

ÉTICA E INVESTIGACIÓN:

El papel de la reflexión bioética en el nuevo marco regulador de los ensayos clínicos en Europa

Comitè de Bioètica de Catalunya

Mayo 2017

ÉTICA E INVESTIGACIÓN:

el papel de la reflexión bioética en el nuevo marco regulador de los ensayos clínicos en Europa

Autores

Joan Costa, farmacólogo clínico

CEI del Centro Medicina Regenerativa Barcelona

Salvador Cassany, farmacéutico

Servicio de Control Farmacéutico y Productos Sanitarios. Departamento de Salud

Pau Ferrer Salvans, farmacólogo

Instituto Borja de Bioética, CEI de la Fundación Sant Joan de Déu

Pilar Hereu, farmacóloga clínica

CEI del Hospital Universitario de Bellvitge

Teresa Martí, farmacéutica

Sección de Control de la Investigación y de la Farmacovigilancia. Departamento de Salud

Miembros del Comité de Bioética de Cataluña

Itziar de Lecuona, jurista

Profesora de la Universidad de Barcelona (Observatorio de Bioética y Derecho), CEIC del Hospital Clínic

Núria Terribas, jurista

Directora de la Fundación Víctor Grífols i Lucas

J. M. V. Pons, médico

Agencia de Calidad y Evaluación Sanitaria (AQuAS)

J. M. Busquets, médico

Secretario del Comité de Bioética de Cataluña

Bernabé Robles, médico

Neurólogo del Parc Sanitari Sant Joan de Déu, CEIC de la Fundación Sant Joan de Déu. Coordinador

Revisores externos

Luis Lores Obradors, neumólogo

Jordi Graells, dermatólogo

Francisco José Cambra Lasaosa, intensivista pediátrico

Sergio Martínez Yélamos, neurólogo

Ofelia Cruz Martínez, oncóloga pediátrica

Índice

INTRODUCCIÓN.....	5
1. EL NUEVO MARCO LEGAL.....	6
2. LOS COMITÉS DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN.....	8
<i>Competencia</i>	10
<i>Calidad y transparencia</i>	10
<i>Independencia</i>	11
<i>Divulgación, docencia, investigación y deliberación pública</i>	12
3. PROCEDIMIENTO DE AUTORIZACIÓN E INICIO DE UN ENSAYO CLÍNICO.....	13
<i>Valoración global: plazos y rentabilidad temporal del nuevo modelo</i>	16
4. LOS PRINCIPIOS ÉTICOS EN EL CONTEXTO ACTUAL.....	19
4.1. Protección de las personas sujetos de investigación.....	19
<i>Uso de placebo</i>	19
<i>Estipulaciones tras el ensayo</i>	20
<i>I idoneidad de investigadores e instalaciones. Seguimiento de los estudios</i>	21
El respeto a las personas.....	22
<i>Consentimiento informado (CI)</i>	22
<i>El equívoco terapéutico</i>	26
<i>Influencia indebida</i>	26
4.3. Justicia e investigación.....	27
<i>Justificación de la investigación</i>	28
<i>Estímulo potencial a la investigación independiente o no comercial</i>	29
<i>Equidad en la selección de sujetos</i>	32
<i>Transparencia</i>	34
<i>Justicia y costes de la investigación</i>	34
<i>Publicación de resultados</i>	35
<i>Los demás ensayos clínicos y los demás estudios de investigación</i>	36
5. RETOS Y RECOMENDACIONES.....	37
Independencia.....	37
Calidad.....	38
Protección de las personas.....	39
Respeto.....	39
Justicia.....	40
6. TABLA RESUMEN: OPORTUNIDADES Y DEBILIDADES DEL NUEVO MARCO.....	43
7. PROPUESTA DE PAUTA DE REVISIÓN ÉTICA DE LOS PROYECTOS POR LOS CEI.....	48
8. GUÍAS DE REFERENCIA.....	48

9. BIBLIOGRAFÍA..... 50

Introducción

Podríamos visualizar la ética como la reflexión en torno al buen uso de los márgenes de libertad de los que disponemos, siempre enmarcada en una argumentación honesta, sólida y, especialmente, responsable. Esta reflexión genera motivaciones, criterios y pautas que, idealmente, la sociedad acaba sancionando como normas si las considera básicas para la convivencia. Con el presente documento, el Comité de Bioética de Cataluña pretende valorar la situación de la reflexión ética en investigación en el marco de la creciente diversificación y complejidad de los proyectos y la reciente reforma normativa europea y estatal. Precisamente para garantizar esta reflexión se instituyeron los comités de ética de la investigación, ante la instrumentalización, a veces flagrante y cruel, a la que se había sometido en no pocas ocasiones, en nombre del conocimiento y la ciencia, a los participantes, a menudo en situaciones de vulnerabilidad manifiesta. Así pues, resulta oportuna una revisión de principios y procedimientos, que identifique problemas no resueltos y nuevos desafíos. La reflexión bioética se vuelve cada vez más necesaria en un contexto de investigación altamente tecnificada, diversa y no pocas veces presionada por las leyes del mercado. La biomedicina es hoy por hoy diana de inversiones de empresas farmacéuticas y de biotecnología, entre otros. Esta confluencia de intereses puede hacer difícil, en ocasiones, distinguir y preservar la dimensión ética. Los comités son organismos clave para encontrar el punto de equilibrio entre la libertad de investigación (que permite el avance del conocimiento científico y técnico), el progreso social y la protección de los derechos de las personas sujetos de investigación, ya sea de modo directo o bien cediendo datos personales o muestras biológicas. La Declaración de Helsinki,¹ uno de los textos fundamentales sobre ética e investigación, ya menciona que en investigación se tienen que respetar los preceptos legales, pero siempre que estos no eliminen o debiliten alguna de las protecciones que la misma declaración establece para las personas. Así, el objetivo sería incluir con garantías la evaluación ética en la agenda de evaluación global de los estudios. Solo así los comités podrán trascender a los augurios sobre su inevitable transformación en meras agencias de aprobación de ensayos clínicos y preservar su misión fundamental.² Las nuevas dinámicas de evaluación introducidas con el Reglamento europeo núm. 536/2014 no tendrían que convertir a los comités en meros observadores de procesos de innovación y desarrollo, ni dejar a las instituciones sin capacidad de control sobre sus procesos de investigación. De entrada, se tendría que ponderar si el proceso de elaboración de la norma ha garantizado la necesaria deliberación participativa de todos los agentes y todos los afectados. El vigente Real decreto sobre ensayos clínicos fue aprobado la nochebuena de 2015, en el último Consejo de Ministros de aquella legislatura, y sin que conste la existencia de debate público sobre las enmiendas presentadas al anteproyecto. Eso puede estar en el trasfondo de las inquietudes despertadas, seguramente de manera no uniforme, pero sí extensa, en el seno de los comités.

La reflexión que planteamos, dirigida en principio a profesionales vinculados a comités de ética de la investigación, sería el primer paso para generar un debate más amplio, que implique también a investigadores y ciudadanos, y que aborde los principios que tienen que guiar la investigación en seres humanos pero también los procedimientos que se articulan para una evaluación ética adecuada, metodológica y del impacto social, tendiendo también a una mayor transparencia y rendición de cuentas, y yendo más allá de los puros documentos (el protocolo del ensayo y los formularios de consentimiento informado) para centrarse en los actos de investigación sobre el terreno, y no solo en las intenciones escritas.

1. El nuevo marco legal

La revisión de 1975 de la Declaración de Helsinki¹ ya proponía la existencia de comités independientes asesores de los experimentos en humanos. Con el Real decreto 944/1978 se quiso garantizar esta evaluación objetiva en España al crear los comités de ensayos clínicos, reflejados en los *institutional review boards* americanos. De todos modos, su independencia era muy relativa, pues el director médico era su presidente. El título III de la Ley del medicamento 25/1990 también hizo referencia a los ensayos clínicos y a los comités de ética de la investigación. En esa época, aunque se requería la aprobación de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), ello no impedía que los diferentes comités implicados fueran aprobando el ensayo y pidiendo aclaraciones o enmiendas. De hecho, el ensayo podía empezar después de la primera aprobación por un comité. Durante ese periodo, los comités, todavía sin una atribución legal explícita, evaluaban todo tipo de proyectos de investigación y fueron adquiriendo experiencia y confianza hasta conformar así una actitud ética ante la investigación. El Ministerio de Sanidad y la AEMPS financiaban cursos de formación para los miembros de los comités. Su actividad inspiró las normas legales que han venido *a posteriori*, como el Real decreto 561/1993, que ya explicitaba un “comité independiente evaluador”, aunque en un marco de respeto a las normas y declaraciones internacionales sobre el tema.

Con la intención de favorecer los ensayos multicéntricos y homogeneizar los procedimientos de los comités, en 2001 se emitió la Directiva europea 2001/20/EC,³ que motivó la correspondiente adaptación normativa española, el Real decreto 223/2004.⁴ Se establecía un dictamen único para todo el Estado y que los promotores seleccionaran un único comité ético de referencia para integrar las opiniones de los diferentes comités implicados. Ello obligaba a sincronizar las evaluaciones con un plazo de treinta días, salvo aclaraciones o enmiendas. En la práctica, la presión de los plazos y la diversificación de los

proyectos han transformado la estructura funcional deliberativa y multidisciplinar original en procedimientos de revisión acelerada en pequeños grupos más o menos especializados. De los 136 comités éticos de investigación clínica (CEIC) de todo el Estado, tan solo treinta han actuado con cierta frecuencia como comités de referencia, es decir, ya se ha ido produciendo una concentración de las evaluaciones antes de la nueva regulación. De todos modos, con las diferentes interpretaciones normativas de cada Estado, cada uno con su propia tradición jurídica y ética, la directiva no ha conseguido una verdadera homogeneización de procedimientos.

Aunque el comité podía eximir a los promotores de contratar un seguro específico si consideraba el riesgo lo suficientemente bajo, esta prerrogativa se ha ejercido con escasa frecuencia. En la práctica, el formato de talla única exigía los mismos requisitos administrativos y de seguro en todo tipo de estudios, con independencia de su complejidad o riesgo. El coste y los trámites que ello implicaba se convirtieron en un obstáculo casi insalvable para el desarrollo de ensayos promovidos por los propios investigadores, sin promoción comercial de apoyo.⁵

La coincidencia de varios factores políticos, económicos y administrativos ha acabado catalizando en el actual rediseño de las regulaciones. El ámbito de la investigación biomédica constituye, igual que la atención sanitaria, uno de los sectores económicos más dinámicos en cuanto al grado de inversiones, patentes generadas, servicios complementarios, etcétera. Un ejemplo de este interés es el creciente protagonismo de las famosas *contract research organisations* (CRO), definidas como persona física o jurídica contratada por el promotor para desempeñar funciones o deberes del promotor en relación con el ensayo clínico. Estas CRO han proliferado, alegando una mayor eficiencia y un mejor cumplimiento de los plazos de los estudios clínicos que gestionan, disminuyendo progresivamente el protagonismo de las instituciones sanitarias en el liderazgo de los ensayos.⁶ También es revelador de este interés que hasta ahora fuera la Dirección General de Industria de la Comisión Europea quien tuviera la competencia sobre los ensayos clínicos, lo que ponía en tensión la defensa de los intereses de los ciudadanos frente a los de la industria. Una situación que se ha corregido recientemente.

Durante las dos últimas décadas se ha producido una pérdida de competitividad en el ámbito europeo (pero no en el Estado español). La atracción de ensayos clínicos se ha desplazado hacia países del este de Europa y a los países en vías de desarrollo.⁷ Como se interpretó que eso era consecuencia de la rigidez burocrática y normativa que regía en Europa, para corregirlo, se preparó el nuevo Reglamento europeo núm. 536/2014, del Parlamento Europeo y del Consejo,^{Error! No s'ha definit el marcador.} que obliga a la decisión única para cada Estado miembro y la colaboración entre comités y agencias reguladoras

estatales, lo que deja que cada Estado defina los procedimientos de evaluación y la regulación de los comités de ética de la investigación.

Con el Real decreto 1090/2015, España se ha convertido en el primer Estado que ha adaptado la nueva normativa europea, que también regula el registro español de estudios clínicos y los comités de ética de la investigación con medicamentos que también evaluarán las investigaciones clínicas con productos sanitarios. Hasta enero de 2018, los CEIC pueden acreditarse para evaluar ensayos clínicos con medicamentos. Los criterios de esta acreditación los establece la AEMPS en coordinación con las comunidades autónomas.⁸

Mientras tanto, podrán seguir haciéndolo siempre que se hayan adherido al *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*,⁹ firmado ya por una gran parte de los actuales CEIC (29 de 32 en Cataluña). Este memorando es el documento que resume los acuerdos adoptados entre la AEMPS y los comités de ética de la investigación con medicamentos (CEIM) para la evaluación conjunta de los ensayos clínicos con medicamentos. En este documento se distribuyen las tareas y responsabilidades entre la AEMPS y CEIM en el procedimiento de evaluación y en el seguimiento posterior de los ensayos clínicos autorizados. También se reflejan las líneas de comunicación y los criterios acordados para la evaluación de los ensayos clínicos con medicamentos en aspectos que la legislación deja abiertos, como la valoración del riesgo de los procedimientos complementarios de diagnóstico y seguimiento de los ensayos clínicos de bajo nivel de intervención o la evaluación de las medidas contraceptivas y de control de embarazos. Es un documento público de revisión continua entre la AEMPS y los CEIM que se publica en la web de la AEMPS (www.aemps.gob.es).

Otros países que ya han introducido reformas similares (Portugal, Dinamarca) mantienen la figura de estos comités, pero han reducido sensiblemente su número, al centralizar los procedimientos de evaluación, vincularlos más a las agencias reguladoras de medicamentos y disgregar también los ensayos con medicamentos del resto de proyectos.

2. Los comités de ética de la investigación

Los comités de ética de la investigación son grupos multidisciplinares que tienen la capacidad de aprobar y denegar proyectos de investigación, tras emitir un dictamen público en el que se evalúan los aspectos metodológicos, éticos, jurídicos y sociales, que permiten desarrollar el proyecto. También hacen el seguimiento del estudio hasta su finalización y realizan tareas docentes y divulgativas muy

relevantes. La Declaración de Helsinki¹ establece en su artículo 23 que estos comités tienen que ser transparentes, independientes y debidamente cualificados. Vamos a analizar cómo afecta la evolución normativa a estos requisitos.

En un principio, se constituyeron para evaluar únicamente ensayos clínicos con medicamentos, pero con posterioridad se reguló su participación en otras áreas de investigación al introducirse el concepto de “comités de ética de la investigación” (CEI) en la Ley de investigación biomédica 14/2007,¹⁰ que regula toda aquella investigación biomédica diferente de los ensayos clínicos y estudios posautorización con medicamentos o productos sanitarios. El nuevo Real decreto conserva esta nomenclatura y los define como “órganos independientes y multidisciplinares con la finalidad de velar por la protección de los derechos, seguridad y bienestar de los sujetos que participan en un proyecto de investigación biomédica, y de ofrecer también garantía pública al respecto, emitiendo un dictamen sobre la documentación correspondiente al proyecto, teniendo en cuenta los puntos de vista de personas legas, en particular, los pacientes o las organizaciones de pacientes”. Desaparece de la definición el atributo “correspondiendo a centro” que sí aparece en la definición que hace la Ley 14/2007. Parece un detalle sutil, pero puede expresar una verdadera declaración de intenciones estratégicas sobre el nuevo modelo de evaluación. Además, la nueva normativa crea y regula un subtipo concreto de CEI, los “comités de ética de la investigación con medicamentos” (CEIM), que son CEI acreditados también para emitir dictamen sobre ensayos clínicos con medicamentos y sobre investigaciones clínicas con productos sanitarios. Una disposición adicional (como ya hacía el Real decreto de 2004) sitúa dentro de este mismo marco normativo las “investigaciones clínicas con productos sanitarios” incluyendo entonces muchos proyectos de investigación sin fármacos implicados.

En el año 2012 había en el Estado español 136 CEIC acreditados para una actividad de investigación normalizada que puede ser calificada como moderada (0,95/1.000 habitantes). Esta cantidad de CEIC solo se veía superada en Europa por Bélgica (264) e Italia (215), aunque estos países desarrollan una actividad de investigación por habitante superior (1,13/1.000 y 1,50/1.000, respectivamente).¹¹ Cuando entró en vigor el Real decreto 1090/2015, en enero de 2016, en el Estado español había 127 CEIC acreditados. Durante el año 2015, en el 44,3% de los ensayos clínicos evaluados, el CEIC de referencia era de Cataluña y de Madrid, en el 34,8%. Por lo tanto, los CEIC de Cataluña y Madrid protagonizaron la evaluación del 79,1% de los ensayos clínicos realizados en todo el Estado. De estos 127 comités, 32 están en Cataluña. De estos, 28 evaluaron algún ensayo clínico con medicamentos en 2015, pero solo 16 actuaron alguna vez como CEIC de referencia. La mayoría de CEIC no evalúa únicamente estudios clínicos con medicamentos y productos sanitarios, sino que también evalúa otros tipos de proyectos de investigación biomédica, aproximadamente en la misma proporción. En cuanto al modelo de

constitución y acreditación, en Cataluña es posible crear comités evaluadores tanto en centros públicos como privados. Otras comunidades autónomas han establecido un único comité para todo el territorio, aunque también existen modelos mixtos, en los que convive un comité autonómico y varios comités vinculados a centros de investigación.

En Cataluña la acreditación y composición de los comités de ética de la investigación clínica están reguladas desde 1992 mediante una orden de acreditación,¹² actualizada en 2006 vía decreto,¹³ que exige un mínimo de diez miembros y al menos dos de ellos no deben ser profesionales sanitarios. Uno de ellos tiene que ser jurista especializado en cuestiones relacionadas con la investigación y el otro representaría la voz ciudadana sin ninguna experiencia concreta ni profesión definida.

Competencia

En la actualidad, el ensayo clínico con medicamentos representa solo una parte de la investigación evaluada por estos comités. Convive con proyectos sobre medicina regenerativa y terapia celular, con intervenciones sociales, psicológicas o educativas, con encuestas o validación de escalas, con ensayos de terapia génica y/o con organismos vectores modificados, bioinformática, aplicaciones de salud o proyectos basados en el análisis de datos masivos (*big data*). Por otra parte, empieza a desarrollarse la investigación con medicamentos huérfanos o destinados al tratamiento de grupos de población como niños, mujeres y personas mayores, tradicional y desgraciadamente poco representados en la investigación, y que añaden retos éticos a las decisiones. La Ley 14/2007 de investigación biomédica encarga también a los CEI la supervisión de la gestión y trazabilidad de las muestras biológicas de origen humano.¹⁴ Por lo tanto, la cualificación de los miembros tiene que incluir habilidades y conocimientos para evaluar toda esta diversidad de proyectos, pero también para la reflexión bioética. Pero ¿conocemos al detalle el nivel formativo de los miembros de los comités y sus posibilidades de actualización formativa? Finalmente, ¿qué quiere decir tener formación acreditada en bioética? Este es un reto esencial que se debe abordar.

Calidad y transparencia

Para alcanzar una evaluación de calidad es necesario revisar las condiciones de acreditación de los comités, los miembros y sus competencias, sus funciones, particularmente la tarea evaluadora, y sus condiciones de trabajo. La carga burocrática de los comités de ética ha sido un problema (y todavía lo es), a pesar de las sucesivas reformas para simplificar y coordinar los trámites.

Por otra parte, en un mundo que tiende al acceso abierto a los datos, la transparencia y la rendición de cuentas, la creación de registros sobre la situación y los resultados de la investigación es una de las

prioridades clave en la tarea de los comités, pero los datos de salud requieren especial protección y los comités de ética tienen que estar preparados para el tratamiento de datos en la pretendida sociedad digital, garantizando la confidencialidad de los datos sanitarios y otros datos sensibles e identificadores de las personas implicadas. En la misma línea, un esfuerzo por diseñar indicadores de una correcta y completa evaluación ética también contribuiría a mejorar tanto la calidad como la transparencia irrenunciables.

Independencia

La independencia es un requisito esencial para cualquier instancia encargada de la evaluación y el control y está presente en las sucesivas definiciones de los comités de ética de la investigación desde la Declaración de Helsinki. Pero en la práctica, por unas razones u otras, nunca ha sido plena y, ante la nueva regulación, se generan diferentes inquietudes al respecto:

- La **selección del CEIM evaluador como potestad del promotor** del proyecto, que continúa vigente, resulta arbitraria y desconcertante desde el punto de vista ético y, lo que es peor, muy probablemente innecesaria. Supone, cuando menos, un obstáculo evidente para alcanzar una verdadera independencia. Es una práctica ya establecida en el Real decreto 223/2004, pero como todos los CEIC participaban en la evaluación inicial, el impacto de esta inconsistencia ética quedaba muy limitado. Lo que agrava la situación ahora es que solamente habrá un CEIM evaluador para cada ensayo. A los antiguos comités implicados se les impide acceder al protocolo y al resto de información del ensayo con objeto de evaluarlo. De hecho, ni la nueva normativa ni el memorando de colaboración con la AEMPS contemplan la persistencia de la figura del comité local implicado que, a efectos de ensayos clínicos con medicamentos o productos sanitarios, queda vacío de contenido evaluador. Seguramente la proximidad a los investigadores y centros asociada al anterior sistema de CEI con centros adscritos también se podría interpretar por algunos como un reto a la independencia, al aducir que evaluar estudios de profesionales conocidos o próximos puede generar un sesgo hacia la aprobación de los proyectos. Desde este punto de vista se consideraría más ecuánime un comité lejano. Pero los posibles sesgos en un proceso de evaluación en proximidad se podrían reducir trabajando siempre de manera sistemática y con unos criterios y procedimientos bien establecidos, o bien evitando que el dictamen final dependa de un solo comité. Consideramos, por lo tanto, que dejar la selección del CEIM de referencia en manos del promotor, es decir, que el evaluado escoja al evaluador, tiene que ser considerado un factor de mucho más elevado riesgo ético. Esta ha sido una oportunidad desperdiciada porque recordemos que el Reglamento europeo deja autonomía a los estados miembros para establecer los procedimientos de evaluación dentro de

su territorio. Por lo tanto, esta innecesaria potestad al promotor es una decisión estatal de 2004 que no se ha corregido ahora.

- Relacionado con este aspecto pero yendo más allá, el **impacto económico** que pueda tener el nuevo escenario de remuneraciones que dibuja el nuevo Real decreto (solo recibirá aportación económica el CEIM de referencia y a través de la AEMPS) puede generar que solo aquellos CEIM más competitivos (los que más escojan los promotores) consigan un flujo regular de recursos económicos si no se articulan otras vías de financiación. No cuesta mucho pensar que este hecho puede derivar en dependencia o conflicto de intereses. No parece descartable que los promotores prefieran escoger comités rápidos y que pidan escasas aclaraciones. Y la precariedad económica por mantener la viabilidad de un CEIM no se tendría que convertir nunca en un estímulo para relajar las evaluaciones.

Divulgación, docencia, investigación y deliberación pública

La proximidad de los comités a los centros, es decir, a los investigadores, las instalaciones y sus idiosincrasias particulares, es un escenario que ha generado posibilidades de interacción e influencia mutua entre investigadores y comités. En ese sentido, los comités ejercen importantes funciones: asesoramiento, formación continua, calidad (observatorio de la investigación, diseño y seguimiento de medidas que mejoren los estándares y el desarrollo de la investigación, etcétera) y divulgación, tanto a escala de los profesionales como de la población general. De hecho, es muy importante distinguir claramente estas tareas (no reguladas específicamente por el nuevo decreto) de la tarea meramente evaluadora para evitar confusión de roles en el futuro y para no olvidarlas en el cajón de los proyectos.

En principio, y pensando en estas tareas no evaluadoras, se podrían ver ventajas en la nueva situación. Si finalmente los CEIM supervivientes evalúan menos ensayos, por la concentración de evaluadores, en teoría, esta hipotética liberación de tareas les permitiría centrarse más en todos estos otros aspectos relevantes, siempre que la reducción de la tarea evaluadora no comprometa su viabilidad logística por la reducción de ingresos asociada.

En el fondo, destaca que el Reglamento europeo, sumamente intervencionista en aspectos operativos y de agenda, presenta cierta indefinición a la hora de abordar cómo garantizar la presencia de la reflexión bioética en los procesos de evaluación y seguimiento. Deja muy abierta la definición y los requisitos de los comités, lo que abre de nuevo la puerta a la heterogeneidad de respuestas a los diferentes estados, a riesgo de difuminar el propio concepto de comité de ética de la investigación y favorecer que los

comités locales tiendan a la desaparición. Así pues, se puede cuestionar si este escenario, *a priori*, va a permitir garantizar una evaluación ética independiente y serena. Por contraste, el marco regulador vigente en los Estados Unidos, conocido como *common rule*,¹⁵ a pesar de que no está libre de defectos, muestra más flexibilidad procedimental y mantiene la proximidad de comités e investigadores, sin que eso haya sido un obstáculo para el mantenimiento de una intensa actividad de investigación. Un debate previo a formular la normativa sobre el modelo más adecuado, centralizado o de proximidad hubiera sido muy recomendable.

3. Procedimiento de autorización e inicio de un ensayo clínico

La nueva normativa genera cambios esencialmente administrativos, económicos o procedimentales que, salvo excepciones, no aportan de manera directa nuevas garantías éticas al proceso y pueden dispersar el imprescindible debate ético, lo que diluye o escinde los argumentos. Se presentan también innovaciones estratégicas prometedoras, como el portal único para todos los ensayos clínicos de la Unión Europea (aunque no se espera que entre en funcionamiento antes de 2018) o la coordinación administrativa para lograr un dictamen único a escala europea. Pero, si los cambios en el proceso de aprobación de los ensayos no se interpretan bien en la práctica, pueden redundar en una menor protección de los ciudadanos europeos participantes.

El nuevo Real decreto modifica en detalle los procedimientos de evaluación. La AEMPS es quien autoriza el ensayo en todo el Estado, después de una evaluación coordinada con un solo CEIM, escogido por el promotor. El Reglamento europeo divide los protocolos de ensayo, a efectos de evaluación, en dos partes:

- La parte I representa el eje del ensayo: concepto, diseño, criterios de inclusión y exclusión, tratamiento, medida de los efectos y evaluación, seguimiento y cierre. Se evalúa a escala europea y participan conjuntamente la AEMPS y el CEIM único de ámbito estatal (salvo los ensayos de fase IV y los de bajo nivel de intervención, que los va a evaluar únicamente el CEIM).
- La parte II, que va a evaluar únicamente el CEIM, representa, en cierto modo, las repercusiones de la parte I sobre los pacientes y la imagen del ensayo que estos perciben (selección de sujetos, consentimiento informado, pagos y compensaciones, datos personales, confidencialidad, muestras, indemnizaciones por daños y perjuicios, idoneidad de los centros y los investigadores).

Pero la evaluación de los CEIM tiene que ser integral por definición (de ahí su composición multidisciplinar). Todos los componentes del protocolo del ensayo pueden ser relevantes por cuestiones

éticas, sociales o metodológicas y, tal como decíamos, la parte II es la expresión concreta sobre las personas de la parte I. Desde algún punto de vista, se podría interpretar que, en la relación establecida mediante el memorando de colaboración entre la AEMPS y los CEIM, estos podrían quedar como una especie de asesores o subordinados de la agencia estatal. Aunque la palabra utilizada en el memorando es *colaboración*, el Real decreto utiliza a menudo la palabra *supervisión* cuando habla de la relación entre autoridades reguladoras y comités.

Sin embargo, desde otro punto de vista, se puede considerar que delimitar los aspectos que cabe evaluar entre la AEMPS y los CEIM, si se alcanza un verdadero clima de colaboración sin imposiciones, puede mejorar la calidad de la evaluación al aprovechar sinergias de experiencias y medios de evaluación y obtención de conocimiento. De este modo, los CEIM podrían ver aligerada, al menos sobre el papel, su carga técnica y burocrática, y poner así el foco con mayor intensidad en la reflexión ética. Por descontado, en ningún caso la única motivación para disgregar el protocolo en dos partes tendría que ser reducir el número o el impacto de las aclaraciones o enmiendas propuestas por los evaluadores. Por lo tanto, supervisión e independencia no son excluyentes si son bien entendidas, y así queda expresado en el texto del memorando, pero sería muy recomendable definir muy bien esta relación en la práctica para garantizar la no interferencia indebida, evitar la gestación de conflictos de intereses y promover sinergias positivas.

Reparto de responsabilidades en la evaluación de la parte I	CEIm	AEMPS
DATOS RELATIVOS A LA CALIDAD		X ^(a)
DATOS NO CLÍNICOS, FARMACOLÓGICOS Y TOXICOLÓGICOS		X
DATOS CLÍNICOS		
Calificación ensayo clínico de bajo nivel de intervención	X	(b)
Justificación y pertinencia del ensayo clínico	X	(c)
Diseño del ensayo clínico	X	(d)
Tratamiento	X	(e)
Características de la población	X	
Medidas anticonceptivas y control de embarazos ajustados al perfil de toxicidad reproductiva y desarrollo embrionario y fetal	X	(e)
Identificación de riesgos y medidas para minimizar daños	X	(f)
Criterios de interrupción del tratamiento y retirada de un sujeto	X	
Enmascaramiento y rotura del ciego	X	
Comité de monitorización de datos de seguridad		X
Definición de fin de ensayo		X
Criterios de finalización anticipada del ensayo clínico	X	
Aspectos estadísticos		X
Cumplimiento de las normas de buena práctica clínica (BPC)		X
Valoración global de las cargas para los sujetos del ensayo	X	
Accesibilidad al tratamiento una vez terminado el ensayo	X	
Valoración global beneficio/riesgo	X	X

(a) La AEMPS evaluará la calidad de los medicamentos y de los productos sanitarios sin marcado CE que puedan utilizarse en el ensayo.
(b) La AEMPS contribuirá a la coherencia de la clasificación.
(c) La AEMPS evaluará si el EC ha sido recomendado o impuesto en asesoramientos científicos o en decisiones reguladoras previo o si forma parte de un PIP y tiene dictamen del Comité Pediátrico (PDCO).
(d) La AEMPS valorará la categoría y fase del ensayo.
(e) La AEMPS evaluará si hay coherencia con los datos no clínicos.
(f) La AEMPS evaluará los riesgos de los medicamentos, acontecimientos adversos de especial interés e información de seguridad de referencia.

Fig. 1. Distribución de tareas de evaluación entre la AEMPS y los CEIM según la última versión del memorando de colaboración, publicada el 5-7-2016.⁹

Con el nuevo modelo de CEIM único estatal, las aportaciones de los comités locales desaparecen oficialmente, con la consecuente pérdida de riqueza reflexiva. Parece demasiado atrevido asumir que las evaluaciones de los CEIC implicados eran siempre redundantes o fútiles, ni tampoco podemos dar por hecho que un único comité, por bueno, trabajador y próximo culturalmente que sea, puede siempre captar todas las posibles inconsistencias y riesgos derivados de un ensayo en cada centro de investigación participante. El dictamen único no tendría que anular la deliberación y la diversidad de visiones; más bien tendría que ser el fruto compartido de esa deliberación. Por eso, en el modelo previo, en España se mantuvieron las aportaciones (dentro de unos plazos) de todos los CEIC implicados, próximos a los investigadores y a los sujetos de investigación, aunque se definía la figura de un CEIC de referencia con la difícil tarea de integrarlas todas enriqueciendo el dictamen y justificar por qué no las había tenido en cuenta si este era el caso. Y eso ha sido compatible, cuando menos en España, con un aumento del número de ensayos clínicos. Por lo tanto, consideramos que este nuevo modelo reduce mucho las posibilidades de deliberación y, si la ética es algo, es deliberación. Seguramente se puede discutir el número de comités necesarios para garantizar la protección y los derechos de los

participantes, así como la calidad de ciertos dictámenes; pero lo que parece claro es que concentrar toda la deliberación en pocas personas puede resultar conceptualmente absurdo si hablamos de bioética.

Este panorama se complica en los ensayos multicéntricos internacionales. El nuevo Reglamento adopta una estructura funcional similar a la que teníamos en España entre el CEIC de referencia y los CEIC implicados, pero a escala continental, definiendo un Estado miembro ponente y Estados aludidos, y tendiendo hacia un dictamen único europeo, facilitado por un procedimiento voluntario de armonización, que ejercería una función similar a la del memorando entre la AEMPS y los CEIM en España. Quizás es bueno que un ensayo alcance una autorización global a escala europea, pero no se tendría que ahogar el diseño bien argumentado, que podría estar basado no necesariamente en la valía global del estudio, sino, por ejemplo, en condicionantes locales no generalizables. Si, una vez en marcha el portal europeo, el modelo evoluciona hacia la figura de un único gran evaluador, la deliberación ética en investigación puede quedar reducida a la mínima expresión.

Valoración global: plazos y rentabilidad temporal del nuevo modelo

Si uno de los principales objetivos del Reglamento y el Decreto es dinamizar el proceso de aprobación para fomentar la actividad investigadora, es obligado reflexionar sobre si eso es realmente cierto en la práctica. El calendario promovido por la AEMPS comporta, como mínimo, dos reuniones mensuales para cumplir con los plazos. Se prevén también reuniones por videoconferencia a demanda si fuera necesario. El proceso de evaluación descrito parece acelerado y sincopado, y da la impresión de *fast-track* para todos los estudios. Es como si el CEIM llevara continuamente a cabo procedimientos acelerados, y tenemos que ser conscientes de la confluencia de intereses impulsando esta dinamización (económicos, comerciales y políticos, entre otros).

De todos modos, analizado el circuito en detalle, quizás es tan encorsetado como el previo, y se tendría que ponderar si esta transformación radical se justifica por tanto beneficio temporal moderado cuando este exista (unos quince días si no hay enmiendas). Esta pelea teórica entre la ética y los plazos viene dada porque la deliberación exige información, argumentación y contraargumentación, además de un proceso de sedimentación de ideas y propuestas. La reflexión ética es intercambio sereno y ponderación de argumentos tras aclaraciones sólidas y honestas. No debe eternizarse ni difuminarse (eso también es un deber ético con la sociedad), pero no puede quedar reducida solo a procedimientos de verificación o visto bueno en casillas. Estas herramientas de *check-list* pueden ser instrumentos valiosos para organizar la reflexión, pero no son la reflexión.

La constricción proyectada de la ventana de evaluación comporta también una limitación importante de la fase de audiencia pública que representaba el paso de los protocolos para los comités. De hecho, los comités tienen que velar, en primer lugar, por los derechos e intereses de los participantes pero, a su vez, por los de toda la sociedad. Es obvio que la situación anterior era mejorable y que los comités tenían (y tienen) una responsabilidad y el reto de no entorpecer injustificadamente el desarrollo de los proyectos, pero la nueva normativa no garantiza la solución de estas carencias, especialmente cuando aparecen enmiendas o aclaraciones. Es exigible a los CEIM rigor y dinamismo en la evaluación, e incluso la sincronización, pero eso tiene que ser compatible con una deliberación abierta, a un ritmo dinámico pero no marcado únicamente por los promotores, dado que son parte claramente interesada.

Sin embargo, si bien oficialmente los comités locales no escogidos como CEIM único pierden papel evaluador, en la práctica, como la firma del contrato por los responsables de los centros es condición inexcusable para iniciar el ensayo, estos comités están siendo implicados indirectamente como asesores de las direcciones y las gerencias antes de la firma, que el nuevo decreto permite que sea previa a la aprobación del CEIM único y de la AEMPS. Es decir, a veces los antiguos CEIC son consultados antes de disponer de un dictamen independiente y sin que cuenten con la información mínima necesaria para asesorar correctamente. Tampoco tienen, en esta nueva función, potestad para pedir aclaraciones o hacer enmiendas, dado que este es un circuito aparecido por generación espontánea, con una clara oposición manifiesta por parte de la Administración estatal a que se dé esta intervención de los comités locales. Resulta un reto ético y jurídico determinar si, con el nuevo modelo, los antiguos CEIC (en breve CEI o CEIM) conservan alguna responsabilidad de oficio sobre los estudios realizados en los centros que tenían adscritos en el modelo previo, aunque no hayan sido llamados ni por promotores ni por la AEMPS en la evaluación de estos estudios.

En la práctica, las reuniones quincenales que propone el memorando de colaboración, así como las necesidades de trabajo en red a demanda, pueden no ser compatibles con el modelo actual de dedicación de los miembros de los CEI, basado en el compromiso y el voluntarismo. Resulta obligada una mirada pragmática para considerar si son compatibles sus procedimientos normalizados de trabajo previos con las nuevas exigencias, es decir, se tiene que revisar cómo se organizan los comités para evaluar, pero también se tiene que reflexionar, con responsabilidad, sobre el impacto de los nuevos procedimientos sobre su misión. ¿Cuentan con recursos humanos y materiales para responder a los nuevos requerimientos? ¿Qué capacidad de renovación y reorganización tienen? ¿Disponen de procedimientos de trabajo definidos y transparentes? ¿Quién controla a los controladores? ¿Es suficiente el tiempo de dedicación?

Podría reaparecer el viejo debate sobre la conveniencia o no de la profesionalización de los miembros en torno al CEI. Seguramente esta no sería una buena solución porque alejaría a los miembros de la realidad del entorno que les pide opinión. Vivir la profesión como persona en ejercicio da una visión más cercana y actualizada de la realidad pero, por otra parte, si se mantiene una situación de dedicación altruista, pero a cambio sin obligaciones, el CEIM puede perder calidad. El Real decreto habla de reconocer esta actividad en la carrera profesional, pero no concreta cómo. Sí habla ya de una secretaría técnica profesional para apoyar adecuadamente al CEIM. Pero, para responder a las nuevas exigencias, el verdadero debate no tendría que ser la remuneración, sino la posibilidad real de dedicación y el compromiso de los miembros. La nueva agenda de evaluación encorsetada y exigente con los plazos comporta requisitos administrativos y de funcionamiento adicionales para los comités. Si la aprobación se convierte en un mero procedimiento burocrático o técnico, la actividad de los comités sería un mero trámite. Así pues, los CEIM tienen la responsabilidad de procurar un lugar preeminente a la bioética en un proceso de evaluación por desdorado complejo y, no lo obviemos, con dimensiones técnicas y administrativas ineludibles.

Al fin y al cabo, la intensa transformación promovida en el papel de los comités sugiere que se ha asumido que su funcionamiento ha sido un factor clave en la huida relativa de los ensayos de la Unión Europea (repetimos, no es, hoy por hoy, el caso de España). Se tiene que valorar si este es un diagnóstico acertado o, cuando menos, completo de la competitividad de la Unión Europea en este campo. Posiblemente el menor coste de la investigación en otros países, en especial con respecto a las compensaciones a los voluntarios, investigadores e instituciones, ha sido tanto o más determinante. Además, lo que se interpreta como virtud, la flexibilidad evaluadora o normativa, puede ser mucho más que flexibilidad en algunos casos. No podemos descartar que esta competitividad de algunos Estados esconda, cuando menos en algunos casos, debilidades éticas inasumibles o, cuando menos, una cierta permisividad en la evaluación crítica de los protocolos de los ensayos clínicos. El contagio de la opinión favorable es fácil y, aunque puede parecer muy práctico para algunos, tenemos que recordar, por prudencia, a Frances Oldham Kelsey, que impidió la aprobación de la talidomida en los Estados Unidos y evitó así que allí se dieran casos de focomelia.

4. Los principios éticos en el contexto actual

4.1. Protección de las personas sujetos de investigación

Toda investigación puede provocar daños o molestias a los participantes y, a menudo, los beneficios que produzca no serán experimentados por estos participantes, sino por la sociedad considerada global y generalmente proyectada en un futuro más o menos lejano en el tiempo. Ello obliga a un esmerado equilibrio beneficio-riesgo favorable no solo antes de poner en marcha cualquier proyecto de investigación, sino durante todo su desarrollo. Esta es una de las principales responsabilidades de los CEI y, más allá, de los propios investigadores que diseñan el proyecto de investigación.¹⁶

Uso de placebo

Tanto el Reglamento como los reales decretos, el previo (2004) y el actual (2015), son muy concisos con respecto al placebo y su significado en el grupo control. Su mención está ausente entre la información que el sujeto tiene que comprender antes de otorgar su consentimiento, aunque se debe recordar que las normas de buenas prácticas clínicas de la Unión Europea exigen informar a los sujetos de investigación de la posibilidad de no recibir tratamiento activo si este es el caso. Pero, al fin y al cabo, juzgar la aceptabilidad del uso de placebo en un ensayo queda como responsabilidad directa del CEIM. Por otra parte, las agencias reguladoras suelen pedir la comparación de cualquier nuevo fármaco con placebo para su aprobación.

No cabe duda de que el uso del placebo en patologías en las que hay tratamiento de efectividad probada es un tema controvertido. La propia Declaración de Helsinki en sus diversas ediciones ha ido cambiando de criterio. La primera mención se introdujo con las enmiendas de 1996 y decía: “En cualquier estudio médico, cada paciente –incluidos aquellos del grupo control si lo hubiera– se tiene que asegurar de que reciben la mejor técnica diagnóstica o terapéutica. Eso no excluye la utilización de un placebo inerte cuando no hay un método diagnóstico o terapéutico probado”. Pero las versiones posteriores han ido reduciendo las restricciones hasta que en la versión de Fortaleza, en 2013, dice: “33. Los posibles beneficios, riesgos, costes y eficacia de toda intervención nueva tienen que ser evaluados mediante su comparación con las mejores intervenciones probadas, excepto en las circunstancias siguientes:

- Cuando no existe una intervención probada, el uso de placebo, o ninguna intervención, es aceptable; o

- Cuando, por razones metodológicas científicamente sólidas y convincentes, sea necesario para determinar la eficacia y seguridad de una intervención el uso de cualquier intervención menos eficaz que la mejor probada, el uso de un placebo o ninguna intervención.

Los pacientes que reciben cualquier intervención menos eficaz que la mejor probada, el placebo o ninguna intervención, no correrán riesgos adicionales de daños graves o irreversibles como consecuencia de no recibir la mejor intervención probada. Se debe tener mucho cuidado para evitar abusar de esta opción”.

Tal como vemos, el criterio queda quizás demasiado abierto. En medio de los casos claros, hay un amplio abanico de patologías (por ejemplo, enfermedades crónicas o recurrentes con tratamientos disponibles con modestos cambios de historia natural a medio-largo plazo) donde la inadecuación del placebo (o supresión del tratamiento que hasta entonces se tomaba) puede ser objeto de debate.

De nuevo la guía para miembros de CEI del Consejo de Europa¹⁷ es una buena herramienta para estas decisiones. En ella se dice: “El placebo únicamente puede ser utilizado como método de control bajo estrictas condiciones, es decir, en ausencia de métodos de eficacia probada o cuando la retirada o aplazamiento de estos métodos no supone un riesgo o una carga inaceptable. Por lo tanto, el CEI tiene que prestar particular atención a los riesgos y cargas previsibles. Ningún otro motivo será éticamente aceptable”. Los argumentos aducidos en determinados círculos a favor del uso de placebo en los ensayos basados en su menor coste y en la necesidad de incluir a menos pacientes para demostrar el efecto tienen que considerarse solo como un argumento, no como el argumento. Es decir, estos beneficios potenciales por sí solos no pueden justificar nunca el uso de placebo si la privación del tratamiento estándar supone a los participantes riesgos o molestias más que mínimos. De lo contrario, parecería que se prima la ciencia sobre el bienestar de los sujetos participantes. Es decir, a los aspectos de seguridad relacionados con el nuevo medicamento, se añaden los aspectos de seguridad relacionados con los daños potenciales al grupo control por no recibir el tratamiento de efectividad probada, si este existe.

Estipulaciones posensayo

El acceso a un tratamiento experimental que ha demostrado su eficacia y seguridad con un ensayo una vez finalizado este (incluyendo las personas del grupo control) es una de las recomendaciones de la Declaración de Helsinki (artículo 34) menos respetadas en la práctica, por ejemplo, en los ensayos esenciales que determinan la autorización de comercialización de un nuevo fármaco. Los CEIM deben velar por este derecho, recogido claramente tanto en la normativa previa como en la actual. Es

necesario prever y planificar con el paciente, con antelación, incluyéndolo en el proceso de consentimiento, cuáles van a ser las oportunidades que cabe considerar para garantizar su tratamiento futuro una vez este deje el proyecto de investigación, debatiendo entre participante, médico responsable e investigadores cuál es la salida óptima para lograr la continuidad del nuevo tratamiento de su enfermedad, siempre que eso sea posible y el paciente lo desee.

Idoneidad de investigadores e instalaciones. Seguimiento de los estudios

Esta evaluación es una responsabilidad básica de los comités, esencial para garantizar la protección de los participantes y el buen curso del proyecto. Sin buenos investigadores e instalaciones adecuadas, el proyecto pierde sentido, genera riesgos, produce menos conocimiento y malbarata recursos. Uno de los retos que plantea la nueva normativa es precisamente cómo validar la calidad y las aptitudes de los investigadores y la suficiencia de las instalaciones desde un CEIM de referencia que no tiene por qué estar situado necesariamente en proximidad.

Más allá, todas las precauciones y el rigor durante la evaluación previa pierden sentido si no se hace un correcto seguimiento de los estudios, responsabilidad también de los comités. Este seguimiento es una herramienta para mantener intacto el espíritu científico y el respeto a los principios bioéticos por parte de todo el equipo investigador hasta el final, sin que decaiga el rigor en estos aspectos. La supervisión y la auditoría son muy importantes para que lo que parece correcto sobre el papel lo sea también en la práctica. Pero el nuevo Real decreto no pone énfasis en el procedimiento de seguimiento de los proyectos. Ya era difícil con el modelo previo que un CEIC pudiera tener constancia de que las cosas se estaban haciendo bien en el desarrollo de los ensayos que supervisaba. La mayoría de ellos considera esta función, el seguimiento, como una de sus asignaturas pendientes, cuando menos de manera parcial. Manifiestan en muchos casos no haber podido desarrollar esta tarea con el rigor y la intensidad que seguramente querrían, con probabilidad por las exigencias logísticas precisas para hacerlo correctamente considerando los recursos materiales y humanos disponibles, con el consiguiente riesgo para la observación efectiva de los principios éticos y científicos en la práctica.

Hasta ahora se había paliado un poco esta limitación gracias a la proximidad física entre investigadores y comités, que en muchos casos trabajaban en el mismo centro o en centros muy próximos. Pero ahora el CEIM evaluador puede estar perfectamente muy lejos del centro donde se está llevando a cabo el ensayo. Y ya hemos comentado que los comités físicamente próximos a los centros de investigación, si no coincide que son de referencia, ciertamente van a perder capacidad de control y supervisión sobre aquellos proyectos en ejecución en los centros que estaban adscritos al mismo con el anterior modelo.

Es decir, la nueva regulación no solo no ayuda, sino que dificulta claramente encontrar soluciones a estas deficiencias en el seguimiento. El precio de desvincular un CEIM único y los investigadores puede ser una gran distancia entre la sala de reuniones del comité y la vida real en investigación, lo que dificulta mucho la evaluación de aspectos locales (idoneidad de centro, instalaciones e investigadores), pero especialmente el seguimiento esmerado de los estudios. Con el nuevo modelo, quien evalúa la capacidad del centro y los investigadores para participar, al fin y al cabo, es de nuevo el promotor, que es parte implicada, aunque el centro siempre tiene opción de no dar su conformidad, imprescindible para que el CEIM pueda elaborar su dictamen o, simplemente, puede no firmar el contrato. Si el modelo vigente se mantiene sin matices, un mínimo ético sería establecer fórmulas y aspectos logísticos que permitan a los CEIM tener conocimiento puntual sobre el progreso del estudio para seguirlo, pero asumiendo un hándicap prácticamente imposible de neutralizar del todo, la distancia.

El respeto a las personas

Ya desde el Código de Nuremberg, el respeto hacia las personas que participan en investigación es uno de los principios fundacionales de la reflexión ética en investigación. Aunque se relaciona íntimamente con todos los principios de la bioética, cuando se habla de respeto se hace referencia fundamentalmente al principio de autonomía y, más en concreto, al consentimiento informado previo de los participantes y a la protección de su intimidad y de la confidencialidad de sus datos. Pedir permiso para participar en investigación a una persona correctamente informada es el primer paso para evitar su instrumentalización. Si no se respeta la libertad de la persona en esta decisión y su derecho a ser adecuadamente informado para tomarla (consentimiento informado), ninguna medida de protección ni ningún beneficio social esperado pueden justificar la realización del estudio. Estos aspectos quedan incluidos en la parte II del dossier del ensayo, es decir, su evaluación recae únicamente en el CEIM.

Consentimiento informado

Salvo excepciones muy justificadas, es necesario el consentimiento del paciente para participar en el proyecto antes de empezar algún tipo de investigación o intervención condicionada por esta y antes de que algún tipo de información personal sea difundida. En caso de menores no maduros para esta decisión o adultos con limitación de competencia, serán sus representantes legales quienes autorizarán, siempre haciendo participar lo máximo posible a la persona en función de sus capacidades y adaptando la información a su capacidad de comprensión. Aunque, como decimos, en cualquier menor de edad será preciso el consentimiento de los padres, en menores maduros para la decisión y, en todo caso, si tienen 12 años o más, será imprescindible también su consentimiento. Entre la información pertinente

para que el participante pueda dar su visto bueno tenemos el objetivo del proyecto, la metodología utilizada, el tratamiento que puede serle administrado (el experimental y el comparador). También hay que informar sobre los beneficios esperados para él o la sociedad, las incomodidades y riesgos derivados del estudio (número de visitas, pruebas complementarias a las que se va a someter, etcétera), posibles acontecimientos adversos, tratamientos alternativos disponibles. A la persona le debe quedar muy claro el carácter voluntario de su participación, así como la posibilidad de retirarse del estudio en cualquier momento, sin que por este motivo se altere la relación médico-paciente ni se produzca perjuicio en su tratamiento. Se le tienen que indicar las personas que tendrán acceso a sus datos y su derecho a la confidencialidad e informarle puntualmente en caso de que estas personas o entidades cambien o se amplíe el alcance de la distribución de datos. También se le tienen que clarificar las compensaciones (si las hubiera) y el tratamiento en caso de daño o lesión por su participación. Hay que informar de quién es el investigador responsable del estudio y, también, cómo puede contactar con él en caso de duda o necesidad. Como novedad, el nuevo Real decreto establece que el potencial participante, especialmente en el caso de población vulnerable, reciba información sobre una entidad que pueda proporcionar, si es necesario, datos adicionales sobre otros ensayos en curso o sobre las guías de práctica clínica habitual en su patología.

A pesar de que se sigue haciendo referencia a tres elementos importantes para evaluar su validez (voluntariedad, información y capacidad), se introducen algunas modificaciones en las consideraciones sobre el consentimiento informado (CI):

- a) Se introduce la posibilidad de obtener el **consentimiento por medios simplificados** en ensayos clínicos en conglomerados realizados solo en el Estado español y en ensayos clínicos de bajo nivel de intervención (en ambos casos si los medicamentos se utilizan según las condiciones de autorización).
- b) Se especifica que hay que dar al participante el **tiempo necesario** y que, en la entrevista, el investigador debe cerciorarse de la comprensión de la información recibida. Se hace mención, en ese sentido, de la necesidad de respetar criterios de **diseño para todos** a la hora de facilitar la participación en la decisión de personas con limitaciones de competencia, con independencia de si precisan o no de un representante para consentir. Se especifica también la necesidad de **que no haya una influencia indebida** en el proceso de solicitud del consentimiento informado.

Algunas de las aportaciones de la nueva norma que podrían representar una mejora serían las siguientes:

- El nuevo Real decreto **no pone un énfasis especial en el contenido y la forma del documento de información al paciente** y se centra principalmente en la información que se debe dar al paciente, especificando que hay que tener en cuenta las necesidades individuales de información de los

mismos. Además, y en la misma línea, el nuevo texto no es intervencionista sobre cuál es la información relevante o pertinente que tiene que constar en los documentos de apoyo para la toma de decisión del posible participante, aunque se remite al Reglamento europeo y a la Ley 41/2002 de autonomía del paciente en temas de consentimiento, y debemos recordar de nuevo que esta información está claramente definida en la *Guía de buenas prácticas clínicas* de la Agencia Europea del Medicamento, que son de obligado cumplimiento. Este aspecto, que se podría considerar limitante por una parte, podría favorecer que el proceso de consentimiento informado se convierta en un acto más individualizado y comunicativo en el cual las necesidades o inquietudes reales del posible participante sean identificadas y resueltas por parte del investigador. El texto pone más énfasis en el proceso de información y solicitud que en los documentos escritos o el requisito de la firma del participante. Se podría considerar también que el nuevo Real decreto representa una oportunidad para reducir la burocratización del consentimiento informado en investigación, al revisar la **idoneidad de las hojas de información** para los pacientes que se utilizan en los ensayos clínicos (los datos disponibles indican que son, en general, poco comprensibles). Se tendría que trabajar modelos o guías para elaborar estas hojas con el horizonte de mejorar la comprensión de los pacientes sobre lo que representa participar en un ensayo clínico. No obstante, ante todo, se tendría que poner el acento en mejorar el proceso comunicativo para prestar consentimiento y encontrar un punto de encuentro entre las exigencias legales y lo que **pacientes e investigadores consideran importante**, tanto con respecto al proceso del consentimiento informado en sí como al contenido de la información escrita. Los datos sobre la práctica del consentimiento informado en el contexto de los ensayos clínicos en nuestro entorno sugieren **deficiencias y limitaciones en su procedimiento y resultados**, lo que apunta a la conveniencia de hacer un seguimiento del proceso de solicitud del consentimiento informado. A pesar de que se considera un aspecto local, en la práctica su evaluación queda circunscrita a un único CEIM de referencia para todo el territorio estatal. Asumiendo (no todo el mundo estaría de acuerdo) que pudiera bastar para conseguir un formato y un procedimiento de consentimiento adaptado a la realidad cultural de cualquier ciudadano español, es más dudoso que se pueda evaluar y seguir el procedimiento comunicativo efectivo para obtenerlo desde único CEIM (lejano físicamente en muchos casos). Además, la adecuación a la realidad cultural de los participantes comportaría que esta documentación estuviera accesible en las diferentes lenguas de los diferentes territorios, en contra de la tendencia actual, a pesar de las repetidas recomendaciones, a una uniformidad lingüística de los materiales, a veces paliada con traducciones muy mejorables. Sin garantizar una adaptación lingüística y cultural adecuada no podemos garantizar dos de los aspectos primordiales del consentimiento: voluntariedad e información adecuada.

- Se aporta una **mayor cobertura legal para la realización de ensayos clínicos sin el consentimiento previo del paciente/representante legal en situaciones de emergencia médica** donde no hay un tratamiento eficaz y el ensayo clínico propuesto cumple unas determinadas condiciones relacionadas con la necesidad médica del paciente o la valoración de la relación beneficio/riesgo con respecto a la práctica clínica habitual. Esta cobertura, aunque ya se contemplaba previamente en la legislación, podría facilitar la realización más amplia y cooperativa de investigación en situaciones clínicas de emergencia, que también tienen que poder beneficiarse del avance de la investigación en su campo. Es importante, desde el punto de vista ético, y aunque se haya incluido en el ensayo, no pasar por alto buscar el consentimiento del paciente tan pronto como pueda participar en las decisiones, si se da esa oportunidad.
- Se regula **de manera más clara la gestión de las muestras biológicas**, cada vez más solicitadas en el contexto de los ensayos clínicos y de la investigación clínica en general. Su inclusión específica y clara en la legislación de ensayos clínicos forzará a los promotores e investigadores a plantear y definir mejor la trazabilidad de las muestras biológicas, tanto en el protocolo como en los acuerdos de transferencia de material biológico, así como en las hojas de información al paciente. Será necesario definir e informar sobre el destino de las muestras una vez finalizado el ensayo clínico, por ejemplo, si se prevé o no su almacenaje posterior y, en caso afirmativo, en qué forma, en un biobanco o una colección.

Por el contrario, hay otros aspectos en los que no se aporta una mejora clara:

- La nueva legislación sigue sin hacer ninguna referencia a la figura de una **persona independiente del equipo investigador que informe y solicite el consentimiento** al posible participante en un ensayo clínico. Por lo tanto, no se introduce ninguna medida para reducir las dificultades que supone que el médico responsable de la asistencia del paciente sea la misma persona que solicita su aceptación para participar en un ensayo. El doble papel del médico/investigador sigue siendo una posible limitación para garantizar, en mayor medida, un proceso de obtención del consentimiento más válido (más libre, mejor informado y sin sugerencias indebidas). El deseo de no desagradar a la persona que cuida de él puede forzar la aceptación del enfermo de un estudio que le propone su médico. También puede generar otros problemas éticos en investigación, como el llamado *equivoco terapéutico* del que vamos a hablar a continuación.

El equívoco terapéutico

Tal como acabamos de señalar, entre los enfermos, una motivación importante para participar en investigación es creer que podrán sacar un beneficio terapéutico personal. Esto constituye lo que se denomina *equívoco terapéutico*. Los participantes tendrían que comprender que no se puede garantizar en un ensayo clínico ningún beneficio para su salud individual o, cuando menos, que este beneficio es incierto. Constituye una interpretación errónea por parte de un participante en la investigación que esta, como podría ser con otros tratamientos de efectividad conocida, puede aportarle un beneficio cuando, siendo propiamente investigación, se lleva a cabo para obtener un conocimiento que, si tiene éxito, pueda ser generalizable y beneficie a otros (parecidos a él). Fácilmente surge esta confusión cuando el profesional que atiende al paciente y el investigador son la misma persona y la asistencia y la investigación se producen bajo el mismo techo: “Mi médico no me haría eso de darme placebo”.

Este equívoco es un tema especialmente sensible en los ensayos clínicos en fase I (para explorar la farmacocinética y farmacodinámica de medicamentos no probados antes en humanos) en enfermedades muy graves (el paradigma son las oncológicas), que no pueden ser realizados en voluntarios sanos por la elevada toxicidad de los fármacos experimentales. En estos casos, los ensayos tempranos en humanos se llevan a cabo en enfermos, muchas veces en casos de mala respuesta a fármacos mucho más evaluados. La vulnerabilidad del sujeto y las escasas opciones de las que dispone hacen mucho más probable el equívoco terapéutico, y esto puede llevar a cuestionar la voluntariedad de su consentimiento, así como la comprensión correcta de la información, si no se averigua hasta qué grado la confusión entre tratamiento (ordinario) e investigación (experimental) está presente. Se debe informar de manera razonada y no sesgada de la relación riesgo-beneficio de su participación, en función de su estado actual y de sus propias expectativas. Además, la información sobre las diferentes opciones asistenciales (realistas y razonables) alternativas a la investigación para tratar su enfermedad tendría que ser completa.

Influencia indebida

El Real decreto hace mención (artículo 3, capítulo II) de que, sobre los sujetos que satisfacen los criterios de inclusión, no se puede ejercer una influencia indebida, incluida la de carácter económico, para que participen en el estudio. La compensación a los individuos participantes en investigación biomédica no es infrecuente, pero no deja de ser un tema controvertido. Se argumenta que se compensa por el tiempo, el esfuerzo y las molestias que la participación comporta, pero parece claro que lo que realmente se pide a esas personas es que (voluntariamente) asuman riesgos para su salud o incomodidades que pueden redundar en un beneficio social. Pero otros consideran que esta

compensación puede actuar como un incentivo indebido que desvirtúe la validez del consentimiento. Algunos tan solo lo consideran justo y apropiado si se trata de individuos sanos. En la práctica, en ensayos en los que los participantes (enfermos) pueden obtener un beneficio potencial directo, el promotor puede reintegrar como máximo al sujeto, o a su representante, los gastos extraordinarios y pérdidas de productividad debidos a la participación, siempre con el visto bueno del comité de ética correspondiente, que velará precisamente para que esta compensación no se convierta en un incentivo indebido para la decisión de participar. Sea como sea, hay muy poco consenso (ni orientaciones ni recomendaciones) sobre cuánto y cómo se tiene que compensar a estas personas y si las consideraciones tienen que ser las mismas en cualquier contexto, por lo que resulta muy controvertida, por ejemplo, la remuneración a los padres en caso de investigación pediátrica.

Esta compensación tiene que estar establecida ya desde el principio y no ligada al hecho de completar el estudio. El individuo tiene que ser libre de retirarse cuando así lo crea y la norma dispone que la compensación tiene que ser prorrateada en el tiempo de participación y en los procedimientos realizados. Mucho más explícita en esta cuestión es la guía para los miembros de un CEI del Consejo de Europa¹⁷: “El CEI tendrá que asegurarse de que cualquier pago o compensación a los participantes es apropiado para la carga y las molestias originadas por la investigación, pero sin llegar a aquel punto que pudiera suponer un incentivo para asumir un riesgo que el participante no aceptaría en otras condiciones. El reembolso por gastos o cualquier pérdida económica concreta por la participación no será considerado una influencia indebida mientras no represente una proporción sustancial de los ingresos o la única fuente de ingresos para los participantes en el estudio”. Aunque el Real decreto habla de proporcionalidad entre porcentaje de participación y compensación, también queda establecido en los artículos 9 y 10 del nuevo Real decreto que, cuando un investigador retira a un participante de un estudio por motivos de salud (retirada no voluntaria), la persona tendría que ser compensada como si la participación hubiera sido completa y, si la alteración de la salud se debe a la investigación, este daño también tiene que ser indemnizado, con independencia de la compensación o contraprestación pactada por su participación.

4.3. Justicia e investigación

El principio de justicia clásicamente ha quedado relegado a un segundo plano en las deliberaciones de los CEI, mucho más centrados en los principios de autonomía (respeto a las personas, expresado a través del proceso de consentimiento voluntario, libre e informado), beneficencia y no maleficencia. No obstante, en cuanto a la justicia, que necesariamente tiene más implicaciones sociales que individuales, su interpretación se percibe más compleja, y no infrecuentemente como algo ajeno a la biomedicina.

Justicia supone ofrecer a cada persona lo que es necesario, basándose en diferentes criterios que sustentan las diferentes teorías de la justicia. Así pues, es un tanto abstracto sin duda, pues no hay una simple definición y los criterios utilizados pueden estar condicionados por cosmovisiones, ideologías o huellas culturales. En el ámbito de la investigación, el principio de justicia supone asegurar que esta, dado que se dirige a preservar o conseguir un bien social, merece el apoyo (directo o indirecto) de la sociedad. Pero implica también velar por evitar discriminaciones (que no se excluyen del foco de la investigación grupos humanos o problemas de salud arbitrariamente) o explotaciones (que los que voluntariamente participan, en potencial beneficio de otros, cargando con las incomodidades y riesgos de la investigación, también se podrán beneficiar, si no ellos mismos, otras personas con la misma condición en el futuro). Por ejemplo, sería inaceptable, por injusto, utilizar solo a los sujetos desfavorecidos para probar un nuevo fármaco o una nueva técnica, al que, si se mostrara beneficioso, no pudieran acceder.

Justificación de la investigación

Resulta esencial para autorizar un proyecto que su misma motivación, la pregunta de investigación que se quiere resolver, tenga un interés social demostrado, es decir, que responda a una necesidad importante de la comunidad y que resulte oportuna. Si no es el caso, no se justificaría ni ningún riesgo, ni ningún esfuerzo, ni ninguna molestia ni ningún gasto. También nos tenemos que asegurar que esta cuestión no se pueda resolver por medios alternativos que no impliquen experimentación en humanos. Podríamos hablar, por analogía con la medicina asistencial, que se tiene que evitar la futilidad en la investigación. Se introduciría así una nota de realismo que permitiría valorar la idoneidad de los proyectos en general y, ya dentro del protocolo, la verdadera indicación de determinados procedimientos en función de su riesgo o molestias asociadas, así como del valor real que aportarían al conocimiento por generar. El principio de proporcionalidad es muy relevante en este tipo de juicios.

Pero la investigación biomédica se ha convertido en una actividad social compleja con muchos intereses en juego y no todos se alinean siempre con la búsqueda del beneficio social global. Por una parte, es una actividad humana movida por la compasión por el sufrimiento humano, que se alivia con mejores tratamientos para las enfermedades. Pero la investigación también se mueve por la curiosidad tan inherente a nuestra especie, sin olvidar, no obstante, factores de prestigio y promoción personal. De acuerdo con el modelo socioeconómico imperante, la investigación es también una actividad industrial y comercial que busca nuevos mercados, más ganancias y mayores retornos para los accionistas. Si la financiación de la investigación biomédica acaba cada vez más en manos de la industria farmacéutica y

los inversores en biotecnología, no deberían sorprender las preguntas de investigación que se formulan y las soluciones que se obtienen.¹⁸ Precisamente, uno de los objetivos declarados en la nueva normativa vigente en ensayos clínicos es favorecer la investigación sin ánimo comercial o de bajo nivel de intervención, más próxima a la práctica asistencial, al reducir trabas burocráticas o requisitos de seguro.

Estímulo potencial a la investigación independiente o no comercial

Una de las principales aportaciones positivas del nuevo Real decreto es que este tipo de estudios puede recibir un estímulo importante si se les exonera relativamente de requisitos burocráticos e, incluso, en el caso de aquellos etiquetados como de bajo nivel de intervención, de gastos específicos por seguro de los participantes. Este nuevo escenario, ya dibujado en el anterior Real decreto, pero no de forma tan explícita y directa, se tiene que ver como una oportunidad para los investigadores que quieren actuar como promotores de investigación independiente de intereses comerciales, mucho más próxima a la realidad clínica y a las necesidades de los pacientes. Muchos de estos estudios tienen un impacto muy beneficioso sobre la medicina asistencial, dado que permiten conocer datos de eficacia y seguridad en entornos y situaciones más próximos a la realidad clínica y, sobre todo, en enfermedades, terapias o grupos poblacionales tradicionalmente poco representados en los ensayos clínicos comerciales. Por lo tanto, desde el principio de justicia, tendría que ser una actividad de investigación promovida y favorecida desde la Administración. De entrada, hacerlo correctamente permitiría una mejor utilización de recursos y una reducción de burocracia fútil en diseño, ejecución y evaluación.

En este sentido, el nuevo Real decreto aporta una denominación diferencial de estos tipos de ensayos de bajo nivel de intervención, al definirlos como aquellos que cumplen las siguientes condiciones:

1. *Los medicamentos en investigación, excluidos los placebos, están autorizados.*
2. *Según el protocolo del ensayo clínico:*
 - a. *Los medicamentos en investigación se utilizan de conformidad con los términos de autorización de comercialización. [Eso quiere decir que el fármaco se utiliza en aquellas indicaciones aprobadas y que recoge la ficha técnica del fármaco], o*
 - b. *El uso de los medicamentos en investigación se basa en pruebas y está respaldado por datos científicos publicados sobre la seguridad y eficacia de dichos medicamentos en investigación en alguno de los estados miembros implicados.*
3. *Los procedimientos complementarios de diagnóstico o seguimiento comportan un riesgo o carga adicional para la seguridad de los sujetos que es mínimo comparado con el de la práctica clínica habitual en alguno de los estados miembros implicados.*

El punto 2b se refiere a que, si se quieren utilizar fármacos autorizados fuera de las indicaciones aprobadas, tiene que haber datos científicos publicados en alguno de los estados miembros de la Unión Europea que sustenten esa aplicación, es decir, tiene que haber unas razones fundamentadas y una mínima experiencia recogida en la bibliografía, citando como referencia el considerando 11 del Reglamento europeo: “datos de elevada calidad publicados en revistas científicas, protocolos de tratamiento nacionales, regionales e institucionales, informes de evaluación de tecnologías de la salud y de otras pruebas procedentes”. De todos modos, quizás no queda lo bastante argumentado porque solo se aceptan datos publicados en los países de la Unión Europea y no de otros procedentes, por ejemplo, de los Estados Unidos o Australia, justamente países que llevan tiempo vigilando atentamente el uso de medicamentos fuera de indicación. Más que la procedencia de los datos, el criterio tendría que ser el grado de evidencia y su reproductibilidad.

El nuevo Real decreto exige a este tipo de ensayos requisitos menos rigurosos, tanto administrativos como de seguro con el objetivo de favorecer su práctica, hasta ahora muy limitada por el modelo de talla única de la anterior directiva europea. Se asume que el riesgo será bajo y más previsible, ya que los tratamientos evaluados son medicamentos ya autorizados o muy bien conocidos, y con un perfil de seguridad controlado. Por lo tanto, los requerimientos en relación con efectos adversos y seguro tienen que ser diferentes a los correspondientes a un ensayo clínico con un medicamento en investigación. Si el ensayo es catalogado como de bajos niveles de intervención (tiene que estar de acuerdo el CEIM con la propuesta del promotor) no hará falta necesariamente suscribir un seguro específico, siempre que el seguro profesional de los investigadores o las instituciones que intervienen cubra los potenciales riesgos de los participantes. De todos modos, se debe recordar que los CEIC ya podían eximir a los investigadores de esa cobertura específica al amparo del antiguo Real decreto 223/2004, aunque con unos requisitos más estrictos que el actual y dejándolo a iniciativa del CEIC correspondiente. El nuevo texto no habla de riesgo, habla de intervención. Aunque relacionados, no son conceptos sinónimos. Un mismo procedimiento puede tener diferentes riesgos según cómo, quién, a quién y dónde se hace. A menudo será difícil decir que es el ensayo, en crudo, el que tiene bajo riesgo. Daríamos un gran paso si pudiéramos delimitar y evaluar mejor el riesgo *a priori*, al distinguir niveles y circunstancias para ponderarlo y, en función de ello, establecer los requisitos pertinentes en cada caso. En el memorando de colaboración se concreta más haciendo referencia al anexo 4 de las recomendaciones del grupo *ad hoc* sobre buenas prácticas clínicas en los ensayos clínicos en población pediátrica (2008),¹⁹ considerando siempre que el riesgo varía en función de las circunstancias y el contexto, y también que los riesgos se incrementan en caso de procedimientos repetitivos. Véase la tabla 1.

No or minimal risk	Minor increase over minimal risk	Greater than minor increase over minimal risk
- History taking	- Urine collection via endoluminal or suprapubic catheter	- Heart catheterisation
- Clinical examination	- Arterial puncture	- Endoscopy
- Auxological measurements	- Umbilical catheter	- Biopsy
- Tanner staging	- pH metry	- Surgery or modification of standard surgical procedure carried out as part of medical treatment
- Behavioural testing	- Nasogastric tube insertion and use	- Sedation
- Psychological testing*	- Transcutaneous oxygen or carbon dioxide tension monitoring	- Anaesthesia
- Quality of Life assessment	- Electrophysiological measurements (using stimulation)	- Systemic analgesia
- Venipuncture*	- Exercise testing (ergometry, spirometry)	- Hypoglycaemia test
- Heel prick*	- Raised volume pulmonary function testing (infants)	- Unstable isotope usage
- Finger prick*	- Peripheral venous lines	- PET scanning
- Subcutaneous injection	- Polysomnography	
- Urine collection with bag*	- Fasting (≥ 1 meal)	
- Breath condensate collection	- Spinal CSF tap	
- Collection of saliva or sputum	- Bone marrow aspiration	
- Collection of hair sample	- MRI scan	
- Collection of tissue removed from body as part of medical treatment*	- X-ray other than digitally amplified chest or limb X-ray	
- Topical analgesia*	- CT scan*	
- Stool tests	- X-ray DEXA bone density measurement	
- Bio-impedancemetry	- Use of contrast media	
- Transcutaneous oxygen saturation monitoring (pulse oxymetry)*	- Paracentesis	
- Blood pressure monitoring	- Skin punch biopsy	
- Electroencephalography	- Airways or skin hyper-reactivity challenge test	
- Electrocardiography		
- Vision or hearing testing		
- Ophthalmoscopy		
- Tympanometry		
- Lung function tests (peak flow, exhaled NO, spirometry)		
- Oral glucose tolerance test		
- Ultrasound scan		
- Digitally amplified chest or limb X-ray*		
- Stable isotope examination		

Tabla 1. Ejemplos de nivel de riesgo en ensayos clínicos en pediatría (por procedimientos únicos o muy esporádicos con estándares óptimos)¹⁹

Pero resulta clave para poder obtener estas mejoras una mayor concreción de los requisitos, especialmente con respecto al seguro, para dar seguridad a investigadores e investigados. Se tienen que estudiar las pólizas de cobertura de la actividad asistencial de los centros posicionando instituciones y aseguradoras con total transparencia, de modo que la protección y compensación por daños, a buen seguro muy poco frecuentes en este tipo de estudios pero nunca nulas, queden garantizadas sin tener que contratar un seguro específico para el ensayo. Esta cuestión, aunque está en vías de solución, está generando todavía mucha inquietud en no pocas comunidades autónomas, direcciones y comités. La confusión en este punto podría eliminar buena parte de los beneficios potenciales desde el punto de vista del respeto a las personas y desde el principio de justicia.

Se tiene que clarificar también en qué situación quedan estos ensayos cuando son multicéntricos o, cada vez más a menudo, multinacionales (muy frecuentes sobre todo en el caso de enfermedades poco prevalentes). No se puede afirmar hoy por hoy que el seguro que cubre la actividad del centro promotor cubra a cualquier paciente incluido, esté donde esté. La distinción de niveles de intervención o riesgo y las fronteras administrativas entre lo que puede ser un seguro de ensayo y uno asistencial no pueden nunca redundar en una desprotección de los participantes en cuanto a las indemnizaciones y atención ante hipotéticos daños.

Equidad en la selección de sujetos

Para respetar una distribución equilibrada de los riesgos y beneficios entre todas las personas, se tienen que examinar atentamente los criterios de inclusión y exclusión en los estudios clínicos. Los colectivos e individuos con factores de vulnerabilidad no tendrían que ser incluidos de manera indebida ni excluidos automáticamente simplemente por su minorada capacidad de velar por sus intereses o por una mayor predisposición y fragilidad ante efectos adversos. Parece claro que razones de cultura, lenguaje, religión, preferencia política, raza o etnia, orientación sexual, sexo y edad no tendrían que ser criterios de exclusión, a menos que haya razones científicas de peso que lo fundamenten. Especialmente el sexo y la edad (pequeños y mayores) han sido muy utilizados en el pasado como criterios de exclusión, lo que priva injustamente a estos colectivos de los beneficios potenciales de la investigación. Lo mismo ha pasado a menudo con personas sin capacidad de tomar decisiones, que no tendrían que ser excluidas de participar simplemente por esa razón, sobre todo si su participación es relevante para que ellos mismos (u otras personas con la misma condición en el futuro) se puedan beneficiar de sus resultados y del conocimiento generado.

Dentro de las personas vulnerables no se tienen que pasar por alto los individuos privados de libertad y muy dependientes, así como aquellos con patologías muy graves o con falta de recursos socioeconómicos, pero también los niños, las personas con trastornos mentales o personas mayores con gran fragilidad, las embarazadas o los marginados. Todas las declaraciones internacionales hacen referencia a la protección especial, tanto con respecto a su inclusión como a su exclusión, que tienen que recibir las personas vulnerables en la investigación en humanos. Esta etiqueta bienintencionada (fundamentada en la obligación de proteger) se debe entender bien para no incurrir en lo que se quiere evitar, la discriminación. No se debe olvidar que todos, de algún modo, somos en algún momento vulnerables, por diferentes razones. Sería más correcto hablar quizás de vulnerabilidades que de vulnerables.

Se puede diferenciar, en función del tipo de riesgo que implique la participación en un estudio:

- Personas con **riesgo de explotación**. Existen personas que, a pesar de poder consentir participar, lo hacen indebidamente o bien por sufrir algún déficit cognitivo, bajo nivel de estudios, falta de libertad, dependencia o presión jerárquica, por el equívoco terapéutico o por fragilidad socioeconómica, factores todos que pueden llevar a que se abuse de ellas. Está suficientemente claro en personas sin capacidad legal para consentir (niños, adultos incapacitados), inconscientes, en

situaciones de urgencia/emergencia médica o privadas de libertad. Pero hay también toda una vulnerabilidad invisible, sea por relación jerárquica, por falta de estudios o por condicionantes socioeconómicos, donde el riesgo de explotación y abuso es muy elevado. No es necesario recordar a las becarias donantes de óvulos en los estudios fraudulentos de clonación humana de un investigador surcoreano o los incentivos indebidos (monetarios o de acceso a la atención sanitaria) de personas pobres o marginadas para participar en proyectos de investigación. El hecho del cada vez mayor desplazamiento de estudios clínicos con medicamentos a países del este de Europa o países en vías de desarrollo tendría que alertar sobre esta circunstancia.

- Personas con **riesgo de daño físico o psíquico**. Son aquellas personas que, por una enfermedad particular, edad (niños y mayores), polimedicación, embarazo o lactancia, insuficiencia hepática o renal u otras comorbilidades (enfermedades crónicas diversas), tienen una mayor probabilidad de efectos adversos o de que estos sean más graves. A menudo estas personas son excluidas por razones de seguridad o para hacer más homogénea la población de estudio. Sin embargo, salvo que hubiera justificación sólida para hacerlo, protegerles de la investigación condena a los colectivos con factores de vulnerabilidad a recibir atención sanitaria siempre en una especie de ensayo no controlado continuo, dado que no se acumulan nunca pruebas científicas en ellos que permitan establecer indicaciones eficaces y seguras, cayendo en el empirismo mantenido. Además, su exclusión o infrarrepresentación no solamente puede impedir que unos resultados sean generalizables en los grupos que potencialmente más se podrían beneficiar, sino que también puede hacer que las cuestiones de seguridad solamente acaben emergiendo, lo que supone un mayor riesgo, durante la vigilancia tras la comercialización, y lo que hace que todo aquello que justifica éticamente el ensayo pierda sentido, dado que hacer pruebas en humanos se justifica solo si se obtienen garantías de eficacia y, especialmente, de seguridad cuando se utilice el fármaco en la práctica asistencial.²⁰ Estos aspectos quedan recogidos al capítulo II del Real decreto 1090/2015 y se menciona específicamente a menores, personas con la capacidad modificada, situaciones de urgencia médica, mujeres embarazadas o en periodo de lactancia.
- **Situaciones de dependencia de hecho**. El Reglamento europeo, en su artículo 35 del capítulo II, incluye la recomendación de establecer medidas de protección específicas en estas situaciones, ya sean por dependencia jerárquica o institucional (servicio militar obligatorio, personas privadas de libertad o personas residentes en centros asistenciales). No se traspasa este punto a la normativa española al no recogerse la dependencia institucional y olvidando, quizás, que la dependencia jerárquica no solamente está presente en la milicia, que ha dejado de ser obligatoria en nuestro país. Ni el Reglamento ni el Real decreto mencionan en ninguna parte a las personas o grupos con dependencia de hecho por privaciones socioeconómicas. Debemos recordar que esta realidad no

solo está presente en países en vías de desarrollo, sino en las bolsas de marginación crecientes en los países acomodados. Esta situación puede provocar tanto una exclusión injusta de la investigación como una participación que no es realmente libre, basada en obtener compensaciones económicas, sociales o de asistencia básica o sanitaria.

Transparencia

Otro aspecto relevante introducido en la nueva legislación de ensayos clínicos es la necesidad de dar la opción a los participantes de **conocer los resultados generales del estudio**, tal como establece el artículo 26 de la Declaración de Helsinki. De hecho, una de las novedades positivas es que también regula el **Registro Español de Estudios Clínicos**, que incluye una descripción de los estudios (obligatoriamente los ensayos clínicos y los observacionales posautorización con medicamentos y productos sanitarios, pero con la posibilidad de incluir también otros estudios clínicos) y de su justificación. Esta medida se suma a las diversas iniciativas previas existentes que pretenden dar información a los pacientes, investigadores y población en general sobre la investigación biomédica²¹ y aportar, en concreto, información sobre qué ensayos clínicos y estudios se llevan a cabo en una determinada patología, sobre los centros que participan y también sobre sus resultados.

No obstante, a pesar de la disponibilidad de información, los beneficios reales que pueda aportar este registro van a depender de su accesibilidad efectiva (idioma, comprensibilidad, formato, etcétera) y de su constante actualización. Se tiene que trabajar para dotar este registro de un lenguaje sencillo que facilite su comprensión por parte de las personas que no sean profesionales sanitarios. El registro tiene que ser una herramienta más en la interacción paciente/médico cuando la investigación se convierte en una posibilidad en el curso de una enfermedad. Un buen registro de estudios clínicos evitará que solo puedan escoger participar en investigación aquellos pacientes atendidos en centros muy activos en este campo. En esta línea de accesibilidad, se establece también como una responsabilidad del promotor dar de alta y actualizar los centros participantes en el estudio en el registro tan pronto como finalicen los procesos de autorización. En definitiva, se trata de que, para dar respuesta a los derechos de los pacientes a la asistencia y la investigación, se definan unos circuitos asistencial y de investigación bien delimitados, que no se difuminen, pero que se comuniquen con fluidez.

Justicia y costes de la investigación

Un aspecto también relevante desde la perspectiva de la equidad es la adecuación de los gastos que la investigación clínica comporta. Los comités tienen que valorar si los beneficios obtenidos son lo más

equilibrados posible para todos los actores: sujeto, promotor, investigadores e instituciones (sean públicas o privadas). Este aspecto requiere que las compensaciones no sean inductoras para participantes ni para investigadores, y que se efectúe una contención de los gastos innecesarios de manera equilibrada para todas las partes implicadas. Del mismo modo, los CEI tendrían que valorar también la adecuación y distribución de las compensaciones recibidas por las instituciones públicas vinculadas a la investigación. Aunque los temas económicos pueden parecer a primera vista poco relacionados con la ética, abordarlos es inevitable si se quiere preservar el verdadero interés público de la investigación.

Publicación de resultados

El nuevo Real decreto insiste en aspectos relevantes para la justicia ya recogidos en el Decreto de 2004, y así refleja el punto 36 de la Declaración de Helsinki: “Los investigadores tienen el deber de tener a disposición del público los resultados de su investigación en seres humanos y son los responsables de la integridad y exactitud de sus informes [...] publicar tanto los resultados negativos e inacabados como los positivos”. Los resultados negativos son muy útiles para evitar prácticas inseguras o fútiles en la práctica clínica cotidiana. Por lo tanto, es una obligación de justicia “avisar a la comunidad de lo que no funciona, lo que no compensa o lo que es peligroso”.

El artículo 42 del Real decreto también recuerda que la publicación en revistas científicas tendría que ser previa a su divulgación al público no sanitario, precepto repetidamente incumplido en la actualidad dadas las facilidades tecnológicas para difundir expectativas y dar publicidad a resultados incluso preliminares. Cuando se haga divulgación de resultados se tienen que hacer constar los fondos obtenidos por el autor para la realización del ensayo y la fuente de financiación. Se prohíbe la publicidad de medicamentos de uso humano en investigación.

Conflictos de intereses

Un conflicto de intereses puede ser de naturaleza muy variada (económica, científica, académica, institucional, familiar, empresarial, etcétera). La transparencia y la divulgación obligada de cualquier potencial sesgo es uno de los mecanismos para abordar los conflictos de intereses en la investigación, dado que estos podrían derivar en falta de honestidad intelectual en la propuesta (ensayo clínico, protocolo o proyecto), el desarrollo y la comunicación de los resultados. También la falta de imparcialidad en la revisión por parte de expertos de los resultados puede ser una fuente de sesgo intelectual. La adhesión de los equipos de investigación a códigos éticos de conducta y guías de buena práctica clínica puede ayudar a mantener un espíritu más crítico frente a estas prácticas.

También habría que sensibilizar a la sociedad y las autoridades reguladoras de que, cuando se haga investigación con materiales biológicos procedentes de biobancos públicos, por razones de equidad, estos en principio no tendrían que utilizarse en investigaciones para obtener beneficios de compañías privadas. Y en caso de autorizarse proyectos con beneficios, estos tendrían que revertir también en las instituciones públicas para contribuir a su actividad y sostenibilidad.

Los demás ensayos clínicos y los demás estudios de investigación

También buscando un trato equitativo para todas las personas que participan en investigación, tenemos que poner de manifiesto la asimetría de regulación legal entre los ensayos con medicamentos y el resto de ensayos clínicos, que no tienen por qué tener asociada menos complejidad ni menos riesgo. Pero el Real decreto 1090/2015 regula solo los ensayos clínicos con medicamentos y las investigaciones clínicas con productos sanitarios. Los ensayos clínicos con procedimientos quirúrgicos, por ejemplo, serían objeto de la Ley 14/2007 de investigación biomédica, que regula las investigaciones relacionadas con la salud humana que implican procedimientos invasivos. Pero, hoy por hoy, esta ley todavía no ha sido desarrollada, ya que se está pendiente de la publicación del real decreto correspondiente. Sí dispone el texto que todos estos proyectos requieren preceptivamente la autorización de un comité de ética de la investigación y el aseguramiento previo del riesgo.

En ese sentido, habría que ver si la regulación legal de cualquier ensayo clínico no tendría que relacionarse más con el riesgo o la complejidad que con la presencia o ausencia de un medicamento o producto sanitario. La definición del concepto de ensayo clínico es metodológica y no depende del tipo de intervención en el estudio. Una aproximación basándose en el riesgo y la complejidad sería mucho más lógica que una basándose en categorías de procedimiento experimental (medicamento, producto sanitario, intervención quirúrgica, entre otros).

5. Retos y recomendaciones

El nuevo marco que regula la investigación con ensayo clínico en Europa plantea una serie de riesgos y oportunidades para los CEI. Cabe recordar que estos comités son el lugar preeminente de la reflexión bioética en un proceso de evaluación complejo en el cual también convergen las dimensiones científicas, legales, técnicas y administrativas. Esto genera retos que obligan a los CEI a reinventarse, lo que hace compatible una evaluación sistemática dinámica con la imprescindible deliberación bioética. Los grupos reducidos de análisis de los protocolos pueden ser un recurso para preparar los estudios para una deliberación ética y metodológica en el comité, pero no pueden sustituirlos. De manera esquemática vamos a dar algunas recomendaciones para afrontar estos retos:

Independencia

- Reconsiderar la disposición legal que da la potestad al promotor de escoger el CEIM del territorio estatal que va a evaluar el proyecto. Aunque el anterior marco legal ya establecía esta posibilidad ahora, al haber desaparecido como requisito la evaluación conjunta de todos los comités de los centros participantes, la potestad del promotor representa una amenaza mayor a la independencia de los comités. Es cierto que el modelo anterior de proximidad a centros e investigadores podía generar sesgos, pero eran más fáciles de compensar, precisamente por la obligatoriedad de la evaluación por parte de todos los comités correspondientes a todos los centros participantes.
- Repensar la financiación de los CEI para no hacerlos dependientes económicamente de la cantidad de ensayos clínicos que evalúan y evitar posibles conflictos de intereses y sesgos. La falta de ingresos a la hora de mantener la estructura de un CEIM no es un escenario favorable para una evaluación rigurosa y libre, tanto de los ensayos clínicos como del resto de proyectos.
- Afrontar la relación con la AEMPS con un espíritu de colaboración, pero no de dependencia funcional. Es necesario aprovechar las oportunidades y las sinergias para mejorar los procedimientos de evaluación, pero sin desvirtuar la misión fundamental de los comités y su imprescindible independencia.

Calidad

- Se deben diseñar indicadores cuantitativos y cualitativos de evaluación ética para poder valorar la tarea que llevan a cabo los comités y su calidad de manera transparente.
- Los CEIM tendrán que hacer un esfuerzo para optimizar las secretarías técnicas encargadas de establecer prerrevisiones técnicas, documentales, procedimentales y de los aspectos administrativos y normativos de los proyectos. De este modo, se garantizará la correcta presentación de todos los elementos indispensables para la evaluación, para que las reuniones presenciales puedan dedicarse a la verdadera deliberación bioética, social y metodológica. Se tiene que huir de reuniones llenas de correcciones de errores formales o de procedimientos repetitivos. El memorando de colaboración y los procedimientos normalizados de trabajo de los comités tienen que facilitar la organización de la parte más procedimental y burocrática de la evaluación, optimizando el rendimiento de las tareas logísticas, administrativas o burocráticas para reducir al mínimo la necesidad de aclaraciones y enmiendas para cuestiones normativas o formales.
- Es muy recomendable que los CEIM elaboren protocolos de evaluación de aspectos éticos y pautas de verificación en la evaluación de los proyectos, que ayuden a clarificar problemas, disminuyan la variabilidad no justificable y simplifiquen los procedimientos. Los comités tienen que velar tanto por la protección y promoción de los derechos fundamentales de las personas como para que la investigación sea de calidad y revierta en el aumento del conocimiento y en la mejora de las condiciones de salud y bienestar de los ciudadanos. No se debe olvidar que estas pautas de verificación pueden ordenar la reflexión, pero no son la reflexión.
- Es importante mejorar la formación, capacitación y acceso a la información de los miembros de los comités, especialmente en aspectos éticos y metodológicos. Eso ayuda a hacer frente a la diversidad y complejidad creciente de los proyectos de investigación que comporta la revolución tecnológica, científica y comunicativa actual.
- Se tiene que garantizar que los miembros del CEIM dispongan de tiempo suficiente para la revisión de la documentación de los proyectos y para asistir a las reuniones, y así poder desarrollar de una manera adecuada sus tareas asignadas.

Protección de las personas

- Todos los actores que intervienen en la investigación (promotores, investigadores, gestores, comités, etcétera) tienen que garantizar un cuidadoso equilibrio beneficio-riesgo favorable, tanto antes de poner en marcha cualquier proyecto de investigación como durante todo su desarrollo. Se deben evitar los riesgos o molestias no justificados o desproporcionados con el objetivo del proyecto.
- Se tiene que garantizar que todos los participantes tengan acceso a las intervenciones que han mostrado eficacia cuando finalicen los ensayos clínicos, si no muestran contraindicaciones, aunque la autorización de uso esté pendiente.
- Se tendrían que establecer mecanismos, rigurosos, que garanticen la evaluación de la idoneidad de las instalaciones y los investigadores, que propone el promotor, especialmente ahora que puede ser que no estén cerca del CEIM.
- Hay que contar con los CEIM locales para el seguimiento esmerado de los proyectos. Un solo comité, de ámbito estatal, puede tener dificultades para realizar un seguimiento continuo, directo y actualizado de todos los ensayos con medicamentos que se hacen, con el riesgo que ello supone para el respeto a la dignidad y seguridad de los participantes.
- En el actual marco legal, la responsabilidad de aceptar que se use placebo en un ensayo clínico es del CEIM basándose en la interpretación que hace de las declaraciones internacionales. Esta responsabilidad es un tema muy sensible en las evaluaciones. Se tiene que considerar en el equilibrio beneficio-riesgo y los perjuicios que se pueden ocasionar a los participantes que no van a acceder al tratamiento estándar durante el tiempo que dure el ensayo clínico en aquellas enfermedades donde hay tratamiento de eficacia probada.

Respeto

- En Cataluña, los comités tienen que velar para que se respeten los derechos de las personas que participan en un proyecto de investigación. La Carta de derechos y deberes de la ciudadanía en relación con la salud y la atención sanitaria recuerda que el respeto a estos derechos se antepone a los supuestos beneficios de la ciencia y la industria.

- Más allá del texto remitido con el protocolo, se tienen que evaluar los procedimientos comunicativos del consentimiento informado. Con el actual modelo, que aleja al CEIM responsable de los participantes y los investigadores, va a ser todavía más complicado mejorar las deficiencias que se presentan en la situación actual, aunque con las tecnologías de la información se desarrollen procedimientos en línea.
- Se tiene que seguir insistiendo e innovando para mejorar las hojas informativas, así como su adaptación cultural y de lenguaje, para alcanzar una comunicación eficaz con los potenciales participantes, de modo que la información suministrada encuentre el equilibrio entre los preceptos legales y lo que los investigadores y los ciudadanos consideran relevante.
- Con el fin de detectar, denunciar y prevenir el equívoco terapéutico que resta validez a la libertad del consentimiento, es necesario que se definan unos circuitos asistencial y de investigación bien delimitados, que no se difuminen, pero que se comuniquen con fluidez, para garantizar de forma justa tanto el derecho a participar como a no participar en investigación y el derecho a la mejor asistencia clínica. El doble rol de no pocos profesionales como clínicos e investigadores a la vez sobre la misma persona puede convertirse en un factor de confusión en este aspecto.

Justicia

- Considerar como misión primordial de los comités el velar por los derechos e intereses de los participantes y, a la vez, por los de toda la sociedad, dando mayor protagonismo a cuestiones relacionadas con la justicia en las deliberaciones.
- Evitar la discriminación. Se debe velar para que nadie sea excluido de la posibilidad de participar en la investigación si no es por criterios de exclusión bien justificados y definidos específicamente en el proyecto. Eso quiere decir incluir a menores, mujeres embarazadas o en edad reproductiva, personas mayores o personas con modificaciones de capacidad, siempre con las debidas garantías de protección.
- Se tiene que vigilar la participación en la investigación de personas coaccionadas, ya sea por dependencias manifiestas o dependencias de hecho que cuestionen la validez del consentimiento: personas institucionalizadas, con dificultades socioeconómicas, de tipo cultural o jerárquico.

- La transparencia resulta esencial para la justicia. El acceso y el correcto funcionamiento del Registro Español de Estudios Clínicos con un lenguaje comprensible para la población y para los profesionales asistenciales, así como con una actualización constante, va a mejorar las oportunidades de todas las personas a la hora de participar en proyectos de investigación, con independencia del centro donde sean atendidos.
- Una limitación en la transparencia son las dificultades de acceso a la documentación por parte de los CEI que no han sido escogidos como referentes. Ello dificulta el asesoramiento, por parte de los CEI, a las direcciones de los centros donde se quiere realizar la investigación, antes de firmar el contrato del ensayo clínico con el promotor.
- Los comités de ética de investigación tendrían que rendir cuentas de su actividad y hacer públicos los procedimientos de trabajo y los requisitos y los criterios de evaluación, como ya dice el Decreto de acreditación de la Generalitat de Catalunya.¹³
- Se tiene que velar por el retorno que tienen las investigaciones para el conjunto de la sociedad, pero también por el rigor en la información que reciben los ciudadanos sobre los resultados de la investigación (divulgación de resultados honesta, incluidos los negativos, y pasando primero por el periodo de audiencia científica pública imprescindible).
- La evaluación ética es tanto o más importante en aquellos ensayos clínicos donde la intervención no es un tratamiento farmacológico (productos sanitarios, técnicas quirúrgicas, etcétera). Aunque no todas estas intervenciones están reguladas por el mismo texto legal, todas tienen que permanecer bajo el foco de la evaluación ética, metodológica y social. El Real decreto 1090/2015 amplía a los productos sanitarios la aplicación de los principios éticos, metodológicos y de protección de los sujetos de los ensayos clínicos con medicamentos y contempla la aplicación del dictamen único en las investigaciones clínicas con productos sanitarios que se realicen en varios centros. No obstante, también se debe tener en cuenta la futura publicación del Reglamento sobre productos sanitarios, que contempla la aplicación del silencio positivo en la evaluación y dictamen de las investigaciones clínicas con productos sanitarios por parte de los CEI, en unos plazos de tiempo que son cada vez más cortos. La aplicación estricta de esta premisa puede comprometer seriamente la evaluación ética de este tipo de proyectos. Así pues, habrá que estar atentos al desarrollo legislativo posterior y a la aplicación práctica de los procedimientos de evaluación y autorización que se haga tanto en el Estado español como en la Unión Europea.

Por último, es muy importante que los comités de ética de la investigación tengan incidencia real en la actividad de investigación sobre el terreno (formación, sensibilización, docencia, investigación, debate público...). Una interacción respetuosa y dialogante con los profesionales que hacen investigación y las personas que participan hará que el CEI se convierta en una necesidad, una ayuda, nunca un puro trámite. Eso también puede contribuir a que los aspectos éticos de la investigación no dependan solo de los comités, sino que, como sería deseable, se conviertan en responsabilidad también de todos los actores, al implicar, interpelar, formar, motivar y escuchar a ciudadanos, investigadores, monitores, gestores y promotores.

Como corolario: formarse, organizarse, hacerse presentes, escuchar, mimar su independencia y hacerse oír. Eso es lo que tienen que hacer los CEI en los nuevos tiempos, huyendo del victimismo jurídico, pero denunciando las posibles carencias o incoherencias legales y sin olvidar nunca por qué un buen día la sociedad decidió que son instancias imprescindibles en la investigación, es decir, que son investigación.

6. Tabla resumen: oportunidades y debilidades del nuevo marco

NUEVO ESCENARIO TRAS LOS CAMBIOS NORMATIVOS DE 2015

SOBRE LOS ENSAYOS CLÍNICOS

Oportunidades y debilidades desde una perspectiva bioética

(El Real decreto 1090/2015 comparado con el Real decreto 223/2004)

Consideraciones globales y objetivo de esta reflexión

Contexto

- La Declaración de Helsinki insta a respetar los preceptos legales sobre investigación, pero siempre que estos no eliminen o debiliten alguna de las protecciones que la misma declaración establece para las personas.
- Se tendría que ponderar si el proceso de elaboración del Real decreto 1090/2015 ha garantizado la necesaria deliberación participativa de todos los agentes y todos los afectados.
- Esta nueva norma es extremadamente intervencionista en aspectos operativos y de agenda, pero muestra cierta indefinición a la hora de abordar cómo garantizar la reflexión bioética.

Objetivo: incluir con garantías la evaluación ética en la agenda de evaluación global de los estudios.

Cambios procedimentales: (proceso de autorización e inicio de un ensayo clínico)

- **La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) es quien autoriza el ensayo** en todo el Estado, después de una evaluación coordinada, definida en el memorando de colaboración entre la AEMPS y el CEIM único escogido por el promotor.
- **Se compartimentan los protocolos** de ensayos clínicos, a efectos de evaluación, en dos partes:
 - Parte I, que representa el eje del ensayo: concepto, diseño, criterios de inclusión y exclusión, tratamiento, medida de los efectos y evaluación, seguimiento, cierre. Se evalúa con participación conjunta de la AEMPS y el CEIM de referencia (salvo los ensayos en fase IV y los de bajo nivel de intervención, donde evaluará únicamente el CEIM).
 - Parte II, que evaluará únicamente el CEIM, representa, en cierto modo, las repercusiones de la parte I sobre los pacientes y la imagen del ensayo que estos perciben (selección de sujetos, consentimiento informado, pagos y compensaciones, datos personales, confidencialidad, muestras, indemnizaciones por daños y perjuicios, idoneidad de los centros y los investigadores). Esto no tendría que redundar nunca en una pérdida de responsabilidad o protagonismo evaluador del CEIM sobre la parte I, dado que la evaluación ética, metodológica, legal y social tiene que ser integral por definición.
- **Colaboración versus supervisión:** según se desarrolle, se podría interpretar que la relación establecida mediante el memorando entre la AEMPS y los CEIM podría ser de dependencia de estos y quedar como una especie de asesores o subordinados de la agencia estatal. A pesar de que la palabra utilizada en el memorando es *colaboración*, el Real decreto utiliza a menudo la palabra *supervisión*.
- **El nuevo modelo reduce mucho las posibilidades de deliberación.** El **dictamen único no tendría que anular la deliberación** y la diversidad de visiones; si la ética es algo es deliberación.

Oportunidades

- **Crea y regula un subtipo concreto de CEI** (comités de ética de la investigación), los comités de ética de la investigación con medicamentos (CEIM), acreditados también para emitir dictámenes sobre ensayos clínicos con medicamentos y sobre investigaciones clínicas con productos sanitarios.
- **Regula el Registro Español de Estudios Clínicos**, que puede dar la opción a los participantes de conocer los resultados generales del estudio, y también a los pacientes en general de informarse sobre opciones potenciales de participar en ensayos clínicos. Colabora en dar respuesta así al deber de los investigadores de poner a disposición del público los resultados de su investigación, tanto si son positivos como negativos.
- **Apunta un portal único para todos los ensayos clínicos** de la Unión Europea, en desarrollo.
- **Definición expresa y menos rígida de los ensayos de bajo nivel de intervención.** Mejora potencialmente el escenario para el desarrollo de ensayos promovidos por los propios investigadores sin ánimo comercial. Adjudica a estos ensayos de bajo nivel de intervención un tratamiento legal diferencial que puede fomentar su práctica, dado que reduce requisitos burocráticos y de seguro.
- Insiste explícitamente (artículo 42) en que la **publicación de los resultados en revistas científicas** tendría que ser siempre **previa a su divulgación al público no sanitario**, y siempre haciendo constar la procedencia de los fondos obtenidos por los autores para realizar el ensayo.
- Insiste en la **prohibición en publicitar medicamentos de uso humano en investigación**.

Debilidades

- **Define un solo comité evaluador por ensayo:** hecho que relega a los actuales CEIC locales (vinculados a centros de investigación) a un papel más que secundario, resta potencial deliberativo al proceso y debilita la capacidad de seguimiento de los proyectos sobre el terreno.
- **Definición de CEI sin el atributo "correspondiendo a centro"** que sí estaba presente en la que hizo la Ley 14/2007 de investigación biomédica. En los ensayos con medicamentos y productos sanitarios, el comité evaluador y responsable del seguimiento no tiene por qué tener vinculación ni proximidad a los centros en los cuales se va a llevar a cabo.
- **Selección del CEIM único evaluador como potestad del promotor**, factor que, combinado con la eliminación de las evaluaciones coordinadas de los diferentes CEI locales vinculados a los centros potencialmente participantes, condiciona potencialmente la imprescindible independencia de todo evaluador.
- **Solo recibirá aportación económica el CEIM evaluador único.** Este hecho puede derivar en dependencia o conflicto de intereses, dado que, en general, la logística de un CEI depende económicamente de las tasas de evaluación de ensayos.
- **Registro de Estudios Clínicos:** a pesar de la disponibilidad de información que supone, sus beneficios reales van a depender de su accesibilidad efectiva (idioma, comprensibilidad, formato, etcétera), de la constante actualización y de que se dote de un lenguaje sencillo.
- **Aunque excluye oficialmente la participación de los comités locales, se ha producido un fenómeno de implicación indirecta o de los mismos:** como la firma del contrato para los responsables de los centros es condición inexcusable para iniciar el ensayo, los comités locales,

próximos a los centros, están siendo implicados indirectamente como asesores de las direcciones o gerencias antes de la firma y lo están haciendo, hoy por hoy, sin disponer de toda la documentación esencial para una correcta evaluación.*

- **Genera cambios esencialmente administrativos, económicos o procedimentales** que, salvo excepciones, no aportan directamente nuevas garantías éticas.
- **Habla de reconocer la tarea de los miembros en la carrera profesional**, pero no concreta cómo.
- **Situaciones de dependencia de hecho de los sujetos participantes poco reconocidas**, sin contemplar nada la dependencia de hecho generada por privaciones socioeconómicas.
- **El RD 1090/2015 regula solo los ensayos clínicos con medicamentos y las investigaciones clínicas con productos sanitarios.** Continúan sin regulación específica los ensayos clínicos con procedimientos quirúrgicos, por ejemplo, que, como procedimientos invasivos, continúan en el marco de la Ley 14/2007, de investigación biomédica, que todavía no ha sido desarrollada reglamentariamente en este tema.**

** Resulta un reto ético y jurídico determinar si, con el nuevo modelo, los antiguos CEIC (en breve CEI o CEIM) conservan alguna responsabilidad de oficio sobre los estudios realizados en los centros que tenían adscritos en su ámbito de actuación de acuerdo con el modelo previo, aunque no hayan sido llamados ni por promotores ni por la AEMPS al proceso de evaluación de estos estudios.*

*** Sería necesario ver si la regulación legal de cualquier ensayo clínico no tendría que relacionarse más con el riesgo o la complejidad que con la presencia o ausencia de un medicamento o producto sanitario.*

Algunos aspectos clave en el actual contexto

Uso de placebo

- El RD previo (2004) y el actual (2015) no son muy concretos con respecto al placebo y su significado en el grupo control. Incluso su mención está ausente entre la información que el sujeto tiene que comprender antes de otorgar su consentimiento informado.*
- De todos modos, juzgar la aceptabilidad del uso de placebo en un ensayo queda, pues, como responsabilidad directa del CEIM.

Idoneidad de investigadores e instalaciones. Seguimiento de los proyectos

- Uno de los retos que plantea la nueva normativa es precisamente cómo validar la calidad y las aptitudes de los investigadores y la suficiencia de las instalaciones y cómo hacer un seguimiento correcto de los proyectos desde un CEIM de referencia que no tiene por qué estar situado necesariamente en proximidad.
- Se trata de dos tareas clave para garantizar que todo lo que parece correcto en los documentos lo es también en la práctica.
- Los comités físicamente próximos a los centros de investigación, si no coincide que son de referencia, perderán la capacidad de control y supervisión sobre aquellos proyectos en ejecución en los centros que estaban adscritos al mismo con el anterior modelo. La nueva regulación no solo no ayuda, sino que dificulta claramente mejorar en estos aspectos.

** Se debe recordar que todo esto sí está detallado en las normas de buena práctica clínica de la Unión Europea, que son de obligado conocimiento y cumplimiento para los investigadores.*

Consentimiento informado (CI)

- **Información sobre alternativas a la participación:** establece que el potencial participante, especialmente en el caso de población vulnerable, reciba información sobre una entidad que pueda proporcionar, si es necesario, datos adicionales sobre otros ensayos en curso o sobre las guías de práctica clínica habitual en su patología.
- Sobre el proceso comunicativo del CI:
 - **Posibilidad de obtener el CI por medios simplificados** en ensayos clínicos en conglomerados realizados solo en el Estado español y en ensayos clínicos de bajo nivel de intervención (si los medicamentos se utilizan según las condiciones de autorización).
 - **Insta a respetar criterios de diseño para todos** y así facilitar la participación en la decisión de personas con limitaciones de competencia, con independencia de si precisan o no un representante para consentir.
 - **Especifica también la necesidad de que no haya una influencia indebida** en el proceso.
- **Oportunidades de mejora:**
 - **No pone un énfasis especial en el contenido y la forma del documento de información al paciente.** Podría favorecer que el proceso de consentimiento informado se convierta en un acto más individualizado y comunicativo en el que las necesidades o inquietudes reales del posible participante sean identificadas y resueltas por parte del investigador. Pone más énfasis en la comunicación que en los documentos y la firma. Podría representar una oportunidad para reducir la burocratización.*
 - **Mayor cobertura legal para realizar ensayos clínicos sin el consentimiento previo del paciente/representante legal en situaciones de emergencia médica,** lo que podría facilitar la realización más amplia y cooperativa de investigación en situaciones clínicas de emergencia. Insta a obtener un consentimiento diferente tan pronto como sea posible.
 - **Regulación más clara de la gestión de las muestras biológicas:** destino, almacenaje, si fuera el caso, trazabilidad.
- **No aporta una mejora clara:**
 - Sigue sin hacer ninguna referencia a la figura de una **persona independiente del equipo investigador** que informe y solicite el consentimiento informado. La dualidad médico/investigador sigue siendo una posible limitación a la hora de garantizar, en mayor medida, un proceso de obtención del consentimiento más válido (más libre, mejor informado y sin sugerencias indebidas).
 - Mantiene la posibilidad de la **doble figura médico/investigador**, que puede dar lugar al **equivoco terapéutico**, que puede motivar indebidamente la participación al creer el paciente que podrá sacar un beneficio terapéutico personal. Este hecho puede llevar a cuestionar la voluntariedad de su consentimiento, así como la comprensión correcta de la información, si no se averigua hasta qué grado la confusión entre tratamiento (ordinario) e investigación (experimental) está presente.
 - Si la evaluación del CI queda circunscrita a un único CEIM, puede ser dudoso que se pueda evaluar y seguir el **procedimiento comunicativo** efectivo para obtenerlo en todos los centros.
 - Para la **adecuación a la realidad cultural** de los participantes (documentos en la lengua local, con la adaptación cultural correspondiente).** Sin garantizar una adaptación lingüística y cultural no se pueden garantizar dos aspectos primordiales del CI: la voluntariedad y la información adecuada.

** De nuevo, cabe recordar que las normas de buena práctica clínica, de obligado conocimiento y cumplimiento, sí detallan los elementos que deben constar en los documentos de consentimiento.*

*** En contra de la tendencia actual a la uniformidad lingüística de los CI, a pesar de las múltiples recomendaciones al respecto de diferentes organismos e instituciones.*

Aseguramiento

- **Reduce relativamente los requisitos** burocráticos y de gastos específicos por el seguro de los participantes, **si el ensayo es catalogado como de bajo nivel de intervención** (el CEIM tiene que estar de acuerdo con la propuesta del promotor), siempre que el seguro profesional de los investigadores o las instituciones que intervienen cubra los potenciales riesgos de los participantes.*
- **Ensayos multicéntricos o multinacionales:** se tiene que clarificar bien a todos los implicados en qué situación quedan estos ensayos, delimitando en qué póliza recae la responsabilidad de cobertura en cada caso y en cada participante.
- **Ensayos en centros privados o de profesionales individuales:** pendiente también de clarificación.**

Estipulaciones tras el ensayo

- Se hace referencia al acceso a un tratamiento experimental que ha demostrado su eficacia y seguridad con un ensayo después de finalizar este (incluyendo a las personas del grupo control); es una de las recomendaciones de la Declaración de Helsinki (artículo 34) menos respetadas en la práctica.

** De todos modos, cabe recordar que los CEIC ya podían eximir a los investigadores de esta cobertura específica al amparo del antiguo Real decreto 223/2004, aunque con unos requisitos más estrictos que el actual.*

*** La distinción de niveles de intervención o riesgo y las fronteras administrativas entre lo que puede ser un seguro de ensayo y uno asistencial no pueden nunca redundar en una desprotección de los participantes.*

Recomendaciones cualitativas

- **Diseñar indicadores cuantitativos y cualitativos de evaluación**, incluyendo también los aspectos éticos.
- Optimización funcional de las secretarías técnicas, encargadas de establecer requisitos y revisiones previas (técnicas, documentales, procedimentales, de aspectos administrativos y normativos).
- Es muy recomendable que los comités de ética de la investigación elaboren **protocolos de evaluación de aspectos éticos y pautas de verificación** en la evaluación de los proyectos.
- Es importante **mejorar la formación, la capacitación y el acceso a la información** de los miembros de los CEIM.
- Se tiene que garantizar que los miembros del CEIM dispongan de **tiempo suficiente** para dedicarse a la evaluación de los proyectos y a la participación en las reuniones.

7. Propuesta de pauta de revisión ética de los proyectos por los CEI

Metodología

- ¿Desde qué punto de vista tiene sentido el estudio?
- ¿Por qué es necesario?
- ¿En este momento es oportuno?
- ¿La hipótesis que se plantea es clara?
- ¿El diseño del estudio es apropiado de acuerdo con la hipótesis que se plantea?
- ¿Es factible realizar el estudio tal como está diseñado?
- ¿Va a aportar algo?

Justicia

- ¿Los participantes se han seleccionado de manera equitativa?
 - ¿Van a participar sujetos que pertenecen a grupos vulnerables?
 - ¿Es apropiado que participen?
 - ¿Es apropiado que no estén incluidos?
- ¿Qué medidas se han establecido para la protección de los sujetos vulnerables?

Riesgos/protección

- ¿Es razonable el riesgo al que se exponen los participantes en relación con el impacto de los resultados que se espera obtener?
- ¿Se han minimizado los riesgos al máximo?

Respeto

- ¿Está previsto y descrito el procedimiento que se va a seguir para obtener el consentimiento informado por parte de los participantes o sus representantes legales?
 - ¿El documento de CI incluye todos los elementos necesarios y es comprensible?
 - ¿Quién y cómo va a obtener el CI?
 - Si es preciso, ¿está previsto y descrito cómo se va a obtener el asentimiento de los niños?
- ¿Están previstas y descritas las medidas para garantizar la confidencialidad y la privacidad?
 - ¿Están protegidos de accesos o utilizaciones más allá de lo imprescindible para el estudio los datos personales, sobre todo los que permiten la identificación?
 - ¿Los datos que merecen una especial protección? (por ejemplo, datos genéticos, muestras biológicas).

8. Guías de referencia

La evaluación de la investigación por parte de los comités también se encuentra enmarcada por varios textos considerados de referencia. Entre los referentes de carácter ético, destaca la Declaración de Helsinki (Asociación Médica Mundial),¹ piedra angular de la investigación en seres humanos; el informe Belmont (EE. UU., 1978)²² o las pautas éticas del CIOMS (Council for International Organizations of Medical Sciences).²³

Entre los instrumentos jurídicos internacionales destacamos el Convenio sobre derechos humanos y biomedicina del Consejo de Europa de 1997 (conocido en nuestro entorno como Convenio de Oviedo),²⁴ los protocolos adicionales al Convenio sobre derechos humanos y biomedicina sobre investigación biomédica (2005)²⁵ y la Declaración universal sobre bioética y derechos humanos de la UNESCO (2005).²⁶

Resulta muy destacable el trabajo del Consejo de Europa en el ámbito de la bioética y en particular en investigación biomédica, especialmente sus guías y recomendaciones. Consideramos que la ya citada *Guía para miembros de comités de ética de la investigación*¹⁷ es una valiosa herramienta para la tarea habitual de los comités, así como para revisar su funcionamiento.

9. Referencias bibliográficas

- ¹ Asociación Médica Mundial. Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects; 2013. Disponible en: <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html>.
- ² De Lecuona I. Ethics committees: The Challenges facing bioethics in the 21st Century. Asian Bioethics Review. Volume 3, Issue 2, June 2011. p. 164-9.
- ³ Directiva 2001/20/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 4 de abril de 2001, relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas de los estados miembros sobre la aplicación de buenas prácticas clínicas en la realización de ensayos clínicos de medicamentos de uso humano.
- ⁴ Real decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos.
- ⁵ Investigator-driven clinical trials. European Science Foundation. Marzo 2009.
- ⁶ Shuchman M. Commercializing clinical trials - Risks and benefits of the CRO boom. N Engl J Med 2007; 357:1365-68. DOI: 10.1056/NEJMp078176.
- ⁷ Thiers FA, Sinsky AJ, Berndt ER. Trends in the globalization of clinical trials. Nature Rev Drug Discovery. 2008; 7:3-14.
- ⁸ Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Criterios específicos comunes para la acreditación, inspección y renovación de la acreditación de los CEIm. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/investigacionClinica/medicamentos/docs/criterios-acreditacion-CEIm.pdf>. [Acceso 27.04.2017]
- ⁹ 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 de 5-7-2016). Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.
- ¹⁰ Ley 14/2007, de 3 de julio, de investigación biomédica (BOE 159, de 4.7.2007) Disponible en: <https://www.boe.es/boe/dias/2007/07/04/pdfs/A28826-28848.pdf>.
- ¹¹ Carné X. Canvis en la regulació dels comitès d'ètica de la recerca clínica. Butlletí del Comitè de Bioètica de Catalunya. Octubre de 2012; núm. 8.
- ¹² Ordre de 26 d'octubre de 1992, d'acreditació dels comitès ètics d'investigació clínica (DOGC núm. 1671, de 18.11.1992).
- ¹³ Decret 406/2006, de 24 d'octubre, pel qual es regulen els requisits i el procediment d'acreditació dels comitès d'ètica d'investigació clínica (DOGC núm. 4748, de 26/10/2006).
- ¹⁴ Real decreto 1716/2011, de 18 de noviembre, por el que se establecen los requisitos básicos de autorización y funcionamiento de los biobancos con fines de investigación biomédica y del tratamiento de las muestras biológicas de origen humano, y se regula el funcionamiento y organización del Registro Nacional de Biobancos para investigación biomédica (BOE núm. 290, de 2.12.2011). Disponible en: <https://www.boe.es/boe/dias/2011/12/02/pdfs/BOE-A-2011-18919.pdf>.
- ¹⁵ U.S. Department of Health & Human Services. Office for Human Research Protection. Federal Policy for the Protection of Human Subjects ('Common Rule'). Disponible en: <https://www.hhs.gov/ohrp/regulations-and-policy/regulations/common-rule/>.
- ¹⁶ De Lecuona I. Los comités de ética como mecanismos de protección en investigación biomédica. Cizur Menor: Aranzadi; 2011.
- ¹⁷ Grupo de Especialistas en Investigación Biomédica (CDBI-CO-GT2). Comité Director de la Bioética. Consejo de Europa. Guía para los miembros de los comités de ética de investigación. 3-12-2010. Disponible en: <http://www.coe.int/en/web/bioethics/guide-for-research-ethics-committees-members>.

¹⁸ Kong WM. Legitimate requests and indecent proposals: matters of justice in ethical assessment of phase I trials involving competent patients. *J Med Ethics* 2005; 31:205-8. doi:10.1136/jme.2003.006684. Disponible en: <http://jme.bmj.com/content/31/4/2005.short>.

¹⁹ Ethical considerations for clinical trials on medicinal products conducted with the paediatric population Recommendations of the ad hoc group for the development of implementing guidelines for Directive 2001/20/EC relating to good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use. 2008. Disponible en: ftp://ftp.cordis.europa.eu/pub/fp7/docs/ethical-considerations-paediatrics_en.pdf.

²⁰ Gennet E, Adorno R, Elger B. Does the new EU Regulation on clinical trials adequately protect vulnerable research participants? *Health Policy* 2015; 119:925-31. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.healthpol.2015.04.007>.

²¹ Pons JMV, Broggi MA, Busquets JM, Ferrer P, Permanyer G, Robles B, Segura A (Grup de Recerca en Humans del Comitè de Bioètica de Catalunya). Qüestions sobre la recerca biomèdica: què n'ha de saber el ciutadà? Aprobado en la 93 reunió del Comitè de Bioètica de Catalunya del 17 de diciembre de 2014. Febrero 2015. Disponible en: <http://comitebioetica.cat/wp-content/uploads/2015/05/4.2.-Guia-recercallarga.pdf>.

²² Departamento de Salud, Educación y Bienestar de los Estados Unidos. Informe Belmont "Principios éticos y pautas para la protección de los seres humanos en la investigación", 30 de septiembre de 1978.

²³ Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) en colaboración con la Organización Mundial de la Salud. Pautas éticas internacionales para la investigación biomédica en seres humanos. Ginebra, 2002.

²⁴ Consejo de Europa. The Oviedo Convention (Convention for the Protection of Human Rights and Dignity of the Human Being with Regard to the Application of Biology and Medicine: Convention on Human Rights and Biomedicine. Oviedo, 4-04-1997. Disponible en: <http://conventions.coe.int/Treaty/en/Treaties/Html/164.htm>.

²⁵ Consejo de Europa. Additional Protocol to the Convention on Human Rights and Biomedicine Concerning Biomedical Research. Estrasburgo, 25-01-2005. Disponible en: http://www.coe.int/t/dg3/healthbioethic/Activities/02_Biomedical_research_en/195%20Protocole%20recherche%20biomedicale%20e.pdf.

²⁶ UNESCO. Declaración universal sobre bioética y derechos humanos, 19 de octubre de 2005. Disponible en: http://portal.unesco.org/es/ev.php-URL_ID=31058&URL_DO=DO_TOPIC&URL_SECTION=201.html.