> • Dificultad de implementar estos diseños debido a la complejidad administrativa y logística. • En ensayos con múltiples hipótesis en un gran número de pacientes, la finalización del estudio puede requerir evaluaciones de seguimiento a largo plazo, por lo que se incrementa el coste del estudio. • Complejidad del análisis estadístico, sobre todo en los grupos heterogéneos.

4.- SUBESTUDIO 2. ENSAYOS BASKET, UMBRELLA Y PLATAFORMA EN EL CEIm DE LLEIDA

4.1.- METODOLOGÍA

Se ha revisado una lista de todos los ensayos clínicos realizados en el HUAV de Oncología Médica entre 2010-2023 recogidos por el CEIm, el cual se había autorizado previamente y se firmó el correspondiente acuerdo de confidencialidad.

La recopilación aportada por el CEIm se trataba de una base de datos de 714 ensayos, donde se especificaba el código del protocolo, la fecha, el servicio, que en este caso eran todos de Oncología Médica, y el título completo del estudio, a partir del cual se seleccionaron los ensayos que corresponden a tipos *Basket* o *Umbrella*.

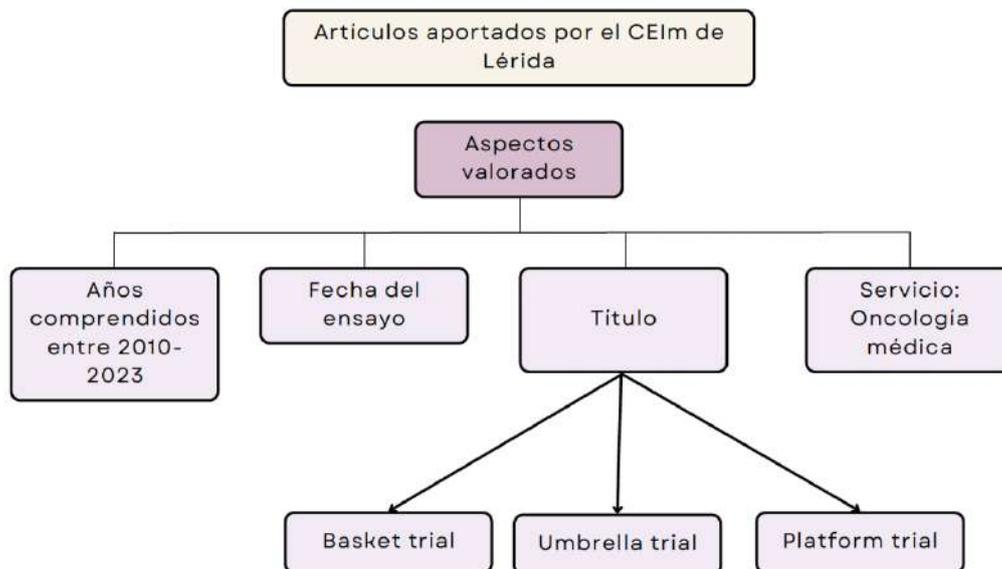


Figura 7: Diagrama de flujo correspondiente a los criterios valorados en la revisión de los artículos aportados por el CEIm.

4.2.- RESULTADOS

En el CEIm se han identificado, en el ámbito de la Oncología, 6 ensayos de tipo *Basket* y ningún tipo de *Umbrella* o *Platform*. De los 6 ensayos *Basket*, dos son de 2019, uno de 2021 y tres de 2023. Se puede observar en las siguientes tablas:

Tabla 6. Número de ensayos de tipo *Basket*, *Umbrella* y *Platform* encontrados en el CEIm de Lleida. Como se puede observar, se han identificado 6 ensayos de tipo *Basket*, y ningún *Umbrella* ni *Platform*.

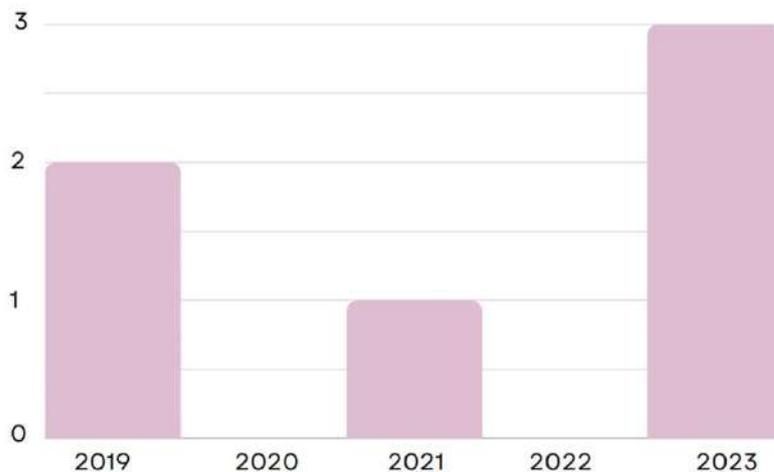


Figura 8. Número de ensayos *Basket* según su fecha de incorporación.

5.- DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

El continuo avance en los conocimientos de las bases moleculares del cáncer, en el desarrollo de nuevas terapias, en las técnicas de análisis molecular y en la bioinformática han permitido un progreso sin precedentes en el tratamiento del cáncer, que está cada vez más cerca de poder ser personalizado por todos los pacientes. Sin embargo, los diseños de ensayos clínicos se han centrado sobre todo en tratar a cada paciente con un solo tratamiento que coincida con una sola mutación, aunque los tumores pueden albergar múltiples mutaciones simultáneamente. Los tratamientos con una sola terapia dirigida a una única mutación deben sustituirse por una terapia combinada dirigida hacia varias mutaciones a la vez para evitar los mecanismos de resistencia. Por tanto, los diseños de ensayos clínicos deben seguir actualizándose para poder incorporar terapias combinadas dirigidas específicamente al perfil genómico de cada tumor teniendo en cuenta las mutaciones coexistentes. Esto supone un gran reto debido a que implica un gran aumento de la complejidad. A pesar del rápido aumento del número de ensayos de *Basket*, *Umbrella* y *Platform*, la comprensión clínica y de investigación actual de estos nuevos diseños de ensayos, en comparación con los diseños de ensayos tradicionales, sigue siendo limitada. La mayoría de investigación se han centrado en metodologías, pero existe una falta de

información en profundidad sobre la lógica biológica subyacente de estos nuevos diseños de ensayos clínicos.

Respecto a este tipo de estudios, en el CEIm de Lleida y en Oncología, son muy pocos los presentados (6 tipos Basket de aproximadamente 3.000 estudios totales valorados desde el inicio del CEIm), al menos, comienzan a aparecer en los últimos años.

Como principal limitación ha sido la determinación del tipo de estudio únicamente por el título de este.

Como conclusiones principales se deduce que: son estudios de los que hace años que se habla, pero no ha aparecido hasta los últimos años. Son prometedores y que tendrán una tendencia en aumento de cara al futuro y que cada vez se adaptan más a la medicina de precisión y la terapia dirigida. Tienen grandes ventajas, pero también desventajas, que limita su búsqueda.

6.- BIBLIOGRAFÍA

1. Fountzilas E, Tsimberidou AM, Vo HH, Kurzrock R. Clinical trial design in the era of precision medicine. *Genome Med* [Internet]. 2022 [citado el 10 de marzo de 2024];14(1). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36045401/>
2. Tsimberidou AM, Fountzilas E, Nikanjam M, Kurzrock R. Review of precision cancer medicine: Evolution of the treatment paradigm. *Cancer Treat Rev* [Internet]. 2020 [citado el 13 de marzo de 2024];86(102019):102019. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32251926/>
3. C. Moore PharmD BCPS BCOP DPLA FCCP D, S. Guinigundo MSN RN CNP ANP-BC A. Biomarker-driven oncology clinical trials: Novel designs in the era of precision medicine. *J Adv Pract Oncol* [Internet]. 2023 [citado el 10 de marzo de 2024];14(3):9–13. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37206904/>
4. Renfro LA, Sargent DJ. Statistical controversies in clinical research: basket trials, umbrella trials, and other master protocols: a review and examples. *Ann Oncol* [Internet]. 2017 [citado el 10 de marzo de 2024];28(1):34–43. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28177494/>
5. Ordoñez JM, Comas -. Juan Manuel, Erustes -. Mercedes, Solergasto -. Raquel. Estudios adaptativos: diseños BASKET y UMBRELLA en on- cología (I) [Internet].

- Uab.cat. [citado el 13 de marzo de 2024]. Disponible en: https://ddd.uab.cat/pub/icbdigital/icbdigital_a2018m7n109.pdf
6. Duan X-P, Qin B-D, Jiao X-D, Liu K, Wang Z, Zang Y-S. New clinical trial design in precision medicine: discovery, development and direction. *Signal Transduct Target Ther* [Internet]. 2024 [citado el 10 de marzo de 2024];9(1). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38438349/>
 7. Park JJH, Siden E, Zoratti MJ, Dron L, Harari O, Singer J, et al. Systematic review of basket trials, umbrella trials, and platform trials: a landscape analysis of master protocols. *Trials* [Internet]. 2019 [citado el 10 de marzo de 2024];20(1). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31533793/>
 8. Bogin V. Master protocols: New directions in drug discovery. *Contemp Clin Trials Commun* [Internet]. 2020 [citado el 10 de marzo de 2024];18(100568):100568. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32395664/>
 9. Master protocol trials [Internet]. *Precision For Medicine*. 2020 [citado el 12 de abril de 2024]. Disponible en: <https://www.precisionformedicine.com/clinical-trial-services/clinical-trial-design/master-protocol-trials/>
 10. Duan X-P, Qin B-D, Jiao X-D, Liu K, Wang Z, Zang Y-S. New clinical trial design in precision medicine: discovery, development and direction. *Signal Transduct Target Ther* [Internet]. 2024 [citado el 10 de marzo de 2024];9(1):1–29. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41392-024-01760-0>
 11. Cecchini M, Rubin EH, Blumenthal GM, Ayalew K, Burris HA, Russell-Einhorn M, et al. Challenges with Novel Clinical Trial Designs: Master protocols. *Clin Cancer Res* [Internet]. 2019 [citado el 10 de marzo de 2024];25(7):2049–57. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30696689/>
 12. Lu C, Li X, Broglio K, Bycott P, Jiang Q, Li X, et al. Practical considerations and recommendations for master protocol framework: Basket, umbrella and platform trials. *Ther Innov Regul Sci* [Internet]. 2021 [citado el 10 de marzo de 2024];55(6):1145–54. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34160785/>
 13. Polley M-YC, Cheung YK. Early-phase platform trials: A new paradigm for dose finding and treatment screening in the era of precision oncology. *JCO Precis Oncol* [Internet]. 2019 [citado el 10 de marzo de 2024];3(3):1–8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32923846/>

14. Hirakawa A, Asano J, Sato H, Teramukai S. Master protocol trials in oncology: Review and new trial designs. *Contemp Clin Trials Commun* [Internet]. 2018 [citado el 10 de marzo de 2024];12:1–8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30182068/>
15. Yartsev A. Platform trials [Internet]. *Deranged Physiology*. 2022 [citado el 13 de marzo de 2024]. Disponible en: <https://derangedphysiology.com/main/required-reading/statistics-and-interpretation-evidence/Chapter%202032/platform-trials>
16. Di Liello R, Piccirillo MC, Arenare L, Gargiulo P, Schettino C, Gravina A, et al. Master protocols for precision medicine in oncology: Overcoming methodology of randomized clinical trials. *Life (Basel)* [Internet]. 2021 [citado el 10 de marzo de 2024];11(11):1253. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34833129/>
17. Kesari HV, Ravi R. Novel study designs in precision medicine – basket, umbrella and platform trials. *Curr Rev Clin Exp Pharmacol* [Internet]. 2022 [citado el 10 de marzo de 2024];17(2):114–21. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34455953/>

Nuevos retos en la normalización en el proceso de evaluación de los CEI

Gil- Aldea I.¹, García Álvarez, L.²

1 FUNDACIÓN INSTITUTO VALENCIANO DE ONCOLOGÍA

2 FUNDACIÓN RIOJA SALUD-CIBIR

INTRODUCCIÓN:

Los CEI/CEIm en su actividad de evaluación, se enfrentan a nuevos retos de forma continua. En los últimos años, estos parecen ser cada vez mayores, debido al aumento de la complejidad y diseño de los ensayos clínicos, tipos de estudios clínicos y/o proyectos de investigación, añadiendo una dificultad adicional al proceso evaluador.

Algunos de los nuevos retos a los que se enfrentan actualmente los CEI/CEIm son la investigación con datos seudonimizados o agregados, la aplicación de la inteligencia artificial y la ciencia de datos y su empleo para el análisis e investigación. Por otro lado, la investigación clínica de los diferentes tipos de productos sanitarios, que pueden ir desde aplicaciones informáticas hasta dispositivos médicos o productos de diagnóstico *in vitro*, de la mano de la nueva regulación europea, así como los proyectos de desarrollo tecnológico o biotecnológico que pueden consistir y/o incluir validaciones analíticas, etc, suponen un nuevo ámbito de evaluación. Los cada vez más numerosos proyectos multicéntricos, nacionales e internacionales, también suponen un reto de normalización entre comités. Asimismo, el tipo de centro en el que se esté adscrito el Comité: centros públicos, privados, centros clínicos, asistenciales o de investigación, centros monográficos, etc, explican en parte el tipo de estudios que

se evalúan y, por tanto, la experiencia adquirida por cada Comité. Esto hace que, en ocasiones, puedan existir diferencias en el proceso de evaluación entre los diferentes Comités.

OBJETIVOS

El objeto de este estudio es determinar y evaluar uno de los retos a los que se enfrentan actualmente los CEI/CEIm: la discrepancia respecto a otros CEI/CEIm en los procesos de evaluación, en aspectos como la clasificación de los tipos estudios, la documentación y los requerimientos, en la práctica del Comité de Ética de Investigación con medicamentos de La Rioja (CEImLAR).

MATERIAL Y MÉTODOS

Revisión en los archivos del CEImLAR de las discrepancias encontradas en los procesos de evaluación en los últimos 5 años respecto a otros CEI/CEIm.

RESULTADOS:

En los estudios evaluados en el CEImLAR en el periodo 2019-2023 se han observado discrepancias en 21 estudios.

Dos de ellos fueron clasificados como estudios observacionales con medicamentos (EOm) por el CEImLAR, cuando previamente habían sido considerados proyectos investigación por otros comités. En ambos casos existieron diferencias en la “interpretación” del alcance de los objetivos y, por tanto, su clasificación posterior divergió entre el criterio del CEImLAR y el del comité que había evaluado inicialmente el proyecto (en un caso fue un CEIm y en el otro un CEI). La no clasificación de estos estudios como EOm supuso que el CEImLAR asumiera actuar como CEIm de referencia para estudios que ya habían sido evaluados y aceptados con anterioridad por otros Comités.

Se observó también una discrepancia en una posible investigación clínica con un producto sanitario de diagnóstico *in vitro*, según criterio del CEImLAR, que había sido clasificado previamente como proyecto de investigación por otro CEIm.

También se produjeron dos situaciones de falta de criterio común para la aplicación y concesión de exenciones de obtención del consentimiento informado expreso del paciente.

El CEImLAR observó deficiencias en información detallada en la hoja de información al paciente HIP/CI aprobada previamente por otro CEI/CEIm en 16 estudios. La mayoría de estas discrepancias afectaban al tratamiento de los datos, en dos casos al contacto con el investigador y en una ocasión al lenguaje utilizado.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

La falta de acuerdo entre comités pone de relevancia la dificultad que supone la clasificación de las investigaciones clínicas con productos sanitarios y las diferencias observadas en la clasificación de EOm cuando hay objetivos secundarios con medicamentos.

Por otro lado, la falta de regulación específica sobre la necesidad de evaluación de proyectos de investigación multicéntricos también da lugar a divergencias en el proceso de evaluación:

Por un lado, ciertos comités asumen, en analogía a la regulación de ensayos clínicos, investigaciones clínicas con productos sanitarios o EOm, el modelo del “dictamen único”. Por tanto, no evalúan aquellos proyectos de investigación que tienen un dictamen previo de otro comité. En todo caso, se valoran únicamente aspectos locales del mismo. Sin embargo, en otros comités, todos los proyectos de investigación son evaluados independientemente de que dispongan de un dictamen previo de otro comité, pudiendo observarse diferencias en las aclaraciones y/o el dictamen favorable respecto a la evaluación previa.

Las divergencias observadas en las HIP/CI ponen de manifiesto la posibilidad de incurrir en errores en aquellos estudios que cuentan con dictamen favorable emitido por otro Comité (en según qué estudios este dictamen será único y vinculante) por el hecho de que, se acepte como tal, sin la pertinente revisión previa de los estudios.

Así, las discrepancias observadas en el CEImLAR, en la práctica de los últimos 5 años, con las evaluaciones y dictámenes realizados por otros comités, hacen patente la

necesidad de normalización de los procesos de evaluación en diferentes aspectos que van desde la clasificación de los tipos estudios hasta sus requerimientos y documentación. En este sentido, cada vez es más relevante que los comités pongan en marcha herramientas que permitan facilitar y normalizar la actividad que desarrollamos, tales como, la profesionalización, la formación continuada y la actualización de todos los miembros de los CEI/CEIm, entre otros.

Más allá de los procedimientos normalizados de trabajo (PNT) de cada uno de los comités, se debe de tratar de establecer medidas tales como procesos de evaluación y/o guías de consenso transversales entre los CEI/CEIm, con la ayuda de grupos de trabajo, que permitan, en la medida de lo posible, la normalización y estandarización de la evaluación que se realiza.

Inclusión de individuos con discapacidad intelectual en estudios científicos. Revisión sistemática

Pavía D., Lozano T., Ajo R., Ajo M., Martínez-Martínez J.G.

Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante (ISABIAL)

INTRODUCCIÓN

La prevalencia estimada de discapacidad intelectual (DI) a nivel mundial se encuentra en torno al 5 por mil. En el ámbito clínico, la “falta de capacidad” hace referencia a aquella situación en la que el paciente es incapaz de comprender y retener la información que le permite realizar un balance para tomar una decisión, especialmente en cuanto a las consecuencias de recibir o no un tratamiento. En el año 2006 tuvo lugar en la sede de las Naciones Unidas en Nueva York la Convención Internacional sobre los derechos de las personas con discapacidad. En dicha reunión se afirmó que *“Todas las personas con discapacidad tienen derecho a recibir apoyo para ser capaces de desarrollar su autonomía”*. Así mismo, se deben llevar a cabo medidas apropiadas para asegurar que las personas con discapacidad puedan disfrutar de su derecho a decidir por sí mismas y expresar sus opiniones. En el campo de la investigación surgen una serie de particularidades en relación con el desarrollo de la misma en individuos con DI. A pesar de la creciente conciencia social y legal acerca de su autonomía, existen disparidades importantes en los determinantes de salud, que conllevan mayor riesgo de morbilidad y mortalidad. Debido a diferentes motivos, su representación en estudios científicos es mínima. Todo ello revela una falta de cumplimiento de los principios bioéticos básicos, siendo asimismo importante conocer

la opinión de estos individuos y resto de colectivos implicados en sus vidas, sobre su inclusión en proyectos de investigación rigurosos.

En una revisión de más de 300 estudios en fase III y IV, el grupo de DI se excluyó directamente en un 12%. En un mínimo porcentaje el protocolo permitía su inclusión de manera explícita, y en la gran mayoría de estudios no se mencionaba la posibilidad o no de reclutar a individuos con DI. Esto deja la puerta abierta a que los propios investigadores e investigadoras opten por su exclusión directa ante la percepción de la falta de capacidad de comprender y cumplir con el protocolo.

OBJETIVOS

El objetivo general fue analizar la participación de individuos adultos con DI como sujetos de investigación en ensayos clínicos aleatorizados (ECA) que utilizan medicamentos en el protocolo de estudio.

Como objetivos específicos se plantearon los siguientes:

- Determinar la participación de individuos con DI como parte activa en proyectos de investigación.
- Evaluar la opinión de los agentes implicados (personas con DI, cuidadores, investigadores y promotores) sobre la participación de dicha población en proyectos de investigación científica.
- Examinar los aspectos bioéticos derivados de la inclusión de individuos con DI como participantes en proyectos de investigación.

METODOLOGÍA

Para el presente trabajo se llevó a cabo una revisión sistemática siguiendo las directrices estandarizadas de la declaración PRISMA en su versión actualizada del año 2020. Se consultaron 3 bases de datos (*Cochrane Library*, *PubMed* y *ClinialKey*), seleccionando estudios en los idiomas inglés y español. Se realizó una búsqueda de ECA en los que se reclutaron adultos con DI como sujetos de investigación, que incluían exclusivamente fármacos en el grupo de intervención, y que habían sido publicados en los últimos 10 años (entre 2013 y 2023). Para la identificación inicial de

estudios se emplearon las palabras clave en inglés: *intellectual disability and randomized control trial*. Tras esta primera búsqueda se elaboró una hoja Excel con objeto de detectar y excluir los estudios publicados. Para la evaluación de la calidad metodológica de los estudios se empleó la escala PEDro en su versión adaptada al español. Esta escala consta de 11 ítems, si bien el primero no se tiene en cuenta para la puntuación final. Se estableció un score de 6 o más puntos para considerar un estudio como de alta calidad.

RESULTADOS

Tras una primera búsqueda se obtuvieron 453 trabajos de los cuales se excluyeron 16 por duplicidad. De los restantes, se llevó a cabo el *screening*, inicialmente revisando el título y posteriormente los resúmenes. Ello derivó en la exclusión de estudios que, bien incluían niños o adolescentes, no eran ECA, o no evaluaban medicamentos en el brazo de intervención. Además, se excluyeron dos estudios por ser derivados de otros ya incluidos. Finalmente se recuperaron 7 ensayos clínicos para el análisis definitivo.

Los estudios evaluados incluyeron a pacientes con DI de diferente causa: síndrome de Prader Willi, síndrome de X frágil, síndrome de Down y síndrome de Rett. Un estudio se dirigió a pacientes con DI no especificada. La mayoría eran ensayos clínicos en fase 3. En general, se evaluaron fármacos dirigidos a valorar su efecto sobre anomalías conductuales propias de cada síndrome. En solo uno de los estudios el tamaño muestral fue superior a 100 pacientes. El seguimiento fue de horas o semanas, y solo en un estudio fue de un año. En 6 de los 7 estudios se menciona que el consentimiento fue otorgado por pacientes o representantes legales. Llama la atención que en uno de los estudios no se menciona este aspecto en el artículo publicado. Finalmente, en cuanto a los resultados, estos fueron favorables a la intervención en 4 estudios, y neutros en 3.

En cuanto a la calidad metodológica, todos los estudios cumplieron criterios de alta calidad al alcanzar una puntuación superior a 6, siendo el mejor valorado un ECA publicado en 2021 y cuyo objetivo fue comparar dos anestésicos en la recuperación de la función cognitiva tras la cirugía dental en pacientes con síndrome de Down.

DISCUSIÓN

En el presente trabajo se realizó una revisión sistemática siguiendo las recomendaciones estandarizadas de la declaración PRISMA 2020 en la que se seleccionaron de 3 bases de datos, ECA publicados en los últimos 10 años, que incluían adultos con DI como sujetos de investigación y que evaluaron fármacos en el grupo de intervención. En cuanto a los principales resultados, el número de trabajos de estas características fue escaso, tan solo se recuperaron 7 estudios, con reducido tamaño muestral, periodos de seguimiento relativamente cortos en comparación con los ECA de otros grupos de población, si bien cumplieron todos ellos criterios de alta calidad metodológica. Como fortalezas a estos hallazgos, cabe resaltar que, debido a la dificultad de desarrollar ECA en esta población, y dada su alta calidad metodológica, cualquier aportación se debe tener en consideración como un pilar más en la complicada atención a estos individuos.

La autonomía de los individuos con DI está cada vez más aceptada y reconocida legalmente tanto a nivel internacional como en la legislación española. Es necesario implicarles en igualdad de oportunidades que el resto de la población para facilitar su integración social. Además, el hecho de proponerles su participación como agentes de investigación favorece el conocimiento de sus necesidades para diseñar estudios adecuados a las mismas. En una amplia proporción de estudios son posibles adaptaciones de protocolos y consentimientos, que permitan una adecuada comprensión con las medidas de apoyo necesarias.

Se detectan, sin embargo, un número importante de barreras sobre este aspecto. En primer lugar, prejuicios sobre capacidad de entendimiento y de cumplimiento de protocolos. Además, al tratarse de un colectivo vulnerable, requieren protección especial, debiendo maximizar beneficios y minimizar riesgos. Se constata una financiación insuficiente para ensayos clínicos aleatorizados al tratarse de colectivos minoritarios que exigen estudios complejos en cuanto a diseño, aspectos éticos y evaluación estandarizada de la capacidad dirigida a la participación en estudios científicos. Estos individuos requieren medidas de apoyo adaptadas sin dejar de respetar su autonomía, necesidades y preferencias. Históricamente existe escasa

experiencia general en investigación en DI y surge la necesidad de nuevos marcos éticos y legales adaptados a esta realidad social y científica que no debemos ignorar.

Otro aspecto sobre el que se ha trabajado en los últimos años es en la denominada “investigación inclusiva”. Este término se refiere a la participación de los individuos con DI como agentes activos en el diseño y desarrollo de la investigación, especialmente centrada en temas importantes para el grupo. Se reconocen una serie de aportaciones de dicha investigación inclusiva como son: su contribución a la integración social y al conocimiento de la DI, constituir un motor para mejorar habilidades, compartir experiencias, aprender, así como un vehículo para mejorar la calidad de vida, y favorecer cambios en las políticas y servicios. Se proponen una serie de acciones que pueden formar parte de la investigación inclusiva: identificar necesidades del grupo, desarrollar protocolos adaptados a dichas necesidades, gestionar aspectos éticos como la elaboración y solicitud del consentimiento y difundir los resultados de las investigaciones.

Algunos autores han analizado también la opinión de los agentes implicados en el proceso de investigación en el ámbito de la DI: adultos con DI, familiares y amigos/as cercanos, investigadores/as y miembros de comités éticos de investigación, proveedores de servicios para personas con DI. Mediante la realización de encuestas se determinaron una serie de creencias y actitudes:

*Creencias como valores compartidos entre todas las partes, al considerar la participación de este colectivo en la investigación como un derecho y un imperativo para que la investigación cumpla criterios de solidez científica.

*Actitudes: en general se mostró un amplio apoyo para la investigación sobre personas con DI, una percepción firme de los adultos con DI en su capacidad de consentimiento, actitudes positivas hacia la investigación, interés en futuras oportunidades y confianza en investigadores.

Se identificaron además una serie de estrategias facilitadoras para desarrollar dicha investigación inclusiva, como el respeto a los individuos con DI, facilitar su accesibilidad y proporcionar adaptaciones individualizadas de los protocolos.

Se reconocen aspectos esenciales en los que incidir, como son la percepción de la complejidad de los ensayos que involucran a adultos con DI, la importancia de tener acceso a apoyo individualizado y a recursos, y la necesidad de desarrollar mayor conocimiento y experiencia por parte de la comunidad científica.

Por lo que respecta a los aspectos bioéticos recogidos en los estudios revisados, estos no los abordan de forma directa. Únicamente se hace referencia a la obtención del consentimiento informado, que fue otorgado por pacientes o representantes legales, si bien en la publicación de uno de los estudios no consta dicha información.

ABORDAJE BIOÉTICO

De lo anteriormente expuesto se desprenden una serie de conclusiones relativas a los aspectos bioéticos de la investigación en individuos con DI. Prevalece la autonomía como el principio fundamental en la prestación de servicios adecuados para esta población, debiéndose priorizar sus necesidades y preferencias. Al tratarse de un colectivo vulnerable requiere protección especial (principio de no maleficencia), si bien no estaría justificada la exclusión en la investigación por el hecho de su DI, fomentando así el principio de justicia.

Se ha llevado a cabo un análisis bioético más profundo, teniendo en cuenta los diferentes agentes implicados en la investigación y los principios y valores que involucran a cada uno de ellos. Dichos agentes son: los individuos con DI, sus cuidadores/as, los investigadores/as, los comités éticos de investigación, los promotores y los gobiernos y legisladores/as.

1) Individuos con DI:

- Derecho a la autonomía. Reconocimiento y respeto de su capacidad para tomar decisiones informadas, adaptando los procesos de consentimiento informado según su comprensión.
- Derecho a la protección (no maleficencia). Garantía de que la participación en la investigación no cause daño y que se minimicen los riesgos potenciales.

- Derecho a un trato justo y equitativo. Acceso a oportunidades de investigación sin discriminación, considerando sus necesidades y garantizando la igualdad de condiciones.
- Participación en proyectos generales y específicos. Reconocimiento de su diversidad y posibilidad de participar en estudios dirigidos a su grupo específico, así como en proyectos más amplios dirigidos a la población general.
- Agentes de investigación. Exploración de oportunidades para que las personas con DI participen activamente en el diseño, ejecución y divulgación de la investigación, respetando su capacidad contributiva.

2) Cuidadores y cuidadoras

- Obligación de salvaguardar la seguridad. Asegurar que las decisiones respecto a la participación en la investigación se tomen considerando el bienestar y la seguridad de la persona a la que cuidan, evitando sesgos personales.

3) Investigadores e investigadoras.

- Comunicación accesible. Adaptar la comunicación de la información de la investigación según el nivel de comprensión de cada individuo, asegurando que comprendan completamente los riesgos y beneficios.
- Consentimiento informado.: Garantizar que el consentimiento informado sea realmente informado, voluntario y que se obtenga de manera ética.
- Maximizar beneficios, minimizar riesgos. Buscar el máximo beneficio de la investigación para el individuo con el mínimo riesgo posible, considerando la relevancia y la contribución a la ciencia.

4) Comités de ética de investigación

- Protección a individuos vulnerables. Garantizar que los protocolos de investigación cuenten con salvaguardias éticas adecuadas para los individuos con DI, reconociéndolos como un grupo vulnerable.

5) Promotores de la investigación.

- Programas inclusivos. Desarrollar y fomentar programas de investigación inclusivos, reconociendo la capacidad y contribución de las personas con DI.
- Reconocimiento y difusión. Permitir la participación activa en la divulgación de resultados, reconociendo su papel como colaboradores esenciales en el progreso científico.

6) Gobiernos, autoridades, legisladores y legisladoras.

- Normativas inclusivas. Incluir disposiciones específicas en normativas que contemplen la participación ética de individuos con DI en la investigación.
- Protección y autonomía. Asegurar políticas que protejan a este grupo vulnerable sin menoscabar su autonomía, encontrando un equilibrio ético entre seguridad y libertad de decisión.

CONCLUSIONES

La participación de individuos con DI en estudios de calidad científica, especialmente en ensayos clínicos aleatorizados que involucran el uso de medicamentos, es muy escasa. Este escenario se ve acentuado por la presencia de un reducido tamaño muestral y períodos de seguimiento relativamente cortos, aspectos que plantean desafíos significativos para la obtención de resultados robustos y generalizables. No obstante, debido a la dificultad de desarrollar ECA en esta población, y dada su alta calidad metodológica, cualquier aportación se debe tener en consideración como un pilar más en la difícil atención a estos individuos.

En términos generales, los diversos actores involucrados en la investigación expresan un respaldo a la inclusión de pacientes con DI en proyectos de investigación. Sin embargo, se reconocen obstáculos que dificultan su participación en condiciones de igualdad con respecto al resto de la sociedad. Estos obstáculos pueden variar desde barreras logísticas y de comunicación hasta la falta de adaptación de los protocolos de investigación para abordar las necesidades específicas de este grupo poblacional.

Las legislaciones pertinentes han experimentado adaptaciones con el objetivo de fomentar la autonomía de las personas con DI. Este cambio normativo ha tenido un impacto significativo en la capacidad de estas personas para tomar decisiones sobre su vida, incluyendo la facultad de otorgar su consentimiento para participar en estudios científicos. Este consentimiento puede ser tanto en calidad de objeto de la investigación como en calidad de participante activo en la misma.

Es crucial destacar que la adaptación de los protocolos de investigación se erige como un componente fundamental para incentivar y facilitar la participación de este colectivo en estudios científicos. Este ajuste no solo busca garantizar que los individuos con DI se sientan verdaderamente involucrados en el progreso científico, sino también para asegurar que la investigación se oriente hacia sus condiciones particulares con la máxima evidencia posible. Así, se cumple con los principios bioéticos fundamentales de autonomía, beneficencia y justicia, contribuyendo de manera significativa a la equidad en la investigación médica y científica.

LIMITACIONES

La principal limitación estriba en el reducido número de bases de datos consultadas durante la revisión sistemática. Esta limitación podría haber llevado a la omisión de estudios que cumplieran con los criterios de inclusión aplicados, lo que podría afectar la representatividad de nuestro análisis.

Otro aspecto es la dificultad encontrada al intentar abordar los aspectos bioéticos de los estudios evaluados. A pesar de la intención inicial de analizar estos elementos, nos vimos enfrentados a la falta de información de este tipo en los ensayos seleccionados. En consecuencia, la discusión se ha basado en investigaciones previas y trabajos publicados que abordan aspectos similares.

Además, la ausencia de datos sobre la opinión de los distintos agentes implicados en la investigación en individuos con DI también representa una limitación significativa. Aunque se había planificado realizar un análisis exhaustivo de estas perspectivas, la falta de información disponible ha restringido nuestra capacidad para profundizar en este aspecto específico.

A pesar de estas limitaciones, consideramos que el tema abordado en nuestro estudio sigue siendo de gran relevancia, ya que plantea cuestiones bioéticas profundas y actuales. Además, creemos que abre la puerta a futuras investigaciones que promuevan la participación activa de personas con DI, ya sea como sujetos de estudio o como parte integral de los equipos de investigación. Este enfoque no solo contribuiría a la expansión del conocimiento, sino que también favorecería la integración cada vez mayor de estas personas en la sociedad, garantizando un trato adaptado a su condición y reduciendo las brechas de desigualdad social y de salud. En última instancia, nuestro compromiso sigue siendo respetar los principios bioéticos fundamentales de autonomía, beneficencia y justicia en todas las fases de la investigación.

¿Qué herramientas de ayuda puede implantar un CEI para mejorar la calidad de la investigación?

María Rodríguez Velasco, Arantza Hernández Gil, Nagore García, Iciar Alfonso Farnós

CEIm de Euskadi

INTRODUCCIÓN

La legislación y las diferentes guías éticas asignan a los comités de ética de la investigación (CEI) el control ético de la investigación, atribuyéndoles la función de velar por la protección de los derechos, seguridad y bienestar de las personas que participan en un proyecto de investigación biomédica.

Los CEI deben ejercer las siguientes funciones, establecidas en el art.12 de la Ley 14/2007 de investigación biomédica (LIB): a) Evaluar la cualificación del investigador principal y la del equipo investigador, así como la factibilidad del proyecto; b) Ponderar los aspectos metodológicos, éticos y legales del proyecto de investigación; c) Ponderar el balance de riesgos y beneficios anticipados dimanantes del estudio; d) Velar por el cumplimiento de procedimientos que permitan asegurar la trazabilidad de las muestras de origen humano; e) Informar, previa evaluación del proyecto de investigación, toda investigación biomédica que implique intervenciones en seres humanos o la utilización de muestras biológicas de origen humano; f) Desarrollar códigos de buenas prácticas de acuerdo con los principios establecidos por el Comité de Bioética de España y gestionar los conflictos y expedientes que su incumplimiento genere; g) Coordinar su actividad con la de comités similares de otras instituciones; h)

Velar por la confidencialidad. Cualquier proyecto debe especificar el tratamiento previsto para garantizar la confidencialidad que se dará a dichas muestras (codificación o anonimización). Este artículo establece, a su vez que, para el ejercicio de sus funciones, los Comités de Ética de la Investigación podrán requerir la información que precisen y, en particular, la que verse sobre las fuentes y cuantía de la financiación de los estudios y la distribución de los gastos.

Los diferentes tipos de estudios tienen un marco normativo específico, así como plazos de evaluación diferentes. Si bien es cierto que, en los estudios con medicamentos y productos sanitarios, la legislación exige unos plazos muy ajustados de evaluación, la ausencia de exigencia de plazos en los proyectos de investigación biomédica regulados por la LIB afecta a la agilidad del procedimiento, tal y como se abordó en el IX Congreso ANCEI: “La función de los CEI en los proyectos de investigación multicéntricos. Propuestas para una intervención coordinada”.¹

El Comité de Ética de la Investigación con medicamentos de Euskadi (CEIm-E) obtuvo en 2011 la certificación de AENOR tras implantar un sistema de gestión de la calidad basado en la norma ISO 9001, que fue adaptado en 2017 a la ISO 9001:2015, cuyo objetivo es satisfacer las necesidades de los diferentes agentes implicados en la investigación, especialmente participantes e investigadores. Esta norma internacional define requisitos orientados principalmente a dar confianza en los productos y servicios por una organización y, por lo tanto, a aumentar la satisfacción del cliente. Por otra parte, su adecuada implementación permite mejorar aspectos fundamentales como la comunicación interna y la comprensión y control de los procesos de la organización.

La norma ISO exige valorar la satisfacción de los investigadores, entre otros clientes. Para ello, anualmente se llevan a cabo encuestas para conocer sus necesidades, sugerencias y expectativas. En estas encuestas la queja que más frecuentemente se recibe es la relacionada con los plazos de evaluación y las aclaraciones solicitadas en el procedimiento de evaluación, que se solicitan en casi el 100% de los proyectos.

¹<https://ancei.es/wp-content/uploads/2023/06/Libro-ponencias-IX-Congreso-ANCEI.pdf>

MATERIAL Y MÉTODOS

Con objeto de suministrar información clara a investigadores y promotores, el CEIm-E elaboró su página web en 2008, como herramienta diseñada para facilitar a investigadores y promotores información sobre el procedimiento de evaluación, actualizar la normativa aplicable o difundir jornadas relacionadas con la ética de la investigación: <https://www.euskadi.eus/comite-etico-investigacion-con-medicamentos/>

La página web se estructura en los siguientes apartados:

- Presentación, composición del CEIm y calendario
- Ensayos clínicos con medicamentos/*Clinical trials*; acceso inglés y español
- Investigación con productos sanitarios
- Estudios observacionales con medicamentos (EOM)
- Proyectos de investigación
- Biobancos autorizados
- Acuerdos UPV/EHU
- Documentos y publicaciones
- Memorias de actividad
- Calidad
- Formación
- Noticias
- Ayuda y preguntas frecuentes

Para cada tipo de estudio (ensayos clínicos con medicamentos, investigación con productos sanitarios, estudios observacionales con medicamentos o proyectos de investigación) se puede acceder a los requisitos de evaluación específicos, los documentos que deben ser cumplimentados (como el compromiso del investigador, aceptación del servicio principal, etc.), así como los modelos de memoria científica o consentimiento informado.

Por otra parte, de cara a facilitar la tramitación de los diferentes estudios, a través de la página web, promotores e investigadores pueden acceder al link para realizar la solicitud telemática de la evaluación por el CEIm-E:

<https://www.euskadi.eus/autorizacion/evaluacion-estudios-investigacion-ceim-e/web01-a2ikerpr/es/> .



Este trámite proporciona a sus usuarios (solicitantes de evaluación de estudios de investigación) el envío de solicitudes de evaluación de estudios observacionales con medicamentos, investigación con productos sanitarios y proyectos de investigación. Esta presentación telemática exige que el investigador solicitante disponga de un certificado digital.



Una vez identificado el usuario, este cumplimenta los datos del solicitante y su relación con el proyecto, los datos del estudio y los datos de los investigadores, aportándole finalmente los documentos exigidos a través de un *checklist* que varía en función del tipo de estudio seleccionado.

The screenshot shows a web browser window with a URL starting with 'euskadi.eus/web01-sede/form/es/43k/toolkit/War/form/1dp?procedureId=1115101&tipoPresentacion=1&language=es'. The form is titled 'DATOS DEL ESTUDIO' and contains several input fields and dropdown menus. Below this is the 'INVESTIGADORES' section with a dropdown for 'Número de investigadores' set to '1'. The bottom section is 'INVESTIGADOR 1' with fields for 'Nombre', 'Apellidos', 'Servicio', 'Centro/Institución', 'Provincia', '¿Es jefe/a de servicio?', 'E-mail de contacto', and 'Teléfono'. There are also 'Observaciones' text areas in each section.

Una vez realizada la tramitación de la solicitud de evaluación, la secretaría del comité genera un archivo comprimido que contiene los datos introducidos por los investigadores en la solicitud telemática y los documentos aportados. Crear este Zip permite, al cargar el archivo en la aplicación informática GIDEC que gestiona la documentación evaluada y aprobada por el CEIm-E, generar un volcado automático de los datos, ahorrando dedicación a tareas puramente administrativas, como son el copiado y pegado manual.

Por otro lado, en cumplimiento de la norma ISO, se acordó introducir un apartado “**Ayuda y preguntas frecuentes**”, con objeto de asesorar a investigadores y promotores y facilitar el procedimiento de solicitud y de evaluación de estudios. En esta sección se ha incluido, entre otros, información sobre tratamiento de datos (definición de codificación, seudonimización, anonimización), varios diagramas de ayuda para describir la ruta de control ético, información sobre qué comité debe evaluar cada estudio o cuándo se requiere la cobertura específica de los posibles riesgos derivados de la participación en un estudio.

Tecnologías sanitarias - Osteba	Biblioteca Virtual de Salud de Euskadi	Formación sanitaria	CEIm-E
			Presentación, composición del CEIm y calendario
			Ensayos clínicos con medicamentos / Clinical trials
			Investigación con productos sanitarios
			Estudios observacionales con medicamentos (EOM)
			Proyectos de investigación
			Biobancos autorizados
			Acuerdos UPV/EHU
			Documentos y publicaciones
			Memorias de actividad
			Calidad
			Formación
			Noticias
			Ayuda y preguntas frecuentes

Preguntas frecuentes/Ayuda



- > [¿Qué es el Comité de Ética de la Investigación? \(CEI\) \(PDF, 693 KB\)](#)
- > [Cuándo necesito un seguro y cómo solicitar la inclusión de mi estudio en el seguro de osakidetza \(pdf, 60KB\)](#)
- > [¿Qué CEI de la Comunidad Autónoma del País Vasco debe evaluar mi estudio? \(pdf, 11 KB\)](#)
- > [¿Qué ruta administrativa seguir según el diseño de mi estudio? \(PDF, 305 KB\)](#)
- > [¿Tiene el comité tasas de evaluación?](#)

- > [Investigación con datos personales seudonimizados versus anonimizados \(PDF, 205 KB\)](#)
- > [Aclaraciones/recomendaciones más frecuentemente trasladadas \(PDF, 205 KB\)](#)
- > [¿Cómo actuar en el caso de querer modificar mi estudio? \(pdf, 20 KB\)](#)
- > [GESTIÓN DEL CONTRATO: ¿Con quién debo ponerme en contacto? \(PDF, 65 KB\) \(PDF, 65 KB\)](#)
- > [¿Qué CEI evalúa un estudio con investigadores de la UPV, pero con pacientes de Osakidetza y/o sujetos sanos? \(DOCX, 73 KB\)](#)
- > [¿Necesita mi estudio una evaluación de impacto en protección de datos?](#)
- > [Tutorial para crear una alerta en la historia clínica de un participante en un ensayo clínico \(HOSPITAL\) \(PDF, 723 KB\)](#)
- > [Tutorial para crear una alerta en la historia clínica de un participante en un ensayo clínico \(URGENCIAS\) \(PDF, 864 KB\)](#)
- > [Tutorial para crear una alerta en la historia clínica de un participante en un ensayo clínico \(ATENCIÓN PRIMARIA\) \(PDF, 61 KB\)](#)
- > [Preguntas frecuentes a subsanar antes de la solicitud de evaluación de una cesión de muestras o una modificación de cesión de muestras \(PDF, 55 KB\)](#)
- > [Respuestas a las preguntas más comunes sobre el Real Decreto 1716/2011 sobre BIOBANCOS \(ISCIII\) \(PDF, 216 KB\)](#)

En septiembre de 2023, se acordó incluir en este apartado el documento “Aclaraciones y recomendaciones más frecuentemente trasladadas” para ayudar a los investigadores en la mejora de protocolos y consentimientos informados, así como en la resolución de dudas y potenciales aclaraciones solicitadas por el comité, con ejemplos concretos. Para la elaboración de este documento se revisaron las actas de las reuniones celebradas en un año (julio 2022 – julio 2023) con objeto de analizar las aclaraciones que más frecuentemente se solicitaban a investigadores y promotores.

Este documento² se divide en los siguientes capítulos:

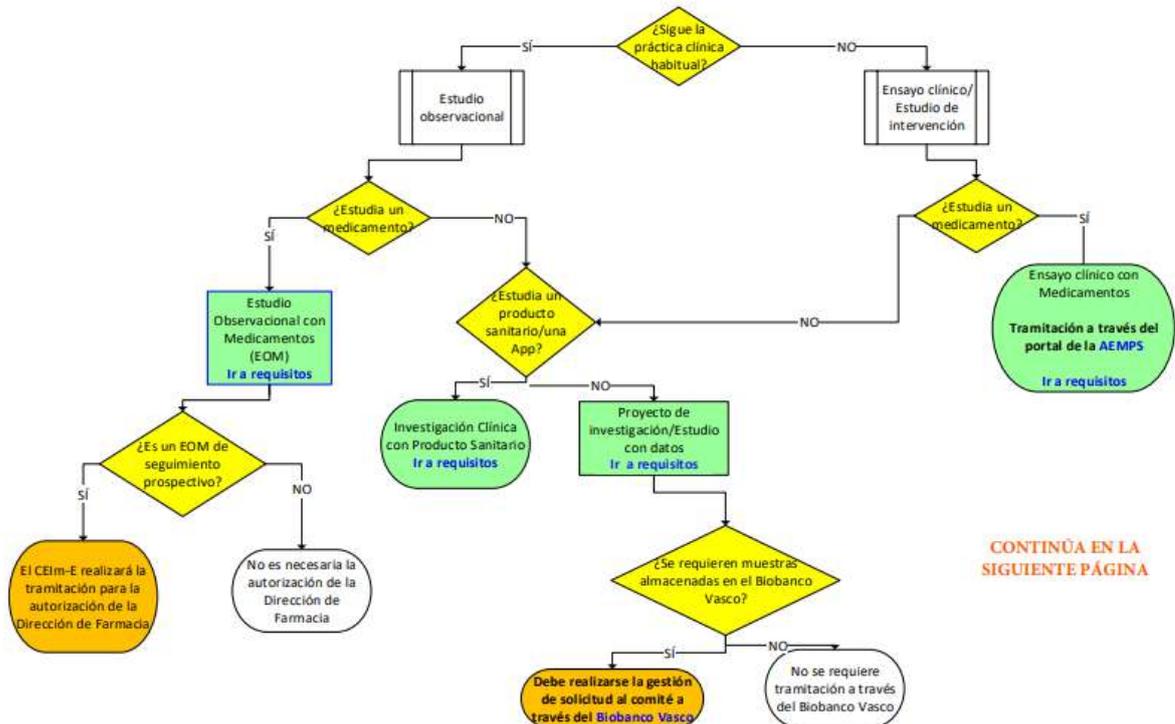
1. ACLARACIONES MÁS FRECUENTES

² Aclaraciones más frecuentemente trasladadas:

https://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/ayuda_ceic/es_def/adjuntos/Anexo-01ioe-18-aclaraciones-mas-frecuentes.pdf

- 1.1 MEMORIA CIENTÍFICA/PROTOCOLO DEL ESTUDIO
 - 1.1.1 Estudio con datos masivos/población vulnerable
 - 1.1.2 Proyectos de investigación con muestras biológicas
 - 1.1.3 Estudios observacionales con medicamentos
 - 1.1.4 Estudios en situaciones de urgencia
- 1.2 HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE Y CONSENTIMIENTO INFORMADO (CI)
 - 1.2.1 En proyectos con consentimiento donde participan menores de edad
 - 1.2.2 En proyectos de investigación con muestras biológicas
 - 1.2.3 En estudios/subestudios genéticos
- 1.3 PROYECTOS SIN CONSENTIMIENTO
- 1.4 CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS (CRD):
- 1.5 INFORME DEL INVESTIGADOR
 - 1.5.1 En estudios con medicamentos
 - 1.5.2 En investigación con productos sanitarios
- 2. ACLARACIONES POCO FRECUENTES

Por último, cabe destacar el resto de documentos de ayuda disponibles en la web. Uno de los que más ha ayudado a los investigadores es el siguiente árbol de decisiones para identificar el diseño de un estudio de investigación. Dependiendo del diseño y del tipo de estudio del que se trate, tanto los requisitos como la normativa aplicable son diferentes; por ello, siguiendo esta ruta, con enlaces a las diferentes pestañas de la web, es muy fácil llegar a la información que cada investigador o promotor requiere:



¿QUÉ RUTA ADMINISTRATIVA SEGUIR SEGÚN EL DISEÑO DE MI ESTUDIO?

Versión 5, Mayo 2023

Página 1 de 2

CONTINÚA EN LA SIGUIENTE PÁGINA

En esta comunicación se analiza la efectividad de las medidas implantadas, si el apartado “**Ayuda y preguntas frecuentes**” ha alcanzado el objetivo para el que fue desarrollado, ser una herramienta que ayude y facilite el procedimiento de evaluación a promotores, investigadores, otros comités y entidades gestoras.

Se ha contabilizado el número de accesos a la herramienta de ayuda, antes y después de realizar una difusión exhaustiva de esta iniciativa a todos los investigadores que participaron en estudios evaluados por el CEIm-E en el 2023. En el correo electrónico en el que se trasladó esta información se envió también una encuesta a los investigadores, preguntándoles su opinión sobre si conocían estos documentos y si les habían servido de ayuda; además, se solicitaron sugerencias que serán incluidas como objetivos de mejora en el sistema de gestión.

En el correo electrónico se incluyó la siguiente información:

Estimado/a compañero/a,

El Comité de ética de la investigación con medicamentos (CEIm-E), como órgano responsable de evaluar la investigación que se realiza en centros sanitarios de Euskadi, tanto del ámbito público como privado, tiene implantado un sistema de gestión de la calidad basado en la norma ISO 9001:2015. En

base a este sistema, de forma periódica, se solicita la opinión de los investigadores de cara a mejorar los procesos de evaluación.

Durante los últimos años se ha incluido en la página web un **apartado de ayuda** a los investigadores de cara a facilitar la puesta en marcha de los proyectos de investigación. El último documento introducido es el documento “**ACLARACIONES/RECOMENDACIONES MÁS FRECUENTEMENTE TRASLADADAS por el comité**”. Lo puedes encontrar en el siguiente enlace: <https://www.euskadi.eus/informacion/preguntas-frecuentes-ceic/web01-a2ikerpr/es/>

De cara a valorar la utilidad de estas medidas, le agradeceríamos la cumplimentación de esta breve encuesta, dedicando unos 5 minutos para realizar esta tarea.

[ENCUESTA SATISFACCIÓN CEIm de EUSKADI](#)

Esta encuesta se responde de forma anónima sin opción de identificarle, a no ser que desee que contactemos con usted para responder a cualquier duda o sugerencia (en ese caso, introduzca sus datos al final de la encuesta).

Esperamos que su respuesta contribuya a mejorar el funcionamiento del comité.

Muchas gracias por su colaboración

Atentamente,

CEIm de Euskadi

RESULTADOS

Antes del envío del correo electrónico se contabilizaron 34 descargas del documento “**Aclaraciones/recomendaciones más frecuentemente trasladadas**”. Tras la divulgación de la existencia de esta herramienta las descargas se incrementaron a 135.



Por otro lado, la encuesta enviada a 106 investigadores ha sido contestada por 43 (40,5%). En ella, se ha recogido su satisfacción en relación a los diferentes procesos que se llevan a cabo en el CEIm, destacando el porcentaje de satisfacción (90%) de los investigadores en relación a la atención recibida por la secretaría. Sin embargo, en relación a la pertinencia y comprensión de las aclaraciones la satisfacción se reduce a un 79%.

También se ha preguntado por el documento “**Aclaraciones/recomendaciones más frecuentemente trasladadas**”. El 89% de los encuestados cree que es un documento muy útil que les servirá para mejorar sus proyectos de investigación.

DISCUSIÓN

Además de la función de evaluación de la investigación biomédica, los comités llevan a cabo frecuentemente una labor docente y asesora en temas de ética de la investigación.

Los resultados obtenidos en este trabajo muestran que una página web bien estructurada y con la información actualizada puede ser una herramienta docente para ayudar a investigadores y promotores a presentar los estudios con la adecuada corrección metodológica, ética y legal. Además, una herramienta de ayuda ágil e intuitiva puede ser efectiva para mejorar los estándares éticos y legales.

Si bien es cierto que la satisfacción de los investigadores respecto a la atención recibida en la secretaría es muy alta, se detecta que todavía hay margen de mejora en relación a la pertinencia y comprensión de las aclaraciones recibidas por los investigadores. Por ello, debe insistirse en la difusión de estas herramientas para que redunden en una mejora de la calidad científica de los proyectos evaluados.

Es necesario insistir en la realización de esta labor docente a investigadores y promotores para mejorar los proyectos y agilizar su evaluación.

CONCLUSIONES

Todo proyecto de investigación requiere del dictamen del CEI en unos tiempos muy acortados que exigen tanto la inmediatez en la respuesta del comité como la implicación de investigadores y promotores para adaptar los proyectos a los estándares éticos y legales.

Durante el procedimiento de evaluación de los proyectos de investigación biomédica, los CEI deben comprobar que los estudios cumplen los principios éticos y legales, así como los estándares de calidad científica. Esta exigencia conlleva que muy frecuentemente se soliciten aclaraciones, aspecto no siempre bien entendido por los investigadores, redundando en ocasiones en frustración para los investigadores y en una imagen negativa del comité.

Una correcta gestión de la página web del CEI, con herramientas útiles para los investigadores puede contribuir, como herramienta formativa, a mejorar los estándares de calidad de la investigación, así como a facilitar las tareas de los comités al reducir tanto el número de consultas como de aclaraciones.

BIBLIOGRAFÍA

- Council for International Organizations of Medical Sciences. International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects. Geneva: CIOMS; 2002: Preamble.
- Decreto 3/2005, de 11 de enero, por el que se crea el Comité Ético de Investigación Clínica de la Comunidad Autónoma del País Vasco

- Norma ISO 9001:2015 Sistemas de Gestión de Calidad
- Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica. Disponible en:
<https://www.boe.es/boe/dias/2007/07/04/pdfs/A28826-28848.pdf>

Comités de Ética, Confidencialidad, Reglamento General Protección de Datos/LOPD-GDD y Transparencia.

Merixell Torres. Técnica de la Secretaría del CEIm IISPV / miembro del Comité como delegado de protección de datos.

Ester Año. Jurista del Departamento Legal del IISPV

INTRODUCCIÓN

El Comité Ético de Investigación con medicamentos del Institut d'Investigació Sanitària Pere Virgili (CEIm-IIPSV), órgano independiente que forma parte del IISPV, tutela actualmente más de 30 centros entre sanitarios y no sanitarios dentro del ámbito de la provincia de Tarragona.

A continuación, se expone un caso de petición de acceso a la documentación de un expediente realizado a la secretaría técnica del CEIm-IIPSV, y cómo la falta de protocolos en la resolución del caso debe ser objeto de discusión en este foro.

En 2021, el Comité evaluó y emitió un dictamen favorable para un estudio observacional sin medicamentos, en el que participaban tres centros, dos de los cuales están tutelados por el CEIm-IIPSV, incluyendo al coordinador del estudio. El investigador principal del centro tutelado colaborador solicitó a la secretaría técnica toda la documentación administrativa relacionada con el expediente.

Tras la revisión de la petición, se indicó al solicitante que debía contactar con el coordinador del estudio, responsable de la presentación de la documentación al Comité. El solicitante no solo no contactó con el coordinador, sino que continuó con su petición de acceso a través de la secretaría técnica.

Se informó de esta situación al coordinador del estudio y, siguiendo sus indicaciones, se facilitó al solicitante la documentación correspondiente a su centro.

Posteriormente, el solicitante reclamó la documentación del resto de centros participantes. La secretaría técnica indicó que, en cumplimiento con lo establecido en la normativa de protección de datos, no se podía facilitar la documentación solicitada.

En consecuencia, el solicitante envió al CEIm-IISPV una petición de derecho de acceso a sus datos personales con relación a dicha documentación. El Comité derivó esta petición a la Comisión de Protección de Datos Personales del IISPV, instituto al cual se encuentra adscrito el CEIm. Paralelamente, también reclamó los correos electrónicos intercambiados con el Comité durante la evaluación del estudio.

Por otro lado, TICSalut, el delegado de protección de datos (DPD) del IISPV, recibió por parte de la Autoridad Catalana de Protección de Datos (APDCAT) una reclamación por no atender a la solicitud de ejercicio de derecho de acceso a los datos personales del citado investigador.

Finalmente, la Comisión de Garantía del Derecho de Acceso a la Información Pública (GAIP) notificó al IISPV una solicitud de acceso a la información pública, en cumplimiento con la Ley 19/2014 de 29 de diciembre de transparencia, acceso a la información pública y buen gobierno (LTAIPBB)¹, con la finalidad de tener acceso y copia de toda la documentación, no solo del expediente mencionado anteriormente, sino también de otro expediente donde figuraba como co-investigador principal.

OBJETIVO

Analizar la resolución de una petición de acceso por parte de un colaborador a la documentación administrativa presentada al comité y evaluar el ámbito subjetivo de aplicación de la legislación en materia de protección de datos y transparencia.

METODOLOGÍA Y RESULTADOS

1. Revisar los Procedimientos Normalizados de Trabajo (PNT) del Comité y la legislación aplicable.

La fecha establecida para dar respuesta a una petición de acceso a datos fue de un mes desde la fecha de petición.

Una vez revisados los PNT, se observó que no hay establecido ningún procedimiento para la gestión del acceso a la documentación. El Comité solo dispone del PNT *Archivo y conservación de la documentación del comité y de la relacionada con los estudios clínicos evaluados* tal como establece el art.16, 7. del Real Decreto (RD) 1090/2015 ²:

“Los comités conservarán todos los documentos esenciales relacionados con cada estudio clínico evaluado durante, al menos, tres años tras la finalización del mismo o durante un período más largo si así lo establece la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios en colaboración con las comunidades autónomas. El contenido del archivo relativo a ensayos clínicos se indicará en las instrucciones para la realización de ensayos clínicos en España que se publiquen por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.”

También se revisó el documento *Criterios específicos comunes para la acreditación, inspección y renovación de las acreditaciones de los CEIm* de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)³. En el punto 6, *Archivo de documentación* se indica:

“Deberá designarse un responsable del archivo de la documentación del CEIm (en formato papel y/o electrónico) y contar con un sistema de archivo e instalaciones de uso exclusivo y acceso restringido. Se deberá disponer de un espacio en un servidor informático de la institución que garantice que al mismo solamente pueden acceder personas del CEIm autorizadas y que se realizan copias de seguridad periódicas para garantizar la conservación de la información y documentación archivada.

El comité conservará todos los documentos esenciales relacionados con cada estudio clínico evaluado, hasta al menos 3 años tras la finalización del mismo o durante un

periodo más largo si así lo establece la AEMPS en colaboración con las CCAA. Esta documentación deberá archivar-se preferentemente agrupada por estudios y de manera que se garantice su confidencialidad. El comité deberá conservar la documentación relacionada con la acreditación, funcionamiento y actividad del CEIm hasta 3 años después del cese de su actividad, y comprenderá como mínimo los siguientes documentos:

- *Resolución de acreditación inicial, modificaciones y renovaciones.*
- *Actuaciones de inspección realizadas al comité.*
- *Presupuesto anual asignado.*
- *Convocatorias y actas de las reuniones.*
- *Archivo histórico de PNT.*
- *Memorias de actividad.*

En caso de cese de la actividad del comité deberá definirse el procedimiento de transferencia del archivo y su responsable.

La documentación podrá ser archivada en cualquier formato (papel o digital), siempre que se garantice la integridad de la información en el tiempo de conservación establecido”.

Tras la revisión de los protocolos y la legislación aplicable se concluyó que no se disponía de directrices consensuadas para dar respuesta a este tipo de petición.

2. Contactar con la Fundación TICSalut Social ⁴, el DPD del IISPV.

En colaboración con el DPD, se revisó la documentación del expediente y se preparó el informe correspondiente, anonimizando los datos personales de terceros, así como las firmas manuscritas.

La secretaría del comité envió al solicitante la documentación requerida y comunicó a la APDCAT dicha acción. La APDCAT ⁵ resolvió que el Instituto había dado respuesta en tiempo y forma a la solicitante.

3. Respuesta a la GAIP sobre la solicitud de acceso a los expedientes.

El departamento legal del IISPV elaboró un informe cronológico para dar respuesta a la solicitud de acceso a la información pública en cumplimiento con la Ley 19/2014, exponiendo los hechos y explicando las funciones y responsabilidades del CEIm-IISPV.

Los expedientes designados por la reclamante incluyen documentación que afecta directamente a otras instituciones. A pesar de que el CEIm-IISPV tutela los estudios descritos y atendiendo a la normativa, la institución IISPV no puede revelar esta información.

La Institución IISPV ha denegado el acceso a la información solicitada en el marco de transparencia, acceso a la información pública y buen gobierno, amparándose en el artículo 21.2 de la Ley 19/2014 *“Límites al derecho de acceso a la información pública. 2. El derecho de acceso a la información pública también puede ser denegado o restringido si la información tiene la condición de protegida y así lo establece expresamente una norma con rango de ley”* en relación con el artículo 12.2.h) la Ley 14/2007⁶, de 3 de julio, de investigación biomédica, *“Comités de Ética de la Investigación. 2. El Comité de Ética de la Investigación correspondiente al centro ejercerá las siguientes funciones: h) Velar por la confidencialidad y ejercer cuantas otras funciones les pudiera asignar la normativa de desarrollo de esta Ley”*; el artículo 15.5 del Real Decreto 1090/2015 *“Composición de los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos. La pertenencia a un CEIm será incompatible con cualquier clase de intereses derivados de la fabricación y venta de medicamentos y productos sanitarios. Sus miembros deberán garantizar la confidencialidad de la información a la que tengan acceso y deberán hacer pública una declaración de conflicto de interés”* y el artículo 7.2 del Decreto 406/2006⁷, *“Régimen de funcionamiento de los comités. 7.2 Las personas miembros y el personal técnico y administrativo de los comités deben respetar la confidencialidad de la información a que tengan acceso por razón de su cargo, tanto con respecto a la identidad de los sujetos como a la documentación de los proyectos que evalúen, y deben firmar un compromiso de confidencialidad.”* establecido en el deber de confidencialidad.

La GAIP ⁸ en su resolución en el apartado Resumen expone:

Cabe manifestar que el ente reclamante interpreta de forma totalmente errónea el ordenamiento jurídico al considerar que el comité de ética que se adscribe a la Fundación no queda obligado por las previsiones del LTAIPBG. La información reclamada, como decimos, es información pública, y está en manos de un sujeto obligado por el LTAIPBG, como hemos demostrado, de acuerdo con los artículos 18.1 y 20.1 LTAIPBG, cualquier persona tiene derecho, salvo que concurran causas legales que determinen su denegación o acceso restringido y que deben interpretarse de manera proporcional a su finalidad y a la presencia de intereses públicos y privados que concurran (artículo 22.1 LTAIPBG). En el caso que nos ocupa la persona solicitante es una persona interesada en el acceso a los expedientes referenciados al antecedente de hecho 2, en los que participó de forma directa como investigadora principal. No hay ninguna norma con rango de Ley que establezca el secreto de la información que en este se reclama. Como se ha dicho, una cosa es que los miembros de los comités de ética estén obligados legalmente a ser el deber de confidencialidad de la información que conocen por razón de su cargo y otra cosa bien distinta es que la información que el comité genere y esté en manos de un sujeto obligado por el LTAIPBG no pueda ser conocida por vía del ejercicio del derecho de acceso a la información pública.

Fundamentos Jurídicos punto 2. Sobre el derecho a la información solicitada manifiesta “En primer término, debe explicitarse que la información solicitada y reclamada es de acuerdo con el artículo 2.b LTAIPBB información pública, ya que es “información elaborada por la Administración y la que ésta tiene en su poder como consecuencia de su actividad o del ejercicio de sus funciones, incluida la que le suministran los demás sujetos obligados de acuerdo con lo establecido por la presente ley”. Hay que tener en cuenta que el artículo 53.1 DTAIP⁹ incluye “cualesquiera datos o documentos que las administraciones públicas han elaborado, poseen, o pueden legítimamente exigir a terceras personas como consecuencia de su actividad o del ejercicio de sus funciones.” (...).

Resolviendo:

“Sobre la base de los antecedentes y fundamentos jurídicos expuestos, el Pleno de la GAIP, en la sesión de 7 de marzo de 2024, resuelve por unanimidad:

Estimar la Reclamación 1117/2023 y declara el derecho de la persona reclamante a la información solicitada, de acuerdo con las consideraciones hechas en el fundamento jurídico 2.

DISCUSIÓN

El RD 1090/2015 define “Comité de Ética de la Investigación” como “*Órgano independiente y de composición multidisciplinar cuya finalidad principal es la de velar por la protección de los derechos, seguridad y bienestar de los sujetos que participen en un proyecto de investigación biomédica y ofrecer garantía pública al respecto mediante un dictamen sobre la documentación correspondiente del proyecto de investigación, teniendo en cuenta los puntos de vista de las personas legas, en particular, los pacientes, o las organizaciones de pacientes.*”

En el caso de la petición de acceso a los datos personales, se plantean las siguientes cuestiones:

- ¿Disponen las secretarías técnicas de procedimientos e información suficiente para dar respuesta a la petición de documentación que genera el comité?
- ¿Cómo se puede dar respuesta al acceso de documentación por parte de los investigadores de un estudio?

En el caso de la petición de acceso a la documentación de un expediente del Comité en cumplimiento con la Ley de transparencia, acceso a la información pública y buen gobierno, la solicitud se realiza al IISPV, pero la documentación es archivada y custodiada por el CEIm-IISPV. Según el RD, el Comité es un órgano independiente:

- ¿Esta ley debe ser aplicable al Comité?
- ¿Se debe dar acceso a la documentación solicitada?
- ¿Es compatible este acceso con el deber de confidencialidad?

CONCLUSIÓN

Es necesario que los comités establezcan procedimientos sobre la aplicación de los derechos de acceso y transparencia en lo que respecta a la documentación

gestionada y generada por un expediente, la cual es archivada y custodiada por las secretarías.

Además, se debe discutir si la Ley de Transparencia es aplicable a los órganos independientes como son los comités de ética.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ley 19/2014 de 29 de diciembre de transparencia, acceso a la información pública y buen gobierno. <https://www.boe.es/eli/es-ct/l/2014/12/29/19/con>
2. Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos. <https://www.boe.es/eli/es/rd/2015/12/04/1090>
3. Criterios específicos comunes para la acreditación, inspección y renovación de las acreditaciones de los CEIm. https://www.aemps.gob.es/legislacion_unioneuropea/normativa-sobre-ensayos-clinicos-con-medicamentos-de-uso-humano/
4. Fundación TIC Salut Social <https://ticsalutsocial.cat/es/>
5. Autoritat Catalana de Protecció de Dades. <https://apdcat.gencat.cat/es/documentacio/resolucions-dictamens-i-informes/index.html>. *Accés a la documentació d'un estudi de recerca en què consten dades pròpies.*
6. Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica. <https://www.boe.es/eli/es/l/2007/07/03/14>
7. DECRETO 406/2006, de 24 de octubre, por el que se regulan los requisitos y el procedimiento de acreditación de los comités de ética de investigación clínica. Diario Oficial de la Generalitat de Catalunya. Núm. 4748 – 26.10.2006 <http://www.gencat.cat/mediamb/binlegis/20069273.pdf>

8. Comisión de Garantía del Derecho de Acceso a la Información Pública (GAIP). Resolución 263/2024 de 7 de marzo <https://www.gaip.cat/ca/detall/normativa/2024-0263>

9. DECRETO 8/2021, de 9 de febrero, sobre la transparencia y el derecho de acceso a la información pública. <https://portaljuridic.gencat.cat/eli/es-ct/d/2021/02/09/8>

X CONGRESO
ANCEI

LOGROÑO, 17-18 DE MAYO DE 2024

