

Control ético de la investigación biomédica en Euskadi por los Comités Éticos de Investigación

(Ethical control of biomedical research in the Basque Country by the Ethical Research Committees)

GORROTXATEGI GORROTXATEGI, Pedro
Centro de Salud de Ermua. Santa Ana s/n.
48260 Ermua
pedrojesus.gorrotxategigorrotxategi@osakidetza.net

ALFONSO FARNÓS, Iciar
Gobierno Vasco. Dpto. de Sanidad y Consumo. Dirección de Farmacia. Donostia-San Sebastian, 1.
01010 Vitoria-Gasteiz
cevime1-san@ej-gv.es

En el presente trabajo se expone la experiencia del trabajo en un Comité Ético de Investigación Clínica. La metodología de valoración de los estudios de investigación humana y su trabajo a favor de la participación segura y libre de las personas en dichos estudios. Se revisa desde dicha perspectiva la actividad del Comité Ético de Euskadi.

Palabras Clave: Investigación. Ética. Comité.

Lan honetan, Ikerketa Klinikoko Batzorde Etiko baten lan esperientzia azalduko dizuegu. Giza ikerketari buruzko azterketak baloratzeko metodologia ikusiko dugu, baita pertsonen azterketa horietan askatasunez eta segurtasunez parte har dezaten egiten duten lana ere. Ikuspegi horretatik aztertuko dugu Euskadiko Batzorde Etikoaren jardura.

Giltza-Hitzak: Ikerketa. Etika. Batzordea.

Dans ce travail, on parle de l'expérience de travail dans un Comité Éthique de Recherche Clinique. La méthodologie d'évaluation des études de recherche humaine et le travail en faveur de la participation sûre et libre des personnes dans ces études. L'activité du Comité Éthique du Pays Basque est, de ce point de vue, révisée.

Mots Clés: Recherche. Ethique. Comité.

1. OBJETIVOS

A partir de la experiencia del Comité Ético de Investigación Clínica de Euskadi el objetivo del presente trabajo es analizar los controles sobre la investigación biomédica, las funciones que desempeñan los Comités Éticos de Investigación clínica, la organización de Comités existente en la Comunidad Autónoma del País Vasco y su funcionamiento. Finalmente, se expone el trabajo realizado por el Comité de Euskadi desde su fundación en 2005 hasta el año 2008. El objetivo de esta exposición es acercar al lector a la labor de los Comités Éticos en su función de control y a la vez de impulso de la investigación biomédica.

2. METODOLOGÍA

Se ha procedido a la revisión de los principios éticos y legales que regulan la investigación biomédica, analizando el funcionamiento de un comité ético de investigación como garante de los derechos de los sujetos que participan en una investigación. Para ello se han revisado las actas de las reuniones del Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) de Euskadi, analizando las evaluaciones realizadas y la repercusión de esta evaluación.

Para conseguir ese fin se han revisado, igualmente, las directrices internacionales en relación con la investigación en seres humanos (Declaración de Helsinki) de la normativa europea (Directiva 2001/20/CE del Parlamento Europeo), de las normas nacionales tanto relativas a la investigación (Real Decreto 223/2004 sobre ensayos clínicos, Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios y Ley 14/2007, de 3 de Julio, de Investigación biomédica) como las relativas a la protección de las personas (Ley 41/2002 reguladora de la autonomía del paciente y Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal), así como la legislación autonómica en relación con la investigación y los comités de investigación (Orden del 28 de septiembre de 1994 de acreditación de los Comités Éticos de Investigación Clínica en la Comunidad Autónoma del País Vasco y Decreto 3/2005 por el que se crea el Comité Ético de Investigación clínica de la Comunidad autónoma del País Vasco).

3. CONTROL ÉTICO DE LA INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA. ASPECTOS HISTÓRICOS

La participación de seres humanos en investigación biomédica ha planteado desde tiempos remotos serios dilemas morales. El conocimiento de las atrocidades perpetradas en los campos de concentración nazis motivó el desarrollo de los llamados códigos históricos, el de Nuremberg y el de Helsinki, documentos que han facilitado que los profesionales de la biomedicina puedan ejercer su actividad con respeto a una serie de principios éticos y jurídicos.

El origen de la creación de los Comités Éticos de Investigación Clínica (CEIC) surge de la necesidad de establecer un control público que concilie el respeto de los derechos de las personas que participan en investigación con el interés de la sociedad en el avance del conocimiento científico.

La Declaración de Helsinki elaborada por la 18ª Asamblea Médica Mundial Hel-sinki en 1964 (última actualización Seúl, 2008)⁽¹⁾, ha sido promulgada como principios éticos que sirven para orientar a los médicos y a otras personas que realizan investigación médica en seres humanos, incluyendo la investigación de material humano o de información identificables. Estos principios establecen que el protocolo de la investigación debe enviarse antes de comenzar el estudio, a un comité de ética de investigación independiente del investigador, del patrocinador o de cualquier otro tipo de influencia indebida y que deberá considerar las leyes y reglamentos vigentes en el país donde se realiza la investigación, y las normas internacionales vigentes.

En relación a la aplicación de los principios éticos en la realización de ensayos clínicos con medicamentos y como resultado de la tercera Conferencia Internacional de Armonización (ICH), se elaboró un documento oficial para armonizar las normas de buenas prácticas clínicas (BPC) entre los países de la Unión Europea, Japón y Estados Unidos. Esta guía ICH de BPC fue aprobada en julio de 1996 por el Comité de Especialidades Farmacéuticas (CPMP) de la Unión Europea Clínica (CPMP/ICH/135/95)⁽²⁾. A partir del 17 de enero de 1997 todos los ensayos clínicos que fueran a realizarse en la Unión Europea debían seguir estas normas ICH. Las Normas de Buena Práctica Clínica (BPC) establecen que los ensayos clínicos deben ser diseñados, realizados y comunicados de modo que se asegure que los datos son fiables y que se protegen los derechos y la integridad de los sujetos, manteniendo la confidencialidad de sus datos. Estas normas señalan las responsabilidades de los diferentes agentes implicados en cada una de las fases de planificación y ejecución de un ensayo clínico y requieren la existencia de unos procedimientos preestablecidos por escrito que se apliquen de forma sistemática en la organización, dirección, recogida de datos, documentación y verificación de los ensayos clínicos (procedimientos normalizados de trabajo).

El parlamento europeo aprobó el 4 de Abril de 2001 la Directiva 2001/20/CE⁽³⁾ sobre la aplicación de las BPC en la realización de ensayos clínicos con medicamentos de uso humano con el objetivo de agilizar la tramitación de las autorizaciones para la realización de ensayos clínicos con medicamentos. El Real decreto, 223/2004⁽⁴⁾, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos incorporó en su totalidad al ordenamiento jurídico interno la Directiva 2001/20/CE.

Actualmente los CEIC están acreditados en cumplimiento de la legislación en materia de ensayos clínicos con medicamentos, R. D. 223/2004 y la LEY 29/2006⁽⁵⁾, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios, que definen las funciones asignadas a los Comités Éticos de Investigación Clínica.

La legislación define un ensayo clínico como “toda investigación para determinar o confirmar los efectos clínicos, farmacológicos, las reacciones adversas, y/o de estudiar la absorción, distribución, metabolismo y excreción de uno o varios medicamentos en investigación con el fin de determinar su seguridad y/o su eficacia”.

La normativa actualmente vigente exige que para la realización de ensayos clínicos con medicamentos se precisará del dictamen favorable del CEIC correspondiente, de la conformidad de la dirección de cada uno de los centros donde el ensayo vaya a realizarse y de la autorización de la Agencia Europea de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMyPS).

A partir de la promulgación de la Ley de Investigación Biomédica (LIB) se establece un control ético obligatorio para todo proyecto de investigación que implique intervenciones en seres humanos o la utilización de muestras biológicas de origen humano. La Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica establece que “la autorización y desarrollo de cualquier proyecto de investigación sobre seres humanos o su material biológico requerirá el previo y preceptivo informe favorable del Comité de Ética de la Investigación”⁽⁸⁾. Esta norma describe los principios que deben ser aplicados en la realización de investigaciones relacionadas con la salud que impliquen procedimientos invasivos, la donación y utilización de ovocitos, espermatozoides, preembriones, embriones y fetos humanos o de sus células, tejidos u órganos con fines de investigación biomédica, el tratamiento de muestras biológicas y los biobancos⁽⁹⁾. En la Disposición transitoria tercera, se indica que los CEIC dejarán de existir cuando se constituyan los nuevos “Comités de Ética de la Investigación”, pero que mientras tanto no se constituyan los Comités de Ética de la Investigación, los CEIC podrán asumir dichas competencias. Actualmente los CEICs acreditados tanto en Euskadi, como en el resto de Comunidades Autónomas, están asumiendo estas funciones, a la espera del necesario proceso de reacreditación de los comités para adecuarse a la Ley 14/2007 de Investigación Biomédica.

4. FUNCIONES DE LOS COMITÉS ÉTICOS DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

La actividad de los Comités Éticos de Investigación Clínica (CEICs) se centra en la evaluación de los proyectos de investigación en seres humanos, analizando los aspectos metodológicos, éticos y legales de los mismos, y en el seguimiento posterior de los estudios una vez han sido autorizados. La legislación establece que la función principal de los Comités Éticos de Investigación Clínica es la de velar y proteger los derechos, seguridad y bienestar de los sujetos que participan en un proyecto de investigación y ofrecer garantía pública al respecto.

Los aspectos que se valoran en la evaluación de un proyecto de investigación son los siguientes:

- El diseño metodológico, considerando si es adecuado para alcanzar los objetivos planteados en el proyecto, así como los aspectos éticos y legales
- La idoneidad de los investigadores y la adecuación de las instalaciones
- El balance riesgo/beneficio: la justificación de los riesgos e inconvenientes previsibles en relación con los beneficios esperables
- Los métodos y los documentos que vayan a utilizarse para informar a los sujetos que participan en la investigación con el fin de obtener su consentimiento informado. Se revisa la información que se ofrece al paciente con la finalidad de que además de cumplir los imperativos legales, sea comprensible e informe de los aspectos más relevantes del estudio
- Las modificaciones relevantes de los estudios autorizados

5. SISTEMA DE COMITÉS ÉTICOS DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA EN EUSKADI

A nivel autonómico, se publicó la orden de 28 de septiembre de 1994, del Consejero de Sanidad, de acreditación de los Comités Éticos de Investigación Clínica en la Comunidad Autónoma del País Vasco con el objeto de regular la acreditación de los Comités Éticos de Investigación Clínica que se constituyan en el ámbito de la Comunidad Autónoma del País Vasco⁽⁶⁾.

Uno de los cambios que introdujo el Real Decreto 223/2004 respecto a la normativa anteriormente vigente, fue la exigencia de un dictamen único en la evaluación de ensayos clínicos multicéntricos, de forma que se exige un único dictamen, independientemente del número de comités éticos implicados. A raíz de este nuevo procedimiento se consideró necesario modificar el sistema de comités en Euskadi, de forma que se transitó de un sistema constituido por seis comités adscritos a centros hospitalarios a un sistema estructurado en el mantenimiento de estos seis comités, y en la creación de un CEIC Autonómico, el Comité Ético de Investigación Clínica de Euskadi (CEIC-E). El CEIC Autonómico fue creado mediante el decreto 3/2005 de 11 de enero, por el que se crea el Comité Ético de Investigación clínica de la Comunidad autónoma del País Vasco⁷ para intervenir en la valoración de todos los ensayos clínicos multicéntricos con medicamentos y productos sanitarios que sean realizados en centros sanitarios de Euskadi, y de aquéllos que sean remitidos de forma extraordinaria por centros sanitarios u otros comités acreditados en la Comunidad Autónoma, o por la Fundación Vasca de Innovación e Investigación Sanitarias. Además, este comité evalúa los estudios post-autorización de tipo observacional prospectivos con medicamentos y productos sanitarios que se realicen en centros sanitarios de Euskadi.

6. FUNCIONAMIENTO Y ORGANIZACIÓN DE LOS COMITÉS ÉTICOS DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Las funciones asignadas a los CEIC en el Real Decreto 223/2004 son las siguientes:

- Ponderar los aspectos metodológicos, éticos y legales de los ensayos clínicos.
- Evaluar las modificaciones relevantes de los ensayos clínicos autorizados.
- Realizar un seguimiento del ensayo, desde su inicio hasta la recepción del informe final.

Las funciones asignadas a los CEIC en la Ley de Investigación Biomédica son las siguientes:

- Evaluar la cualificación del investigador principal y la del equipo investigador así como la factibilidad del proyecto.
- Ponderar los aspectos metodológicos, éticos y legales del proyecto de investigación.
- Ponderar el balance de riesgos y beneficios del proyecto evaluado.
- Velar por el cumplimiento de procedimientos que permitan asegurar la trazabilidad de las muestras.

En referencia a los requisitos de composición de los CEICs, el Real Decreto 223/2004 establece que:

- Entre los miembros figurarán médicos, uno de los cuales será farmacólogo clínico; un farmacéutico de hospital, y un Diplomado universitario en Enfermería.
- Al menos un miembro será independiente de los centros en los que se lleven a cabo proyectos de investigación que requieran la evaluación ética por parte del comité.
- Al menos dos miembros deben ser ajenos a las profesiones sanitarias, uno de los cuales deberá ser Licenciado en Derecho.
- LEY 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios añade la exigencia de un farmacéutico de atención primaria.

La normativa afirma que en los ensayos clínicos con menores es preciso que el CEIC cuente con expertos en pediatría o que haya recabado asesoramiento sobre cuestiones clínicas, éticas y psicosociales en el ámbito de la pediatría; igualmente, al hablar de ensayos clínicos con adultos incapacitados indica que es preciso que el CEIC cuente con expertos en la enfermedad en cuestión o que haya recabado asesoramiento de este tipo de expertos sobre cuestiones clínicas, éticas y psicosociales en el ámbito de la enfermedad y grupo de pacientes afectados. En cumplimiento de esta exigencia, el CEIC de Euskadi cuenta en su composición con un pediatra, un neurólogo y un psiquiatra.

Como requisitos de composición, la legislación también establece que en los casos que exista Comisión de Investigación o Comité de Ética Asistencial, deberá formar parte del comité un miembro de cada una de ellas. La pertenencia a un CEIC será incompatible con cualquier clase de intereses derivados de la fabricación y venta de medicamentos y productos sanitarios.

La Ley de Investigación Biomédica únicamente hace referencia a que para la acreditación de un Comité de Ética de la Investigación se ponderarán, al menos, los siguientes criterios: la independencia e imparcialidad de sus miembros respecto de los promotores e investigadores de los proyectos de investigación biomédica, así como su composición interdisciplinar.

Los CEIC deben elaborar y seguir para su funcionamiento unos procedimientos normalizados de trabajo en cuanto a su composición, periodicidad de las reuniones, modo de convocar a sus miembros, evaluación inicial de los protocolos y sistema de seguimiento de los ensayos y archivo y conservación de la documentación del comité y de la relacionada con los ensayos clínicos evaluados, tal como indica el Real Decreto 223/2004 en su artículo 14. En este sentido, los CEIC han elaborado unos procedimientos normalizados de trabajo (PNTs) referentes a la evaluación y el seguimiento de los ensayos clínicos, los cuales se remiten a las autoridades competentes para solicitar su acreditación. El CEIC de Euskadi, por otra parte, ha elaborado los procedimientos que describen las actividades que debe realizar en la evaluación y seguimiento de los proyectos de investigación regulados por la LIB.

Se describen a continuación cada una de las funciones atribuidas a los CEIC y la forma en que se cumplen.

6.1. Principios éticos y legales

El Código de Ética y Deontología Médica de 1999⁽¹⁰⁾, elaborado por la Organización Médica Colegial española, del 10 de septiembre de 1999, dedica su artículo 29 a analizar la experimentación médica sobre la persona, exponiendo los siguientes puntos:

1. El avance en Medicina está fundado en la investigación y por ello no puede prescindir, en muchos casos, de la experimentación sobre seres humanos, que sólo podrá realizarse cuando lo que se quiere experimentar haya sido satisfactoriamente estudiado y de acuerdo con los criterios, reglas o principios fijados en la Ley.
2. La investigación médica en seres humanos cumplirá las garantías exigidas al respecto con las declaraciones de la Asociación Médica Mundial. Requieren una particular protección en este asunto aquellos seres humanos biológica, social o jurídicamente débiles o vulnerable.
3. Deberá recogerse el consentimiento libre y explícito del individuo sujeto de experimentación de quien tenga el deber de cuidarlo en caso de que sea menor o incapacitado. Previamente se le habrá informado de forma adecuada de los objetivos, métodos y beneficios previstos del proyecto, así como de los riesgos y molestias potenciales. También se le indicará su derecho a no participar en la investigación y a retirarse en cualquier momento, sin que por ello resulte perjudicado.
4. Los riesgos o molestias que conlleve la investigación no serán desproporcionados ni le supondrán al sujeto merma de su conciencia moral o de su dignidad. El médico interrumpirá la investigación si se detecta un posible peligro.
5. El médico está obligado a mantener una clara distinción entre los procedimientos en fase de ensayo y los que ya han sido aceptados como válidos para la práctica correcta de la Medicina del momento. La investigación de nuevos procedimientos no privará al paciente de recibir un tratamiento válido.
6. El médico está obligado a utilizar prácticas validadas. No es deontológico usar procedimientos no autorizados, a no ser que formen parte de un proyecto de investigación debidamente formalizado.

Estos principios concuerdan con los principios éticos recogidos en la “Declaración de Helsinki”, en la que se afirma que es deber del médico proteger la vida, la salud, la dignidad, la integridad, el derecho a la autodeterminación, la intimidad y la confidencialidad de la información personal de las personas que participen en una investigación (art. 11).

El Real Decreto 223/2004 que regula los ensayos clínicos también afirma que en todos los estudios deberá constar de modo explícito que el trabajo cumple con la Ley Orgánica 15/1999⁽¹¹⁾, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter

personal y con los principios éticos recogidos en la Declaración de Helsinki¹² de la Asociación Médica Mundial.

La Ley de investigación biomédica 14/2007 también indica que tiene como objetivo regular, con pleno respeto a la dignidad e identidad humanas y a los derechos inherentes a la persona, la investigación biomédica.

6.2. Idoneidad y metodología de los estudios

El Real Decreto 223/2004 sobre ensayos clínicos exige que los CEICs deben garantizar la idoneidad de los estudios y la adecuación de la metodología empleada para el fin propuesto. Así, sólo deberían realizarse ensayos clínicos cuando los objetivos impliquen un avance sobre el conocimiento científico sobre el ser humano o de su estado de salud y siempre que se minimicen los riesgos en los sujetos participantes en él.

La Ley de Investigación Biomédica indica en su artículo 10^º que cualquier investigación de carácter biomédico deberá estar científicamente justificada, cumplir con los criterios de calidad científica generalmente aceptados y realizarse de acuerdo con las obligaciones y estándares profesionales adecuados, bajo la supervisión de un investigador científicamente cualificado, siendo evaluada a su finalización.

6.3. Información al participante, consentimiento informado

Uno de los aspectos abordados por el Real Decreto 223/2004 es la información para los pacientes que debe ser lo más asequible posible para cualquier persona que no tenga una formación específica en aspectos sanitarios. Dicha información debe incluir el objetivo y metodología del estudio, los posibles beneficios para el paciente, los posibles efectos secundarios y el carácter voluntario de la participación, así como, la posibilidad de retirarse en cualquier momento sin que por ello se altere la relación médico-paciente. Igualmente deberá constar qué personas tendrán acceso a los datos del paciente y debe hacer referencia a que se respetará la legislación vigente.

La Declaración de Helsinki indica que existen poblaciones que son particularmente vulnerables y que necesitan una protección especial. Estas poblaciones incluyen los que no pueden otorgar o rechazar el consentimiento por sí mismos y los que pueden ser vulnerables a coerción o influencia indebida (art. 9). La investigación en una población vulnerable sólo se justifica si la investigación responde a las necesidades de salud de esa población y si existen posibilidades razonables de que la población, sobre la que se efectúa la investigación, puede beneficiarse de sus resultados (art. 17).

Siguiendo con la Declaración de Helsinki, para la investigación médica en la que se utilicen material o datos humanos, el médico debe pedir un consentimiento (art. 25). Cuando el individuo potencial sea incapaz, el médico debe pedir el consentimiento informado a su representante legal (art. 27). Si el individuo es considerado incompetente, pero es capaz de dar su asentimiento a participar o no en una investigación, el médico debe pedirlo, además del consentimiento del representante legal (art. 28).

La normativa vigente (Real Decreto 223/2004 y ley 14/2007) exige a su vez la máxima protección de las poblaciones más vulnerables en la obtención del consentimiento informado. Los Comités Éticos de Investigación Clínica como garantes de los derechos y protección de las poblaciones más vulnerables, deberán supervisar el método de obtención de este consentimiento.

6.3.1. Consentimiento en menores de edad

Si el sujeto es menor de edad se obtendrá el consentimiento informado de los padres o del representante legal del menor. Cuando el menor tenga 12 o más años, deberá prestar su consentimiento para participar en el ensayo. Igualmente hay obligación de poner en conocimiento del Ministerio Fiscal las autorizaciones de los ensayos clínicos cuya población incluya a menores.

La Ley 41/2002⁽¹³⁾ de autonomía del paciente, dice que en el caso de menores no incapaces ni incapacitados, emancipados o con 16 años cumplidos, no cabe prestar el consentimiento por representación. Son ellos los que deben dar el consentimiento y no sus padres, aunque a los padres se les informará cuando el riesgo sea grave, según el criterio del facultativo, y su opinión será tenida en cuenta para la toma de la decisión. Pero dicha ley excluye de esta salvedad a los ensayos clínicos, que se rigen por lo establecido con carácter general sobre la mayoría de edad (18 años). Por lo tanto la doctrina del “menor maduro”, la idea de que a los 16 años existe una “mayoría de edad sanitaria”, en el caso de los ensayos clínicos y los niños como sujetos de investigación, no tiene lugar⁽¹⁴⁻¹⁵⁾.

La ley de investigación biomédica 14/2007 es menos explícita en este aspecto. En su artículo 4 dice que las personas incapacitadas y los menores participarán en la medida de lo posible y según su edad y capacidades en la toma de decisiones a lo largo del proceso de investigación, aunque esta misma ley en su disposición final segunda, dice que en lo no previsto en esta Ley, como es el caso del consentimiento informado a menores, sería de aplicación la ley 41/2002 de autonomía del paciente.

6.3.2. Consentimiento en adultos incapaces

Si el sujeto es un adulto sin capacidad para otorgar su consentimiento deberá obtenerse el consentimiento informado de su representante legal y cuando las condiciones lo permitan, éste deberá prestar su consentimiento, después de haber recibido la información precisa adaptada a su nivel de entendimiento. Si el sujeto no es capaz de tomar la decisión debido a su estado físico o psíquico y carece de representante legal y en situaciones de riesgo grave sin alternativa terapéutica apropiada, se consultará a personas vinculadas con él por razones familiares o de hecho y esta eventualidad deberá estar prevista en la documentación del ensayo aprobada por el Comité ético de Investigación Clínica.

El Real Decreto 223/2004 establece que en los ensayos clínicos con adultos incapacitados es preciso que el CEIC cuente con expertos en la enfermedad en cuestión o que haya recabado asesoramiento de este tipo de expertos sobre cuestiones clínicas, éticas y psicosociales en el ámbito de la enfermedad y grupo de pacientes afectados. En cumplimiento de esta exigencia, forman parte en el CEIC de Euskadi un médico especialista en Neurología y un médico especialista en Psiquiatría.

6.3.3. Embarazo y lactancia

El Real Decreto 223/2004 establece que en mujeres gestantes o en período de lactancia, sólo se podrán realizar ensayos clínicos sin beneficio potencial directo para ellas cuando el Comité Ético de Investigación Clínica concluya que no suponen ningún riesgo previsible para su salud ni para la del feto o niño, y que se obtendrán conocimientos útiles y relevantes sobre el embarazo o la lactancia.

Según la ley de investigación biomédica 14/2007 sólo podrá realizarse una investigación en una mujer embarazada cuando el objetivo de la investigación sea buscar un beneficio de otras mujeres embarazadas, sobre los fetos o los niños lactantes, cuando no sea posible realizar una investigación similar en mujeres no embarazadas o lactantes y que la mujer embarazada, lactante o los representantes legales del niño, en su caso, presten su consentimiento.

6.4. Compensaciones económicas

El artículo 30 del Real Decreto 223/2004 indica que todos los aspectos económicos relacionados con el ensayo clínico deben quedar reflejados en el contrato que se suscribe entre el promotor y cada uno de los centros donde se va a realizar el ensayo. En dicho contrato se deben especificar los costes indirectos que aplicará el centro, así como los costes directos extraordinarios por la participación en el ensayo, considerando como tales aquellos gastos ajenos a los que se hubiera producido si el sujeto no hubiera participado en el ensayo, como análisis y exploraciones complementarias añadidas, cambios en la duración de la atención a los enfermos. El contrato también refleja el posible reembolso por gastos a los pacientes, compra de aparatos y compensación para los sujetos del ensayo e investigadores. También costarán los términos y plazos de los pagos, así como cualquier otra responsabilidad subsidiaria que contraigan las partes.

Los CEICs deben conocer y evaluar las cantidades y, en su caso, previsiones de remuneración o compensación para los investigadores y sujetos del ensayo y los aspectos relevantes de cualquier acuerdo entre el promotor y el centro, que han de constar el contrato del ensayo clínico.

6.5. Seguimiento de los estudios

El seguimiento exhaustivo de los proyectos de investigación autorizados es una de las funciones principales que debe realizar un CEIC. Para ello, los comités deben elaborar unos procedimientos normalizados de trabajo en cuanto al sistema de seguimiento de los ensayos clínicos evaluados, tal como indica el Real Decreto 223/2004 en su artículo 14.

Por otra parte, la ley de Investigación biomédica indica que los comités deben realizar las funciones de seguimiento de los estudios dictaminados favorablemente por los comités, de forma que exige que el Comité de Ética de la Investigación debe tomar las medidas que sean oportunas con el fin de comprobar que la continuidad del proyecto está justificada a la luz de los nuevos conocimientos que se alcancen a lo largo de la ejecución del estudio.

Igualmente, la “Declaración de Helsinki” establece que “el comité tiene el derecho de controlar los ensayos en curso y el investigador tiene la obligación de proporcionar información del control al comité, en especial sobre todo incidente adverso grave. Igualmente, dice, que no se debe hacer ningún cambio en el protocolo sin la consideración del comité.

En cumplimiento de estas exigencias, el CEIC de Euskadi ha aprobado un plan de seguimiento que incluye los siguientes objetivos específicos:

6.5.1. Verificación del cumplimiento de las exigencias legales

La legislación en materia de investigación clínica exige el envío a los CEIC por parte del promotor/investigador de una serie de informes que detallen la situación de cada proyecto, no solo respecto a comunicación de inicio, desarrollo o finalización, sino también respecto a la notificación de cualquier información de seguridad relevante.

Se realiza esta comprobación del seguimiento a través de una aplicación informática que permite registrar los informes recibidos, y que dispone de un sistema de alarma para avisar a la secretaría del comité de la ausencia del correspondiente informe. En cumplimiento de estas medidas se revisan las siguientes cuestiones:

- Aspectos administrativos relacionados con el inicio del ensayo, con la renovación de las pólizas de seguro, con las muestras del ensayo, así como con modificaciones administrativas que puedan producirse.
- Cuestiones relacionadas con la ejecución del protocolo: desviaciones del protocolo, cumplimiento de los plazos, modificaciones relevantes del protocolo, informes periódicos, informe final, publicaciones, etc.
- Seguimiento de la seguridad, fundamentalmente a partir de la comunicación de los acontecimientos adversos. Se trata no sólo de las reacciones adversas individuales que ocurren en el centro investigador, sino también de los informes orientados a la reevaluación del balance riesgo-beneficio y a decidir si el ensayo puede seguir adelante, en atención a ese balance, y en caso de que aparezcan riesgos nuevos, decidir si es necesario informar al paciente sobre ellos. Para que el CEIC pueda tomar sus decisiones, necesita tener en cuenta la información ya elaborada, es decir, los informes de seguridad del estudio.
- Información sobre publicación de resultados del estudio:
 - El Real Decreto 223/2004, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos establece que el promotor está obligado a publicar los resultados, tanto positivos como negativos, de los ensayos autorizados en revistas científicas.
 - La Ley 14/2007 de 3 de julio, de Investigación biomédica, afirma que los investigadores deberán hacer públicos los resultados de las investigaciones una vez concluidas.
 - La Declaración de Helsinki establece que se deben publicar tanto los resultados negativos e inconclusos como los positivos o de lo contrario deben estar a la disposición del público.

En este sentido, una de las funciones que se revisan es la publicación de los resultados de los estudios finalizados, y el índice de impacto de la publicación.

6.5.2. Verificación o comprobación in situ de la realización del ensayo

Un aspecto esencial es garantizar si los estudios se están realizando conforme a los protocolos aprobados, garantizando el cumplimiento de las Normas de Buena Práctica Clínica (BPC).

El plan de seguimiento del CEIC-E ha contemplado la creación de una comisión de seguimiento en el seno del propio comité para analizar de forma periódica las tareas correspondientes a la comprobación de si los estudios en fase de realización se están realizando de acuerdo a los estándares éticos y legales exigidos. Esta comisión de seguimiento tiene, entre sus funciones asignadas, la de establecer criterios para la elección de ensayos que deben ser revisados. Estas tareas no han sido realizadas a fecha de hoy, y se prevé su puesta en marcha en el ejercicio 2010.

7. EXPERIENCIA DE FUNCIONAMIENTO DEL CEIC DE EUSKADI

El CEIC de Euskadi se creó en 2005 con el objetivo principal de evaluar los ensayos clínicos multicéntricos y los estudios post-autorización de tipo observacional en cumplimiento del decreto 3/2005. Está formado por 26 profesionales pertenecientes al ámbito sanitario público y privado, está presidido por el Director de la cátedra Interuniversitaria de derecho y Genoma Humano de la universidad de Deusto y Universidad del país Vasco y cuenta con personas ajenas al ámbito sanitario (Anexo 1).

Las funciones correspondientes a al secretaría del Comité ético de Investigación Clínica de Euskadi están desempeñadas por:

- Un Técnico, médico especialista en Farmacología Clínica, que desempeña las funciones de Secretaria del Comité.
- Un auxiliar administrativo.
- Una farmacéutica responsable de seguimiento y calidad del Comité.

Existe una comisión para el seguimiento de los ensayos clínicos que reúne a un grupo seleccionado de los integrantes del Comité (anexo 2).

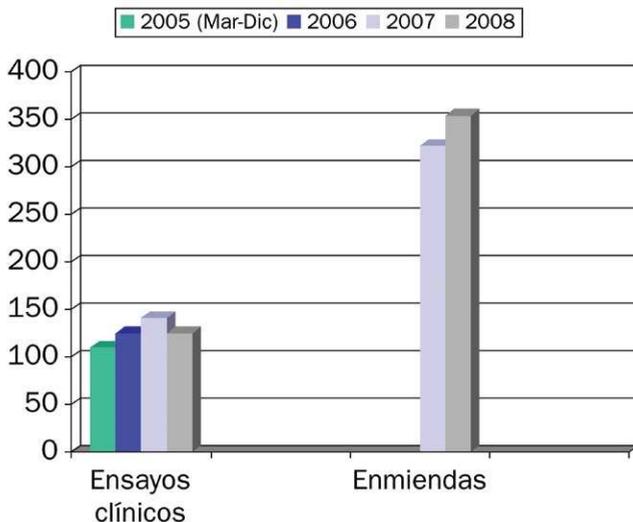
En el año 2006 se adoptó la decisión de instaurar un sistema de gestión de la calidad basado en la norma ISO 9001:2000, que promueve un enfoque basado en procesos. Se ha aprobado el Plan de Calidad de Calidad, y se ha previsto realizar la primera auditoría interna a finales del año 2009. La composición de la Comisión de Calidad se encuentra en el anexo 3.

Por otra parte, el CEIC de Euskadi está acreditado como comité ético externo de los Biobancos autorizados en Euskadi, habiéndose elaborado para ello los Procedimientos Normalizados de Trabajo correspondientes a esta función, tal y como se describe en la Ley de Investigación Biomédica.

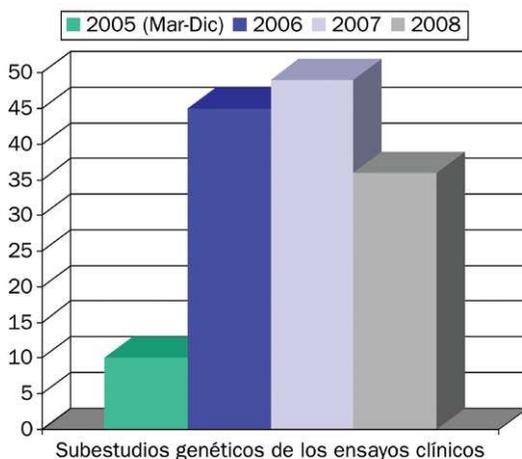
7.1. Resumen de la actividad realizada

Los siguientes gráficos resumen la actividad evaluadora del CEIC-E

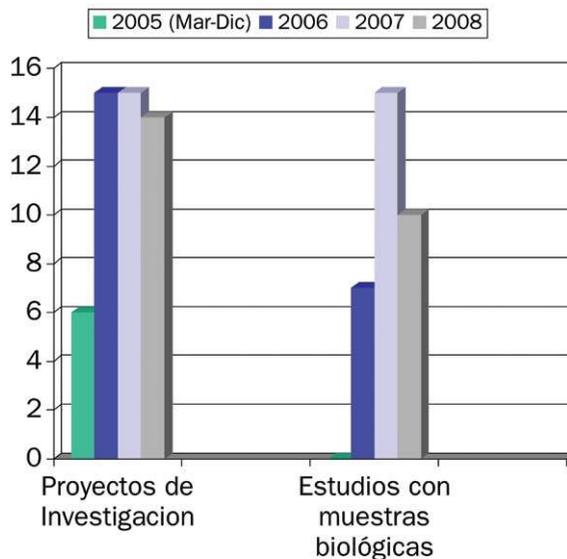
Gráfica 1. Ensayos Clínicos y Enmiendas



Gráfica 2. Subestudios genéticos de los Ensayos Clínicos



Gráfica 3. Proyectos de Investigación y estudios con muestras biológicas



7.2. Principales motivos de solicitud de aclaraciones

Durante el proceso de evaluación de un comité, se solicitan de forma habitual aclaraciones a aspectos dudosos en el correspondiente proceso de valoración de un ensayo clínico o proyecto de investigación.

Un estudio sobre el porcentaje de las diversas aclaraciones solicitadas realizado en el CEIC del Hospital Mutua de Tarrasa en Barcelona⁽¹⁶⁾, pero que recoge varios estudios multicéntricos, observan que la mitad, aproximadamente (45,5%) se corresponden con modificaciones éticas, un tercio (entre el 31 y 36%) metodológicas o de diseño y menos del 20% (entre el 11 y 18%) modificaciones normativo-legales. En cuanto a la homogeneidad o no de las aclaraciones presentadas por los diversos CEIC, indican que aunque existe gran variabilidad en las aclaraciones solicitadas por los diferentes CEIC que evalúan un ensayo clínico, en general, el resultado final de aprobación o denegación de un determinado ensayo clínico suele ser coincidente entre los diferentes CEIC.

Respecto a la experiencia del CEIC de Euskadi, se ha procedido a la revisión de las actas de las reuniones del CEIC-E analizando los principales motivos que han motivado la solicitud de aclaraciones han sido los siguientes:

7.2.1. Aclaraciones de tipo ético

Información al paciente:

Las hojas de información al paciente son en general demasiado extensas, en ocasiones superan las de 20 páginas, detallando todos los procedimientos que se realizan

en cada una de las visitas. En ocasiones utilizan terminología médica incomprensible para un profano en la materia; ya que una extensión inapropiada del documento perjudica el cumplimiento del fin al que se dirige, lo que puede afectar en definitiva al derecho del paciente a obtener una información comprensible y adecuada. Dentro de esas extensas hojas, en ocasiones la informaciones relevantes sobre el fármaco, o se omiten, o están diluidas entre una gran información intrascendente. Se debe informar de las alternativas de tratamiento, e indicar que la atención suministrada al paciente se mantendrá con independencia de que otorgue o no el consentimiento para participar en el estudio.

Otra de las aclaraciones solicitadas se refiere al consentimiento para la utilización de muestras biológicas, que debe estar sujeto a las exigencias de la Ley 17/2007, de Investigación Biomédica, según la cual, los consentimientos informados a efectos de obtención de una muestra biológica deben ser ampliados para incorporar información sobre el lugar de la realización del estudio y destino de la muestra al término de la investigación (sistema de almacenamiento, cumplimiento de la legislación en materia de protección de datos,..), informando sobre el derecho a recibir información y el derecho a no ser informados de los donantes de la muestra.

Se han solicitado además aclaraciones sobre aspectos relacionados con la protección de la salud del paciente como información sobre los riesgos y/o molestias implícitas a la posibilidad de ser asignado al grupo de tratamiento con placebo o la posibilidad de utilización de medicación de rescate.

En ocasiones la participación en un proyecto de investigación conlleva la realización de procedimientos que no corresponden a la práctica clínica habitual, y que pueden causar riesgos y /o molestias que deben ser claramente explicadas al sujeto que participa en un proyecto de investigación.

Únicamente se otorga el informe favorable cuando tras las aclaraciones solicitadas se modifican los documentos de cara a facilitar la obtención libre y voluntaria del consentimiento informado.

7.2.2. Aclaraciones sobre el cumplimiento de la normativa vigente

Los comités exigen que los consentimientos reflejen las exigencias de cumplimiento de los requerimientos legales, como la Ley 14/2007 de Investigación Biomédica y de Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal y el Real Decreto 1720/2007, de 21 de diciembre, por el que se aprueba el Reglamento de desarrollo de la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal, la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica. También se han solicitado aclaraciones referentes a que en los consentimientos se refleje la existencia de una póliza de seguro o que se haya contemplado en el protocolo la comunicación al ministerio fiscal en caso de investigación con menores de edad.

En el caso de que se envíen datos del estudio a países fuera de España y en el caso de que la legislación de dichos países no facilite el mismo nivel de protección de datos que la legislación española, se ha exigido que el promotor tome las medi-

das adecuadas para proteger su privacidad como mínimo con el nivel de protección que ofrece la legislación vigente en nuestro país.

7.2.3. Aclaraciones metodológicas

Se han solicitado las siguientes aclaraciones:

Justificación de la dosis elegida, o de la variable principal y adecuación de la duración del estudio a dicha variable, justificación de las variables compuestas, forma de realización del cálculo muestral, relevancia clínica del resultado, criterios de inclusión y exclusión de los sujetos sometidos al estudio.

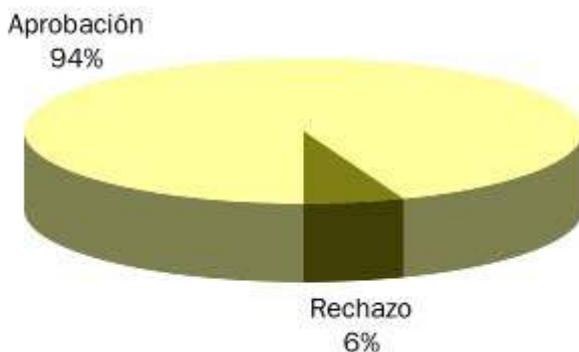
Se han solicitado aclaraciones mayores cuando se plantea un estudio de extensión en el que todos los pacientes reciben durante un periodo de administración prolongado un tratamiento cuya eficacia y seguridad no ha sido suficientemente testado.

Únicamente se otorga el informe favorable cuando tras las aclaraciones solicitadas se justifican las dudas surgidas en el procedimiento de evaluación, que justifique éticamente la realización del estudio.

7.3. Dictamen final del Comité

Tras la evaluación de los proyectos de investigación, tiene lugar en el seno del comité un proceso deliberativo, que da lugar a la adopción de las decisiones pertinentes según criterios objetivos y razonados que deben constar de forma explícita en el dictamen. En cumplimiento de este procedimiento, el CEIC de Euskadi ha emitido un Informe Desfavorable en un 6 % de los proyectos evaluados. (Período 2005-2008). (Gráfica 4)

Gráfica 4. Aprobación de proyectos de investigación por el CEIC-E



8. CONCLUSIONES

1. Los Comités Éticos de Investigación desempeñan la función de proteger a las personas que participan en una investigación a la vez que garantizan que la decisión de participación sea libre y no tenga repercusiones negativas para su salud.
2. Existen en la legislación tanto internacional como nacional y autonómica mecanismos suficientes para proteger a las personas que participan en una investigación.
3. La revisión realizada indica que el trabajo realizado por el comité ha garantizado la protección de los derechos y bienestar de los sujetos que participan en la investigación, al aprobar únicamente los estudios en los que las dudas objetivadas en el proceso de evaluación han sido satisfactoriamente solventadas.
4. Como reflexión final, debemos tener en cuenta que una investigación biomédica de calidad sólo puede ser aquella que acredite el respeto a los principios éticos y jurídicos que ha consensuado la sociedad en la que se desarrolla.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. DECLARACIÓN DE HELSINKI de la Asociación Médica Mundial. "Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos". En: www.wma.net/s/policy/pdf/17cpdf.
2. www.emea.europa.eu/pdfs/human/ich/013595en.pdf
3. DIRECTIVA 2001/20/CE del Parlamento Europeo y del Consejo de 4 de abril de 2001. Diario oficial de las Comunidades Europeas. 1-5-2001; L121:34-44.
4. REAL DECRETO 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos. BOE de 7 de febrero de 2004; nº 33, pp 5429-43
5. LEY 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. BOE de 27 de julio de 2006; nº 178, pp. 28122-28165.
6. ORDEN del 28 de septiembre de 1994, del Consejero de Sanidad, de acreditación de los Comités Éticos de Investigación Clínica en la Comunidad Autónoma del País Vasco. BOPV de 24 de octubre de 1994; nº 202, pp. 12443-12446.
7. DECRETO 3/2005, de 11 de enero, por el que se crea el Comité Ético de Investigación clínica de la Comunidad autónoma del País Vasco. BOPV de 3 de febrero de 2005; nº 23, pp. 1424-9.
8. LEY 14/2007, de 3 de Julio, de Investigación biomédica. BOE de 4 de julio de 2004; nº 159, pp. 28826-48.
9. ROMEO CASABONA, C.M. "Ley de Investigación Biomédica: un nuevo y completo mapa para la investigación científica en biomedicina". En: *Medicina Clínica*, nº 132, 2009, Barcelona; pp. 633-637.
10. CÓDIGO DE ÉTICA Y DEONTOLOGÍA MÉDICA de 1999. Organización Médica Colegial española, Comisión Central de Deontología, Derecho Médico y original: de 10 de septiembre de 1999
11. LEY ORGÁNICA 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal. BOE de 14 de diciembre de 1999; nº 298, pp. 43088-99

12. GOODYEAR, M.D.E., LEMMENS, T., SPRUMONT, D., TANGWA, G. "The FDA and the Declaration of Helsinki". En: *BMJ*, nº 338, 2009; pp. 1157-8
13. 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 15 de noviembre de 2002; nº 274, pp. 40126-32
14. ORGANDO DÍAZ, B., GARCÍA PÉREZ, C. "Consentimiento informado y capacidad para decidir del menor maduro". En: *Pediatría Integral*, nº 11, 2007; pp. 877-883
15. SÁNCHEZ JACOB, M., "El menor maduro". En: *Boletín Pediatría*, nº 45, 2005; pp. 156-160.
16. REDONDO-CAPAFONS, S., SALCOR LLORCA, C., PLA-POBLADOR, R., QUINTANA, S. "Ensayos clínicos: valoración del tipo de aclaraciones solicitadas y homogeneidad en la revisión por los comités éticos de investigación clínica". En: *Medicina Clínica*, nº 133; 2009, Barcelona; pp. 23-25.

ANEXOS

Anexo 1: Listado de miembros del CEIC-E (1 de noviembre de 2009)

- Presidente: Director Cátedra de Derecho y Genoma Humana Fundación BBV - Diputación Foral de Vizcaya, Universidades de Deusto y del País Vasco.
- Vicepresidente: Farmacéutico – CEVIME. Dirección de Farmacia
- Secretaria: Farmacólogo Clínico. Dirección de Farmacia
- Vocales:
 - Médico- Jefe de Investigación y Docencia. CEIC Hospital de Cruces
 - Médico – Experto en Epidemiología. Vicepresidente CEIC Hospital de Cruces
 - Diplomada en Enfermería - Comité Ética Asistencial. Secretaria CEIC Hospital de Cruces
 - Médico especialista con labor asistencial en un centro hospitalario. CEIC Hospital de Cruces
 - Médico especialista con labor asistencial en un centro hospitalario. CEIC Hospital Galdakao
 - Médico –Experto en Epidemiología. Secretario CEIC Hospital de Basurto
 - Médico especialista con labor asistencial en un centro hospitalario. CEIC Hospital de Basurto
 - Farmacéutica especialista en análisis clínicos- Comité Ética Asistencial Hospital Donostia
 - 2 Médicos especialistas con labor asistencial en un centro hospitalario. CEIC Hospital Donostia
 - Médico especialista con labor asistencial en el instituto oncológico. CEIC Hospital Donostia
 - Médico especialista con labor asistencial en el Hospital Donostia
 - Médico – Experto en Epidemiología. Secretario CEIC Hospital Txagorritxu Comisión de Investigación Hospital Txagorritxu
 - Farmacéutico de Hospital. CEIC Hospital Basurto
 - Médico especialista con labor asistencial Hospital. Presidenta CEIC Hospital Txagorritxu
 - Médico especialista con labor asistencial en un centro de salud mental extrahospitalario.
 - 2 Médico especialista con labor asistencial en el hospital Santiago. CEIC hospital Santiago
 - Asesor Jurídico. Gobierno Vasco. Comisión Jurídica Asesora

- Farmacéutica de Atención Primaria. Comarca Guipúzcoa Este
- Médico especialista con labor asistencial en un centro de Atención Primaria. Pediatra
- Médico –Experto en Epidemiología. Secretaria CEIC Hospital Donostia
- Genetista- Hospital de Cruces

Anexo 2: Composición de la comisión de seguimiento del CEIC-E

Función en el CEIC-E
Presidente
Vicepresidente
Secretaria del CEIC-E
Responsable de seguimiento del CEIC-E
Vocal Licenciado en Derecho
Secretario del CEIC del Hospital Santiago Apóstol
Secretaria del CEIC del Hospital de Cruces
Secretaria del CEIC del Hospital Galdakao-Usansolo
Secretario del CEIC del Hospital de Basurto
Secretario del CEIC del Hospital de Txagorritxu
Secretaria del CEIC del Área de Guipuzcoa
Vocal del CEIC-E, Representante clínico
Vocal del CEIC-E, Farmacéutica hospitalaria

Anexo 3: Composición de la comisión de calidad del CEIC-E

Función en el CEIC-E
Presidente
Vicepresidente
Secretaria del CEIC-E
Responsable de calidad del CEIC-E
Auditor interno del CEIC de Euskadi
Vocal Licenciado en Derecho
Vocales del CEIC de Euskadi