

CAPÍTULO 39 - ÉTICA Y LEGISLACIÓN DE LA EXPERIMENTACIÓN CLÍNICA

Autores: Xavier Plano Jerez, David Alejandro Muñetón Herrera

Coordinador: Joan Bagó Granell

Hospital Vall d'Hebron (Barcelona)

1.- INTRODUCCIÓN

La medicina actual goza de prestigio entre otras cosas por los importantes éxitos que ha obtenido en todos los campos. Los descubrimientos y la innovación han permitido avanzar en el conocimiento de las enfermedades. Como consecuencia, se han reforzado los esfuerzos destinados a progresar científicamente, valorando con sentido crítico la eficacia de los actos médicos y midiendo la repercusión en la calidad de vida y supervivencia. Por esta razón se ha incorporado el método científico, que representa el único sistema acreditado para adquirir nuevos conocimientos y la experimentación que se ha convertido en un valioso instrumento de investigación médica.

La **bioética** desde sus inicios, ha dirigido su atención a la experimentación clínica, incluso se puede decir que ha sido precisamente la experimentación sobre el hombre lo que constituyó el escenario de diversas experiencias morales que impactaron a la sociedad, por los abusos de una experimentación humana "salvaje". Por tanto se puede afirmar que los problemas éticos suscitados por la experimentación humana han estado el origen de la bioética. Con el paso de las primeras décadas del siglo XX, la experimentación animal previa a la **experimentación clínica** en humanos ha cobrado fuerza, aunque no ha quedado exenta de la influencia de la dualidad moral/ética.

2.- PRINCIPIOS Y VALORES ÉTICOS

La primera declaración referente a bioética se le atribuye a Percival, a principios del siglo XIX, el cual postuló que cualquier nueva terapia debería ser consultada con los colegas de profesión antes de ser puesta en práctica (1). Un siglo más tarde, Pasteur enfatizó que los estudios realizados en el desarrollo de su vacuna se habían basado en el ensayo con animales antes de su aplicación en humanos. No comenzaron hasta la década de los 40 los primeros ensayos clínicos como tal. Sin embargo, no se formularon reglas sobre conducta ética hasta después de la II Guerra Mundial como consecuencia de los experimentos durante el régimen nazi. A raíz de los juicios celebrados contra las autoridades del nazismo, nació el Código de Nürenberg, en 1948. El mismo año las Naciones Unidas redactaron la Declaración Universal de los Derechos Humanos.

Las asociaciones profesionales mundiales han recogido líneas guía para la investigación humana en diversos códigos deontológicos y jurídicos:

El **Código de Nürenberg** es un documento 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 en humanos basándose en la integridad moral y las responsabilidades del médico (3). En cualquier investigación con seres humanos, cada sujeto debe ser informado de los objetivos, métodos, beneficios previstos y peligros potenciales del estudio, además de que es libre de abstenerse o retirarse en cualquier momento.

El **Informe Belmont**, 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, sirve como documento base para la elaboración de una regulación federal sobre la investigación clínica. Define los principios básicos de la bioética, el principio de respeto por las personas o autonomía, la beneficencia y la justicia.

El respeto a las personas, no sólo implica el respeto a su decisión autónoma, como primera exigencia comporta el respeto a su vida física y a su integridad personal. Los principios de beneficencia y justicia tienen múltiples implicaciones, así 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. Igualmente pide que prevalezca el interés individual del sujeto sobre el interés colectivo. Ello implica que el personal de la investigación sea cualificado.

El **Convenio de Oviedo** está 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 Ley 32/2007: El bienestar de los animales ha acaparado una importancia creciente que se vio plasmada en la **Ley 32/2007**, de 7 de noviembre, para el cuidado de los animales, en su explotación, transporte, experimentación y sacrificio. Estableció un conjunto de principios sobre el cuidado de los animales y la regulación del correspondiente régimen sancionador en caso de incumplimiento de la normativa de bienestar animal.

Desde entonces, se ha evolucionado en los métodos y conocimientos científicos sobre los factores que influyen en el bienestar de los animales. Para dar respuesta a estos avances y proseguir en el proceso de armonización de la legislación sobre la utilización de animales para fines científicos, la Unión Europea publicó la **Directiva 2010/63/UE del Parlamento Europeo y del Consejo**, de 22 de septiembre de 2010, relativa a la protección de los animales utilizados para fines científicos. En la citada directiva se manifiesta la necesidad de preservar el bienestar de los animales sometidos a procedimientos científicos elevando los niveles mínimos de protección de los mismos, de acuerdo con el progreso técnico y científico más reciente. Por tanto, la **Ley 32/2007**, de 7 de

noviembre, debía adaptarse a la evolución de los conocimientos en materia de bienestar de los animales, por lo que el 12 de junio de 2013 se publicó su modificación en el BOE, *Ley 6/2013* (4).

3.- REQUISITOS ÉTICO - JURÍDICOS DE UN ESTUDIO CLÍNICO EXPERIMENTAL

Es un prerrequisito ético la validez científica de un estudio experimental para su validez ética, no necesariamente su validez científica lo hace éticamente válido. 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 y/o con animales previa.
- Consentimiento informado del sujeto y libertad para interrumpir el tratamiento.
- Adecuado índice de los beneficios y riesgos de toxicidad para el sujeto.
- Solvencia del investigador y fidelidad en la publicación de los resultados.
- Prevalencia del interés individual frente al colectivo.
- No privar al enfermo de un tratamiento reconocido.

La *ley 14/2007*, de 3 de julio, regula jurídicamente la investigación biomédica en España, dado que *“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”* (5).

La *ley 14/2011*, de 2 de junio, pretende modificar y actualizar algunos aspectos de la ley anterior para poder internacionalizar y contribuir al desarrollo sostenible de los recursos de la experimentación investigadora. Además presenta un marco legislativo y participativo que favorezca la actitud investigadora y permita compartir dentro de un mismo contexto, los diferentes avances científicos a nivel europeo.

Por último, en el *Real Decreto 1716/2011*, de 18 noviembre, 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 (6).

3.1. 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 EC (Ensayos Clínicos) (7). Se considera que para que el consentimiento informado sea válido, debe ser comprendido, competente (legalmente) y voluntario. La información se debe dar al sujeto de manera que se ajuste a su capacidad de comprensión. Múltiples estudios demuestran que hay un porcentaje elevado de participantes en EC que no llegan a entender la información que reciben acerca del estudio. Este hecho puede deberse en parte a la evidente desigualdad de conocimiento que existe entre el médico y su paciente, así como, la limitación del tiempo para la toma de decisiones que existe

en la mayoría de los servicios sanitarios. El investigador del estudio, que debe ser el médico del paciente, es la persona encargada de explicarle la investigación que se va llevar a cabo y en la que se le propone participar.

La ley recoge cómo se debe obtener este consentimiento y cuál debe ser su contenido. Ajustarnos a ella exige la redacción de un documento quizá demasiado complejo y extenso. En un intento de facilitar el trabajo se creó un grupo de trabajo (desde la Sociedad Española de Farmacología Clínica) formado por distintos miembros de CEICs (Comité Ético de Investigación Clínica) y de la industria farmacéutica con el fin de elaborar un documento sencillo, competente y a la vez comprensible.

4.- 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 y que sea susceptible de tratamiento, entendiéndose como tal operaciones y procedimientos técnicos, que permitan la recogida, **grabación**, conservación, **elaboración**, modificación, **bloqueo** y cancelación, así como las cesiones de datos (8). La normativa exige el consentimiento expreso del interesado para el tratamiento de los datos relativos a la salud, como datos personales especialmente protegidos. No obstante, los datos dejan de ser personales cuando se desvinculan de referencias que los hagan. Es decir, cuando los datos son anónimos se encuentran fuera de la cobertura de la LOPD. Con ello se deja libre un espacio donde el investigador puede operar con los datos obtenidos de la investigación clínica para su futura difusión y divulgación.

La disposición final quincuagésima sexta de *la Ley 2/2011*, de 4 marzo, es la última modificación legislativa, que viene a corregir muchas de las disfunciones que la aplicación de las distintas sanciones presentaba en la práctica. Se basa en la experiencia de los últimos años, tanto en el ámbito administrativo como en el judicial, siendo destacable la referente a las elevadas cuantías de las sanciones en la redacción original de la ley orgánica de la protección de datos de carácter personal 15/1999, que fue objeto de numerosas críticas y que ha sido, en gran medida, suavizada tras la reforma.

5.- COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA (CEIC)

Tal y como aparece recogido en la *Ley 29/2006*, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios (art. 60), ningún EC podrá ser realizado sin informe previo de evaluación por un organismo independiente encargado de la revisión de los aspectos éticos y metodológicos: Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC). Constituido por profesionales sanitarios y miembros no sanitarios, es el encargado de velar por la protección e integridad del EC en todas sus vertientes siguiendo las funciones recogidas en el RD 223/2004. En nuestro país, los CEICs serán acreditados por la autoridad sanitaria competente de cada comunidad autónoma. Dicha acreditación será notificada a la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) y al Centro Coordinador de CEICs. Cuando exista Comisión de Investigación o Comité de Ética Asistencial, deberá formar parte del CEIC un miembro de cada una de ellas.

6.- REAL DECRETO 223/2004 (NORMATIVA ESPAÑOLA EN EL MARCO EUROPEO)

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), pero son los Estados Miembros los que retienen las competencias de la regulación de ensayos clínicos (9). Las Autoridades regulatorias españolas tienen su propia definición de EC recogida tanto en la Ley 25/1990 del Medicamento, **derogada desde 28 de julio de 2006 por la Ley 29/2006 de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios**, como en el Real Decreto 223/2004 que surgió de 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 EC multicéntricos(10).

En el artículo undécimo del *Real Decreto 1276/2011*, de 16 de septiembre, se realiza una adaptación normativa Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero. En el art. 2 letra m se definen de forma clara situaciones especiales de validez de los consentimientos informados cuando el sujeto es discapacitado o no es capaz para dar su consentimiento de forma clara, ya sea por impedimentos físicos o cognitivos. Por otro lado el artículo 3.10 también sufre una modificación en cuanto al soporte informativo en el que se vehicula la información desde investigador a sujeto de estudio, el cuál debe clarificar y ser accesible para cualquier sujeto, adaptándose a su capacidad intelectual o física. Con estas modificaciones se pretende dar un impulso a la investigación clínica europea, reduciendo el plazo necesario para iniciar los ensayos clínicos multicéntricos. Existen una serie de aspectos prácticos definidos en el Real Decreto, que hay que tener en cuenta durante la planificación y realización del EC.

6.1. Protocolo

Las características de un ensayo clínico se definiran íntegramente en un protocolo que se ajustará a la realización del EC. Los apartados básicos son:

Resumen, índice, información general, justificación y objetivos, tipo de ensayo clínico y diseño, selección de los sujetos, descripción del tratamiento, desarrollo del ensayo y evaluación de la respuesta, acontecimientos adversos, aspectos éticos, consideraciones prácticas y análisis estadístico.

6.2. Las normas de buena práctica médica

Conjunto de condiciones que debe cumplir un EC 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 en la industria farmacéutica. Las agencias reguladoras de los medicamentos en EEUU y Europa, Food and Drug Administration (FDA) y la EMEA, han aceptado las normas ICH como base para la elaboración de los EC con medicamentos. Estas guías establecen metodologías 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 tiene como funciones la elaboración de guías para la investigación clínica de medicamentos en distintas situaciones o patologías (Committee of Proprietary Medicinal Products, CPMP).

6.3. Aprobación por el CEIC

Antes del inicio, un EC debe autorizarse por el CEIC correspondiente. En España, está establecido que la Agencia sólo emitirá su dictamen una vez que el EC haya sido aprobado por el CEIC de Referencia.

En nuestro país, más del 80% de los EC están promovidos por la industria, y de ellos el 80% son de tipo multicéntrico. 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, promotor y a la AEMPS.

6.4. Finalización del ensayo clínico

Para contribuir a una mayor transparencia de los resultados obtenidos, el promotor está obligado a publicar los resultados, tanto positivos como negativos, en revistas científicas y con mención al CEIC que aprobó el estudio. Además 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 EC 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 EC que se lleven a cabo en el territorio nacional y mantenerlos actualizados, y pondrá a disposición de las Comunidades Autónomas y los ciudadanos la información referente al título del EC, promotor, centros implicados, patología y población de estudio.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fuson R, Sherman M, Van Vleet J, Wendt T. 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. Ley 6/2013, normas básicas aplicables para la protección de los animales utilizados en experimentación y otros fines científicos, incluyendo la docencia. BOE núm 34/11370

5. Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica. BOE nº159/ 28826 48.
6. *Real Decreto 1716/2011* requisitos básicos de autorización y funcionamiento de los biobancos con fines de investigación biomédica. BOE nº 290/128434
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 n.º 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.