



ORIGINAL

Ética y legislación en la investigación clínica

Ethics and legislation

Benito D, Matellanes J, Bagó J, Nardi J

Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona.

Resumen

La investigación desarrolla hipótesis de trabajo que requieren la utilización de pacientes o animales de experimentación. En ocasiones aborda aspectos que pueden tener repercusiones graves para la humanidad. Desde que desarrolló el código de Nuremberg, después de la II guerra mundial, se han establecido controles con leyes, declaraciones, comisiones para reducir los riesgos de todo proyecto científico y de las personas o animales que participan en él.

Palabras clave:

Código de Nuremberg, declaración de Helsinki, consentimiento informado.

Abstract

Research entails working hypotheses requiring the use of test patients or animals. There are times when it broaches aspects that could have serious repercussions for human beings. Since the Nuremberg code was devised after World War II, controls have been put in place by way of laws, declarations, committees to limit the risks of any scientific project and of the people or animals participating in it.

Key words:

Nuremberg Code, Helsinki declaration, informed consent.

Introducción

La investigación es la fuente principal de la evidencia sobre la eficacia de los tratamientos. Un proyecto de investigación se desarrolla en distintas fases [1], las iniciales suelen llevarse a cabo en el laboratorio pero el objetivo final del proyecto va a requerir la investigación en pacientes y grupos control. Por ello, las asociaciones profesionales nacionales e internacionales han establecido líneas guía para la investigación sobre el hombre sano o enfermo en diversos códigos deontológicos y jurídicos:

- El Código de Nuremberg es un documento principalmente centrado en los derechos de los sujetos que participan en una investigación, y establece el consentimiento del sujeto como un elemento esencial en la investigación en humanos [2]

- La Declaración de Helsinki fue aprobada en 1964 por la Asamblea Médica Mundial con el propósito de regular la ética de la investigación clínica, basándose en la integridad moral y las responsabilidades del médico. Posteriormente, en diversas ocasiones se han realizado modificaciones del documento, con el objetivo de aproximar los postulados éticos a la nueva situación de la medicina y la investigación clínica [3]. En cualquier investigación con seres humanos cada sujeto debe ser informado de los objetivos, métodos, beneficios previstos y peligros potenciales del estudio y de las molestias que dicha investigación pueda comportar. Debe, además ser informado de que es libre de abstenerse de participar en el estudio y de retirar su consentimiento a participar en cualquier momento. Se debe obtener el consentimiento informado de forma libre y preferentemente por escrito.
- El Informe Belmont fue aceptado en el Congreso de los Estados Unidos y redactado por la Comisión Nacional para la Protección de las Personas objeto de Experimentación Biomédica y de la Conducta en 1979, como un

Correspondencia

D. Benito Castillo

Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología. Hospital Vall d'Hebron.

Hospital de Traumatología, planta 2.

Paseo Vall d'Hebron, 119-129. 08035 Barcelona

dbenito@vhebron.net



documento base para la elaboración de una regulación federal sobre la investigación clínica. Define los principios básicos de la bioética: el principio de respeto a las personas o autonomía, la beneficencia y la justicia [4].

El primero de estos principios pide el respeto a la libertad de decisión de los individuos y la tutela de quienes no son capaces de ella; el segundo se debe entender en dos sentidos: reducir al mínimo los riesgos y maximizar los beneficios. Y el tercero se refiere a la justa distribución de los recursos tanto personales como económicos que la investigación comporta en relación a quienes recibirán los beneficios.

El respeto a las personas no solo implica el respeto a su decisión autónoma como primera exigencia, comporta también el respeto a su vida física y a su integridad personal. De ahí que se urja una previa experimentación en animales, de modo que se controlen los posibles riesgos para el sujeto de experimentación.

Los principios de beneficencia y justicia tienen múltiples implicaciones, como la necesidad de un porcentaje mínimo de riesgo y, en todo caso, un riesgo manejable que implica la posibilidad de suspender el estudio en el momento en que se presente cualquier riesgo, o el sujeto así lo solicite, sin que ello comporte una consecuencia legal o física para el sujeto de la experimentación. Igualmente, pide que prevalezca el interés individual del sujeto sobre el interés colectivo, dado que ninguna persona puede ser jamás un medio, siempre es un fin. También implica que el personal que conduce la investigación sea calificado y competente.

- Convenio de Oviedo, en vigor en España desde el 1 de enero de 2000: su objetivo es proteger al ser humano en su dignidad y su identidad y garantizar a toda persona sin discriminación alguna, el respeto a su integridad y a sus demás derechos y libertades fundamentales con respecto a las aplicaciones de la biología y la medicina.
- La Declaración bioética de Gijón, de 2000, realiza una serie de consideraciones en relación a temas de actualidad, como son el genoma, la reproducción asistida, el uso de células troncales y los alimentos genéticamente modificados [5].

■ Requisitos ético-jurídicos de un estudio clínico experimental

Según la Declaración de Helsinki y Tokio de la OMS se definen los siguientes requisitos éticos de un estudio clínico experimental:

- Existencia de un protocolo de investigación.

- Experimentación básica o previa con animales.
- Consentimiento informado del sujeto.
- Libertad del sujeto para interrumpir el tratamiento.
- Adecuado índice de los beneficios previsibles y riesgos de toxicidad para el sujeto.
- Solvencia del investigador.
- Prevalencia del interés individual frente al colectivo.
- No privar al enfermo de un tratamiento reconocido.
- Fidelidad en la publicación de los resultados.

La Ley 14/2007, de 3 de julio, regula jurídicamente la investigación biomédica en España, dado que como se recoge, «es necesario disponer del marco normativo adecuado que dé respuesta a los nuevos retos científicos al mismo tiempo que garantice la protección de los derechos de las personas que pudiesen resultar afectados por la acción investigadora» [6].

■ El consentimiento informado

El consentimiento informado es uno de los principios básicos de la bioética, el principio de autonomía, por el cual el sujeto, una vez informado, debe ser capaz de tomar sus propias decisiones. Además, es un requisito legal en todos los Ensayos Clínicos [7]. Se considera que para que el consentimiento informado sea válido, debe ser comprendido, legalmente competente y voluntario. La información se debe dar al sujeto de manera que se ajuste a su capacidad de comprensión en cuanto a cantidad, contenido y forma de presentación. El investigador del estudio, que debe ser el médico del paciente, será también la persona encargada de explicarle la investigación que se pretende llevar a cabo y en la que le propone participar. La ley recoge cómo se debe obtener este consentimiento, y cual debe ser su contenido.

■ Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal

La Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal, se aplica para proteger los datos personales que queden registrados en cualquier soporte físico (no necesariamente informático) y que sea susceptible de tratamiento. A estos efectos entiende por «datos de carácter personal: cualquier información concerniente a personas físicas identificadas o identificables». Y por «tratamiento de datos: operaciones y procedimientos técnicos de carácter automatizado o no, que permitan la recogida, grabación, conservación, elaboración, modificación, bloqueo y cancelación así como las cesiones de datos que resulten de comunicaciones, consultas, interconexiones y transferencias» [8].

La protección que dispensa la Ley de Protección de Datos (LPD), se acentúa cuando los datos obtenidos del sujeto



pertenecen a la categoría de «datos especialmente protegidos». Dentro de esta amplia categoría, están incluidos los relativos a la salud.

Los datos sobre la enfermedad pueden ser utilizados para la investigación clínica siempre que la identidad del sujeto se oculte mediante codificación (el investigador conserva en un archivo confidencial del cuál es el responsable la relación entre la identidad del sujeto y un código) o anonimización (se pierde completamente la relación entre los datos y la identidad del sujeto).

Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC)

Todo proyecto de investigación debe ser evaluado por un Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC), organismo independiente encargado de la revisión de los aspectos éticos y metodológicos constituido por profesionales sanitarios y miembros no sanitarios. Es el encargado de velar por la protección e integridad de los ensayos clínicos y los proyectos de investigación en todas sus vertientes [9].

Tal y como aparece recogido en la Ley del Medicamento (Art. 64), ningún ensayo clínico podrá ser realizado sin informe previo de un CEIC debidamente acreditado por la autoridad sanitaria competente. Serán funciones del mismo las recogidas en el RD 223/2004:

- Evaluar la idoneidad de los ensayos clínicos, del equipo investigador y de las instalaciones.
- Evaluar los documentos referentes al consentimiento informado.
- Comprobar la existencia de una póliza de responsabilidad civil u otra garantía financiera por seguro que proporcionará al sujeto participante en la investigación la compensación e indemnización en caso de perjuicio a su salud o de lesiones que pudieran producirse atribuibles al ensayo.
- Conocer y evaluar el alcance de las compensaciones que se ofrecerán a los investigadores y a los sujetos de la investigación por su participación.
- Realizar el seguimiento del ensayo, desde su inicio hasta la recepción del informe final.
- Pueden existir otras funciones que complementen las enumeradas y que serán recogidas en la normativa autonómica correspondiente.

En nuestro país, los CEIC serán acreditados por la autoridad sanitaria competente de cada comunidad autónoma, que además determinará el ámbito geográfico e institucional de cada comité. Dicha acreditación será renovada periódicamente y tanto la acreditación inicial como cada renovación, será notificada a la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) y al Centro Coordinador de CEIC.

El CEIC deberá estar constituido por al menos nueve miembros. Entre ellos deberán figurar médicos, uno de los cuales será farmacólogo clínico, un farmacéutico de hospital y un Diplomado Universitario en Enfermería. Al menos un miembro deberá ser independiente de los centros en los que se lleven a cabo los proyectos de investigación que requieran evaluación ética por parte del comité. Al menos dos miembros debe ser ajenos a las profesiones sanitarias, uno de los cuales deberá ser Licenciado en Derecho. En los casos que exista Comisión de Investigación o Comité de Ética Asistencial, deberá formar parte del CEIC un miembro de cada una de ellas.

Real Decreto 223/2004 (normativa española en el marco europeo)

La realización de un EC está regulada por diferentes organismos nacionales e internacionales. A nivel europeo el organismo responsable de la regulación de los medicamentos es la Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos (European Medicines Evaluation Agency, EMEA), que depende de la Dirección General de Industria de la Unión Europea y de la Comisión Europea, pero son los estados miembros los que retienen las competencias de la regulación de los ensayos clínicos [9].

Las Autoridades Regulatorias españolas tienen su propia definición de ensayo clínico recogida tanto en la Ley del Medicamento (25/1990), como en el Real Decreto 223/2004 sobre ensayos clínicos con medicamentos. Este Real Decreto entró en vigor en mayo de 2004 por la necesidad de transponer la Directiva Europea 2001/20/CE que trata, entre otros aspectos, de simplificar y armonizar las disposiciones administrativas relativas a los ensayos clínicos multicéntricos. Con esta directiva se pretende dar un impulso a la investigación clínica europea, reduciendo el plazo necesario para iniciar los ensayos clínicos multicéntricos [10].

Existen una serie de aspectos prácticos definidos en el Real Decreto, que hay que tener en cuenta durante la planificación y realización del ensayo clínico:

Protocolo:

Las características de un ensayo clínico deben definirse íntegramente en un protocolo, al cual se ajustará la realización del ensayo clínico. Los apartados básicos son:

- Resumen.
- Índice.
- Información general.
- Justificación y objetivos.
- Tipo de ensayo clínico y diseño del mismo.



- Selección de los sujetos.
- Descripción del tratamiento.
- Desarrollo del ensayo y evaluación de la respuesta.
- Acontecimientos adversos.
- Aspectos éticos.
- Consideraciones prácticas.
- Análisis estadístico.

Normas de buena práctica clínica:

Son el conjunto de condiciones que debe cumplir un ensayo clínico para asegurar que se ha efectuado siguiendo un protocolo científicamente adecuado, respetando los derechos de los sujetos incluidos en el mismo y garantizando la validez de los datos y resultados obtenidos.

La Conferencia Internacional de Armonización (ICH) es un organismo internacional cuyo objetivo es elaborar documentos que sirvan como directrices para la investigación y desarrollo de nuevos fármacos, como guía para la industria farmacéutica.

Las agencias reguladoras de los medicamentos en Estados Unidos, Food and Drug Administration (FDA) y en Europa la EMEA, han aceptado las normas ICH como base para la elaboración de los ensayos clínicos con medicamentos. Estas guías establecen metodologías comunes y consensuadas, que no son de obligado cumplimiento pero sí un referente de calidad.

También es importante destacar la existencia de un comité científico asesor de la EMEA que, entre otras, tiene como funciones la elaboración de documentos guía para la investigación clínica de medicamentos en distintas situaciones o patologías (Committee of Proprietary Medicinal Products, CPMP). Aprobación por el CEIC:

Antes de iniciar un ensayo clínico, éste debe haber sido autorizado por el CEIC correspondiente. En España, está establecido que la Agencia solo emitirá su dictamen una vez que el ensayo clínico (EC) haya sido aprobado por el CEIC de Referencia.

Solicitud de evaluación por el CEIC: La documentación que debe acompañar a la solicitud de evaluación de un EC son:

- El protocolo.
- Manual de investigador.
- Documentos referentes al consentimiento informado.
- Documentos sobre idoneidad del investigador y colaboradores.
- Documentos sobre la idoneidad de las instalaciones.
- Cantidades y modo en que serán remunerados o indemnizados los investigadores y sujetos por participar.
- Copia de la póliza del seguro o garantía financiera.

- Procedimientos y material utilizado para el reclutamiento de los sujetos.
- El compromiso de los investigadores que está previsto que participen en el ensayo.

En nuestro país más del 80% de los EC están promovidos por la industria y de ellos el 80% son de tipo multicéntrico, es decir, se realizan en dos o más centros ubicados en España. Para su evaluación, se emitirá un único dictamen con independencia del número de CEICs que estén implicados. Será el promotor el encargado de presentar la solicitud de evaluación del EC ante el CEIC que actuará como CEIC de Referencia y que se responsabilizará de la emisión del dictamen al resto de los CEICs implicados, al promotor y a la AEMPS.

Finalización del ensayo clínico:

El Real Decreto contempla que una vez finalizado el ensayo clínico, toda continuación en la administración del medicamento en investigación, en tanto no se autorice el medicamento para esas condiciones de uso, se regirá por la norma establecida para el uso compasivo en el artículo 28 del RD.

Para contribuir a una mayor transparencia y difusión de los resultados obtenidos en los ensayos clínicos, el promotor está obligado a publicar los resultados, tanto positivos como negativos, de los ensayos clínicos autorizados en revistas científicas y con mención al CEIC que aprobó el estudio. Además establece que el autor de la publicación debe hacer mención de los fondos obtenidos y la fuente de financiación.

Existen bases de datos europeas como EUDRACT y SUSAR donde se registran los diferentes ensayos clínicos así como las reacciones adversas graves e inesperadas aparecidas en el transcurso de los mismos.

La AEMPS se encargará de la inclusión de los datos relativos a los ensayos clínicos que se lleven a cabo en el territorio nacional y de mantenerlos actualizados. Asimismo, pondrá a disposición de las Comunidades Autónomas y los ciudadanos información referente al título del ensayo clínico, del promotor, los centros implicados, la patología y la población de estudio. ■

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fuson R, Sherman M, Van Vleet J, Wendt XX. The conduct of orthopaedic clinical trials. *J Bone Joint Surg (Am)* 1997; 79-A:1089-98.
2. The Nuremberg Code. (The Nuremberg Military Tribunal's Final Judgement, delivered on August 19, 1947, in the case of the United States v. Karl Brandt et al.) *J Am Med Assn* 1996; 276:1691.



3. The World Medical Association. Declaration of Helsinki. Recommendation guiding physicians in biomedical research involving human subjects. Adopted by the 18th World Medical Assembly, Helsinki, 1964. Amended by the 29th WMA, Hong Kong, 1989; 48th WMA, Somerset West, 1996; 52th WMA, Edimburg, 2000.
4. The Belmont Report. Office of the Secretary. Ethical principles and guidelines for the protection of human subjects of research. The National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research. April 18, 1979.
5. Declaración bioética de Gijón, España, 20-24 Junio 2000.
6. LEY 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica. BOE núm. 159/ 28826- 28848.
7. Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica. BOE 274/40126-132.
8. Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal.
9. Real Decreto 223/2004, de 7 de febrero, por el que se establecen los requisitos para la realización de ensayos clínicos con medicamentos. Ministerio de Sanidad y Consumo. BOE n.º 33, 2004.
10. 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. Diario Oficial de las Comunidades Europeas. 1 de mayo de 2001. L 121/34-44.

Conflicto de intereses

Los autores no hemos recibido ayuda económica alguna para la realización de este trabajo. Tampoco hemos firmado ningún acuerdo por el que vayamos a recibir beneficios u honorarios por parte de alguna entidad comercial. Ninguna entidad comercial ha pagado, ni pagará, a fundaciones, instituciones educativas u otras organizaciones sin ánimo de lucro a las que estamos afiliados.