



# Investigar en Atención Primaria

En esta nueva sección se van a presentar los capítulos del libro “Manual de Iniciación a la Investigación en Pediatría de Atención Primaria” recientemente editado por la SEPEAP. Consideramos esencial potenciar y desarrollar los conocimientos, habilidades y actitudes de los pediatras de Atención Primaria en el campo de la investigación, que contribuirá a mejorar el cuidado de nuestros pacientes. Os animamos a que nos enviéis vuestros trabajos de investigación, que tras la evaluación por el Consejo editorial, podrán ser publicados en la revista. ¡Esperamos vuestras aportaciones!  
Consejo editorial de PI

## Ética e investigación clínica en Pediatría

I. Galende Domínguez

Médico especialista en Farmacología Clínica. Magíster en Bioética-UCM.  
Agencia Laín Entralgo. Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid



*Pediatr Integral 2012; XVI(4): 342.e1-342.e.8*

### Introducción

La investigación clínica en pediatría tiene múltiples peculiaridades que la diferencian de la investigación clínica en otros grupos de edades, y en otros grupos de pacientes. En primer lugar, los niños no son “adultos pequeños”, sino que tienen unas características fisiológicas y fisiopatológicas muy diferentes a las de los adultos (por ejemplo, la proporción de agua corporal, la inmadurez de algunos sistemas enzimáticos). Además, no son un grupo homogéneo, ya que estas mismas características, son muy diferentes en distintos tramos de edad pediátrica (neonatos, niños menores de 3 años o pre-adolescentes), y más si consideramos que, en ocasiones, se consideran niños a los menores de 18 años (incluidos los menores maduros, mayores de 16 años).

Otra peculiaridad es el tipo de enfermedades que afectan a los niños, cuya frecuencia y manifestaciones clínicas –incluida la gravedad– también puede variar según la edad de los menores. Adicionalmente, el desarrollo intelectual y la capacidad de entendimiento (comprensión), y también de decisión, están limitadas en diferente grado, dependiendo fundamentalmente de la edad del menor.

Todos los aspectos comentados, y algunos otros, se van a desarrollar en el presente capítulo.

### Exigencias éticas de la investigación clínica

Dejando a un lado las exigencias de tipo metodológico, y también las legales, que han sido tratadas en otros capítulos de este *Manual*, vamos a considerar primero las exigencias éticas de la investigación clínica, y a continuación aborda-

remos las exigencias éticas adicionales en la investigación en pediatría.

La justificación ética de la investigación **clínica** (por tanto, en personas) se basa en que, para poder obtener un conocimiento *útil* y *generalizable* en una situación (patología) concreta, es preciso que un pequeño grupo de personas, con unas características similares, se presten voluntarias para poder obtener esa información, que será aplicable a la sociedad, siempre respetando una serie de reglas o normas éticas que vamos a considerar más adelante.

Cualquier tipo de investigación en humanos debe ir precedida de estudios pre-clínicos realizados en los laboratorios de investigación *básica* (cultivos celulares, actividad farmacológica, toxicidad aguda y crónica en animales y modelos animales de enfermedad, entre otros) y también del conocimiento sobre la historia natural de la enfermedad (*i. e.* estudios de seguimiento de cohortes de enfermos). La extrapolación de los resultados obtenidos en dichos estudios no es posible realizarla ni a los adultos, ni mucho menos a los menores. Son muy conocidos algunos ejemplos de fármacos que en investigación preclínica demostraron toxicidad inaceptable en animales de experimentación (tumores gástricos por omeprazol, en un grupo concreto de perros) y, por el contrario, otros ejemplos de fármacos “seguros” en los estudios pre-clínicos, que han tenido que ser “abandonados” –bien durante la fase de desarrollo clínico (el TGN 1412, durante la fase I), o incluso después de estar autorizada su comercialización– por producir efectos adversos graves e inaceptables en las personas (hepatitis fulminante por droxicam).

Asumido, por tanto, que la investigación en seres humanos es necesaria para poder avanzar en el conocimiento y en el tratamiento de las enfermedades, es preciso poner unos límites para evitar que se repitan algunos de los episodios más bochornosos y trágicos, en la historia de la investigación en personas. La investigación clínica es necesaria pero no a cualquier precio.

Los primeros límites fueron trazados por el que es reconocido como el primer documento de relevancia en la ética de la investigación en seres humanos, el **Código de Nuremberg** (1947) (<http://www.hhs.gov/ohrp/references/nurcode.htm>). En 10 conclusiones, los jueces que juzgaron a los responsables de los experimentos médicos en los campos de concentración nazi, durante la Segunda Guerra Mundial, sentaron las bases de lo que debe y no debe hacerse cuando se trata de investigar en personas. Por destacar algunas de las conclusiones: no se podrá hacer investigación en personas sin su consentimiento previo, una vez se le haya informado del alcance del experimento; sin haber realizado investigación preclínica (en animales experimentales y en el laboratorio) y sin haber tomado las medidas adecuadas para evitar sufrimiento a los participantes (incluyendo la posibilidad de ser apartados por voluntad propia o por iniciativa del médico responsable, si se considera que continuar en el experimento sería perjudicial para las personas); el grado de riesgo asumible nunca debe exceder al grado de importancia humanitaria del problema a ser resuelto por el experimento; y sólo debe ser realizado por personas cualificadas científicamente.

La adaptación de las conclusiones anteriores a la investigación médica en (con) pacientes, fue el objetivo de la conocida como **Declaración de Helsinki**, aprobada por la Asamblea Médica Mundial (AMM) en 1964. Desde entonces, este documento se ha ido revisando para adaptarlo al avance del conocimiento y a las peculiaridades de la Sociedad en la que vivimos. *“La actual versión es la única oficial, todas las versiones anteriores han sido reemplazadas y no deben ser utilizadas o citadas, excepto para fines históricos”* según consta en la web de la AMM (<http://www.wma.net/es/20activities/10ethics/10helsinki/index.html>). El documento, cuya denominación completa es “Declaración de Helsinki (DoH) de la AMM - Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos”, fue aprobado en la 59ª Asamblea General, en Seúl (Corea) el 22 de octubre de 2008.

Esta nueva revisión, que estrena nueva estructura, contiene muchas novedades, respecto a versiones anteriores. Así, no sólo —dice— es aplicable a los médicos, sino a cualquier profesional que realice investigación clínica; incluye las muestras (*material*) biológicas y los datos de salud y enfermedad cuando son identificables (historias clínicas), además de la investigación en personas. Un aspecto muy relevante en cuanto a la investigación en (con) menores es que considera una obligación moral, realizar investigación *en determinados grupos y poblaciones infra-representadas que por su vulnerabilidad deben ser protegidas* (léase niños, por ejemplo), *pero no excluidos de la investigación*. Además, considera que la publicación de los resultados de la investigación es una obligación no sólo del investigador sino también de los editores y de las publicaciones, y para ello recomienda el registro de

cada proyecto en una base de datos de acceso libre antes de iniciar el reclutamiento de los sujetos. También se refiere a la declaración expresa de posibles conflictos de intereses. Hace referencia, por primera vez al bienestar de los animales, y al respeto al medioambiente.

Otros aspectos clave como la obligación de proteger la vida, la salud, la dignidad, la integridad, el derecho a la autodeterminación, la privacidad y la confidencialidad de la información de los sujetos de investigación, la voluntariedad de la participación, el consentimiento informado, la valoración de posibles riesgos frente a los beneficios esperados (relación beneficio-riesgo) para las personas, se recogen también en esta nueva versión.

No olvida referirse a los aspectos más conflictivos de la versión Edimburgo-2000: el uso del placebo y la obligación, por parte del promotor, de proporcionar a los participantes en la investigación la que haya demostrado ser la mejor opción terapéutica, que obligaron a sendas aclaraciones por parte de la AMM. Ambos casos son incluidos en el apartado “Principios adicionales para investigación combinada con atención médica”, estableciendo que el beneficio, riesgo o molestias y la efectividad de una nueva intervención debe ser probada frente a la intervención que ha mostrado ser la mejor, con la excepción de poder utilizar placebo, o no tratamiento, que sería aceptable en: estudios dónde no exista una intervención probada; o cuando por razones metodológicas o científicas es obligado utilizar placebo para determinar la eficacia y seguridad de un intervención; y cuando el paciente que recibe placebo, o no tratamiento, no sea sometido a mayor riesgo o daño irreversible. En todo caso, la Declaración considera que la opción del placebo debe ser excepcional.

En cuanto al acceso al tratamiento, la Declaración de Helsinki-Seúl 2008, establece que al finalizar el estudio los pacientes deben ser informados del resultado del estudio y compartir cualquier beneficio que resulte del mismo, por ejemplo, acceso a la intervención que ha probado ser mejor o cualquier otro cuidado o beneficio. Aunque no es este apartado, sino en el referido a la “Investigación médica” (en general), se indica que el protocolo de investigación incluirá (además de consideraciones éticas, financiación, patrocinadores, afiliación de las instituciones y otros potenciales conflictos de intereses, incentivos para los participantes, aseguramiento) cómo podrán acceder los sujetos participantes en la investigación a la intervención que ha resultado ser la más beneficiosa.

Asimismo, establece que dicho protocolo debe ser aprobado por un comité (de ética en investigación) independiente del investigador, promotor o cualquier otra influencia indebida, antes de su inicio y que debe realizar el seguimiento, sobre todo de los acontecimientos adversos graves y de cualquier modificación.

Finalmente, la Declaración recoge que cuando no exista un tratamiento de probada eficacia o este haya sido ineficaz en un paciente, su médico después de obtener la opinión de expertos, con el consentimiento informado del paciente o de su representante legal, puede utilizar una intervención no probada si con ello espera salvar la vida, restablecer la salud o aliviar el sufrimiento. Aunque aclara que ello debería dar lugar a una investigación diseñada para evaluar su seguridad

y eficacia, y que la información debe ser registrada y, cuando proceda, hacerse pública.

Existe otro documento de gran relevancia en la ética de la investigación clínica, desde dos diferentes ámbitos: el de enunciar los principios éticos básicos y su aplicabilidad en la práctica clínica; y el de constituir la base para el desarrollo de la legislación federal norteamericana, que a su vez ha sido referencia para el resto de países occidentales, incluida España. Se trata del **Informe Belmont** (1979) (<http://www.hhs.gov/ohrp/humansubjects/guidance/belmont.htm>). Este documento, elaborado por la conocida *National Commission*, creada por el Congreso Norteamericano como respuesta al conocerse el experimento en *Tuskegee* (*Washington Star*-25 de julio de 1972), establece los “criterios generales aceptados por nuestra tradición cultural, que sirven como justificación básica para la mayoría de las situaciones particulares y la evaluación de la conducta humana”, y define los principios éticos básicos a partir de los cuales se puedan “formular, criticar e interpretar reglas o normas específicas”, de aplicación práctica en la investigación clínica con seres humanos.

Estos tres principios éticos básicos son el respeto a las personas, beneficencia y justicia. El **respeto a las personas** conlleva, a su vez, que se trate a las personas como entes autónomos y que aquellas personas con su autonomía disminuida sean objeto de protección. Se considera como persona autónoma la que es capaz de tomar sus propias decisiones. El principio de **beneficencia** implica que debemos tratar a las personas no sólo respetando sus decisiones, sino protegiéndolas de daños y asegurando su bienestar, lo que implica en primer lugar, no hacer daño y, en segundo, maximizar el posible beneficio y minimizar los posibles riesgos. Esto ha dado lugar a que algunos autores hayan diferenciado un cuarto principio ético básico, el de **no maleficencia**, identificándolo con el principio hipocrático *primun non nocere*, lo que simplifica y aclara las cosas ya que, así como la no maleficencia es exigible, la beneficencia sólo puede ejercerse con el consentimiento de la persona. La justicia, tal como se entiende en el Informe Belmont, se refiere sólo a la **justicia distributiva** en relación con el reparto equitativo de los beneficios y de las cargas para todos los miembros de una clase similar de personas. En el caso de la investigación, además, debe asegurarse que los avances derivados de la misma no van a ser aplicados a las clases más favorecidas sino también a todos los grupos susceptibles de obtener un beneficio de ella.

El Prof. Gracia clasifica estos cuatro principios éticos básicos en dos niveles, lo que facilita enormemente la toma de decisiones en cada caso particular. En un primer nivel se situarían los deberes perfectos o de justicia: *no-maleficencia* y *justicia*, exigibles a todos por igual e íntimamente ligados entre sí; y, en un segundo nivel, los deberes imperfectos o de virtud: *autonomía* y *beneficencia*, cada uno los determina según sus preferencias. En aquellos casos en los que se produjera un conflicto entre ambos niveles, los del primero tendrían prioridad frente al segundo.

Cuando se valora un proyecto de investigación, en su protocolo debe comprobarse que en él está reflejado el respeto a estos principios éticos básicos.

Así, el **respeto a las personas** significa que está previsto obtener el consentimiento informado de los participantes, y

que sus tres elementos: voluntariedad, información y comprensión, han sido considerados. La *voluntariedad* implica que no existe presión externa ni influencia indebida en cualquiera de sus grados, desde el menor –representado por la persuasión–, pasando por la manipulación, hasta la coacción. Es muy difícil evitar la persuasión en la relación médico-enfermo; sin embargo, es preciso intentar evitarla o, al menos, minimizarla cuando se solicita el consentimiento a un paciente y/o a su tutor en el caso de los menores, para participar en un proyecto de investigación. El segundo elemento del principio de autonomía, es la *información*. Esta ha de ser suficiente, veraz, y adecuada en su contenido y forma, al grado de entendimiento de cada sujeto o paciente. Se puede seguir el criterio de “la persona razonable” para establecer cuánta información se considera la adecuada, es decir lo que cualquier persona “razonable” desearía conocer, incluyendo siempre aquellos aspectos negativos (riesgos - i. e. acontecimientos adversos) más graves y también los más frecuentes. Finalmente, el tercer elemento, la *comprensión*, se refiere a evitar utilizar palabras técnicas, abreviaturas, acrónimos, o frases largas, que dificulten el entendimiento de la información. En el caso de los ensayos clínicos con medicamentos, la legislación vigente (y desde 1993) especifica de forma detallada la información mínima que debe darse al posible participante (objetivo del estudio, voluntariedad de su participación, posibilidad de retirarse cuando quiera, riesgos previsibles e incomodidades, beneficios esperados, tratamientos alternativos, etc.), así como que ésta debe darse adaptada al nivel de entendimiento de cada persona, dando tiempo suficiente para tomar la decisión y la posibilidad de preguntar todas las dudas que le puedan surgir.

También ligado a este principio de autonomía está ligada la confidencialidad de la información, tanto en cuanto a las personas que tendrán acceso, como a cuánta información pueden conocer (grado de confidencialidad).

El principio de **beneficencia** está relacionado con la valoración de la relación beneficio/riesgo para los pacientes por su participación en el estudio. No se deberían realizar estudios en los que los riesgos previsibles sean superiores –a priori– a los beneficios esperados para los pacientes participantes. En todo caso, el protocolo debe explicar cómo se minimizarán estos riesgos (exclusión de determinados grupos susceptibles de mayor riesgo, medicación de rescate, medidas adicionales de vigilancia o protección).

El principio de **no maleficencia**, en su aplicación práctica incluye, en primer lugar, la corrección metodológica en el proyecto (lo que metodológicamente es incorrecto, es éticamente inaceptable) y la cualificación del equipo investigador. Un proyecto cuyo diseño es inadecuado, o insuficiente (por ejemplo, con una muestra de pacientes mal calculada) no permite generar conocimiento creíble (validez interna) ni generalizable (validez externa), por lo que habrá sido excesivo (en vano) cualquier riesgo asumido. Es en este principio donde se debe encuadrar también el análisis del uso de placebo, y los estudios en voluntarios sanos.

En cuanto al principio de **justicia (distributiva)**, la aplicabilidad en investigación se valora teniendo en cuenta la distribución equitativa de cargas y beneficios. La investigación debe realizarse en los grupos a los que se van a aplicar

**Tabla I.** Cómo considerar la opinión del menor ante su participación en un proyecto de investigación

	<b>Permiso de los padres. Consentimiento</b>	<b>Asentimiento del menor</b>
Recién nacidos	Único e imprescindible	No factible
Pre-escolar	Imprescindible	Al menos, <b>Sí/No</b>
Escolar (>6-7 años)	Necesario	Con información adaptada al menor <b>Valorar el rechazo</b> (sobre todo en no terapéuticos)
Adolescentes	Legalmente requerido	Imprescindible <b>Respetar siempre la negativa</b>

los resultados, y no hacer la investigación en poblaciones que no pueden acceder a las intervenciones evaluadas (*i. e.*, investigación con fármacos en países en vías de desarrollo que no podrán pagarse los tratamientos una vez estén comercializados). La cobertura de un seguro por posibles daños, derivados de la participación en un proyecto de investigación (aseguramiento), es otro elemento relacionado con este principio. También, y dado que los recursos son limitados, se debe valorar la oportunidad de una investigación y priorizar su uso (tanto de los recursos económicos como personales y profesionales y de las instalaciones dónde se va a realizar).

Finalmente, otro documento más reciente y que incorpora todos los preceptos anteriormente desarrollados es el “Convenio para la Protección de los Derechos Humanos y de la Dignidad del Ser Humano con respecto a las aplicaciones de la Biología y la Medicina”, conocido como Convenio de Oviedo (1997) ([http://www.coe.int/t/dg3/healthbioethic/Activities/01\\_Oviedo%20Convention](http://www.coe.int/t/dg3/healthbioethic/Activities/01_Oviedo%20Convention)), y los protocolos adicionales al mismo.

### Exigencias éticas específicas de la investigación pediátrica

Si ya la extrapolación de los resultados de la experimentación animal a la investigación en seres humanos adultos no siempre es posible, es mucho más difícil generalizar esos resultados cuando se refieren a niños, incluso a partir de datos de la investigación en adultos. Por un lado está la falta de modelos experimentales para determinadas enfermedades cuya prevalencia es casi exclusiva en los niños (síndrome de Down o fibrosis quística, por ejemplo), pero además, en la etapa infantil es cuando se desarrolla el lenguaje y otras funciones cognitivas. La fisiología y fisiopatología de las enfermedades que no son exclusivas de los niños, también son diferentes a las del adulto. Adicionalmente, el comportamiento de los fármacos para su tratamiento, también es diferente, lo que puede dar lugar tanto a ineficacia como a toxicidad grave (sulfisoxazol y kernicterus; cloramfenicol y síndrome gris del recién nacido, oxígeno a elevadas concentraciones y fibroplasia retrolental y ceguera). La farmacocinética y la farmacodinamia para muchos fármacos son diferentes en los niños, incluso en niños de diferentes tramos de edad (neonatos/escolares/adolescentes) respecto a las de los adultos. Esta heterogeneidad en el grupo de los niños y sus diferentes clasificaciones en función de la edad, ha hecho más difícil, si cabe, la generalización de los resultados de la escasa investigación que se ha hecho en niños.

Desde el punto de vista de la farmacocinética es más relevante separar los grupos de menor edad en, por ejemplo: 1) **recién nacido prematuro** (menos de 36 semanas de gestación); 2) **a término** (de 0 a 27 días), caracterizado por una importante inmadurez en los órganos y sistemas; 3) **lactantes y párvulos** (de 28 días a 23 meses) en la que se producen cambios en el aclaramiento de los fármacos según el grado de madurez individual; 4) **niños** (de 2 a 11 años) en cuyos primeros tramos (pre-escolar: hasta los 5 años) la farmacocinética de una determinada sustancia es poco predecible ya que puede haber un mayor aclaramiento renal y hepático que en la edad adulta; y 5) **adolescentes** (de 12 a 17 años) en cuyo inicio puede haber interferencia por los cambios hormonales, y además ser ésta diferente en función del sexo.

Pero por otro lado, la consideración como población vulnerable, debido a que no se les reconoce la capacidad para tomar sus propias decisiones, obliga a que sean los padres o tutores quienes tomen la decisión por ellos (decisiones por sustitución), aunque, en función de la edad del niño se valora el grado de conformidad (asentimiento o disasentimiento), por lo que, a efectos de obtener su asentimiento, es preferible considerar 4 grupos: recién nacidos, pre-escolares, escolares y adolescentes (véase tabla I).

Las recomendaciones éticas para la realización de investigación clínica en niños deben considerar, en primer lugar, la protección individual de cada niño sujeto de investigación, pero también deben permitir realizar la investigación necesaria para mejorar la medicina pediátrica.

En el informe de la *National Commission* (1978) se especifican los criterios que debe cumplir un protocolo de investigación a realizar en niños (véase tabla II). Recientemente (2009) ha sido revisada la legislación Federal Americana (<http://www.hhs.gov/ohrp/humansubjects/guidance/45cfr46.htm#subpartd>) en la que se clasifica la investigación en niños en 4 tipos, en función del riesgo para los participantes:

- a. *Investigación que no suponga un riesgo mayor que el mínimo.* El riesgo mínimo se define como el encontrado en la vida diaria, o durante la realización de un examen físico rutinario, o la realización de un test psicológico en niños sano. Este tipo de investigación se podría realizar en niños siempre que un CEIC considere que se cumplen las recomendaciones referidas en la tabla III y se hayan obtenido el consentimiento de padres o tutores y el asentimiento del niño.

**Tabla II.** Criterios que debe cumplir un protocolo de investigación en niños

1. El proyecto ha de ser científicamente válido y relevante
2. Se dispone de los resultados previos de estudios en animales, en adultos y en niños mayores, antes de incluir a niños pequeños, siempre que sea posible
3. Se ha minimizado el riesgo por medio de procedimientos seguros consistentes con el diseño del estudio, y dirigidos al diagnóstico y tratamiento, siempre que sea posible
4. Se han tomado las medidas necesarias para garantizar la confidencialidad de los datos, y de la identidad de los niños y de sus padres
5. Se han seleccionado los sujetos de forma equitativa

b. *Investigación que supone un riesgo mayor que el mínimo, pero con perspectiva de obtener un beneficio directo para cada sujeto que participe en la investigación.* En este caso, además de los requisitos anteriores debe cumplirse que:

1. El riesgo está justificado por el potencial beneficio para el sujeto, y
2. El potencial beneficio es, al menos, equivalente al de las alternativas disponibles.

c. *Investigación que supone un riesgo mayor que el mínimo, y sin perspectiva de obtener un beneficio directo para cada sujeto que participe en la investigación, pero proporcionará un conocimiento generalizable acerca de la patología en estudio.* Las condiciones para poder justificar este tipo de investigación en menores deben incluir, además, todas las siguientes condiciones:

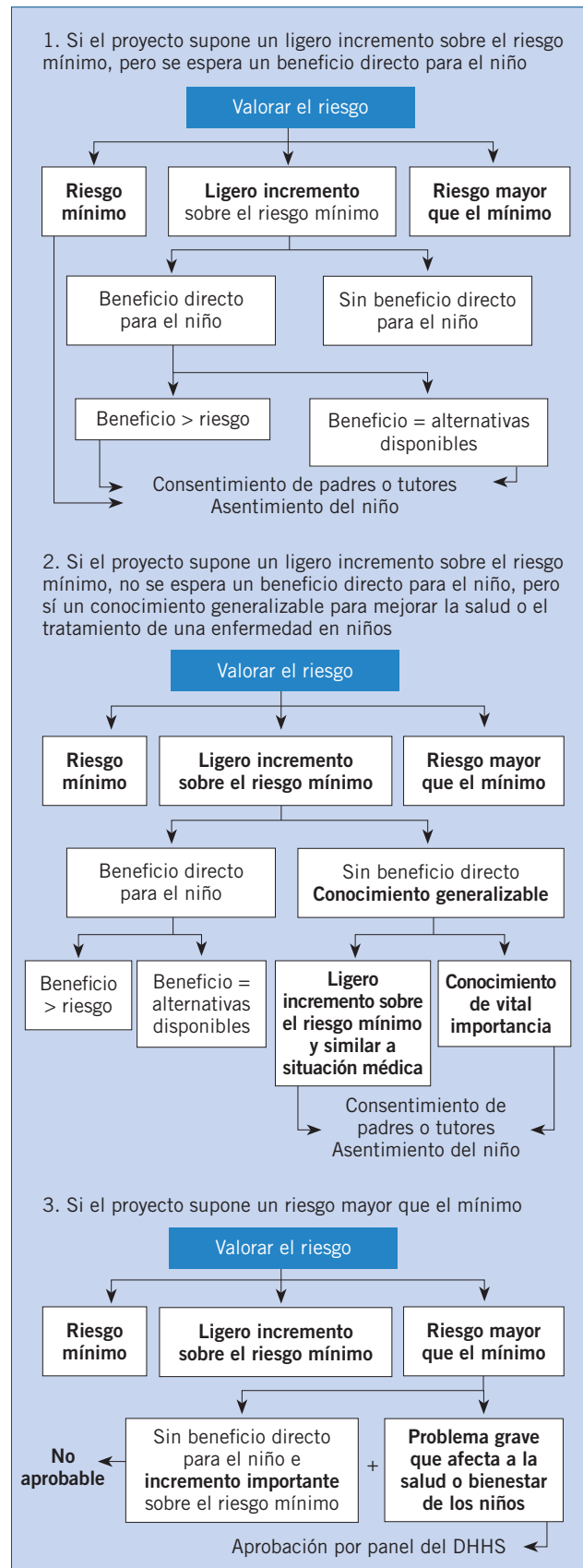
1. El riesgo supone sólo un ligero incremento sobre el riesgo mínimo, y
2. Es similar al experimentado en una situación médica equivalente, y
3. El conocimiento generalizable que se espera obtener es vital para comprender y mejorar la patología en estudio.

*Investigación que no sería “aprobable” (ya que no ofrece un beneficio directo para el sujeto y supone un incremento importante sobre el riesgo mínimo) pero que ofrece la oportunidad de entender, prevenir o aliviar un grave problema que afecta a la salud o bienestar de los niños, se precisaría la aprobación de un panel especial del Department Human Health Service.*

En la figura 1 se representa, en forma de algoritmos, los diferentes tipos de investigación arriba referidos.

Por otro lado, no se considerarían justificados los proyectos de investigación en niños que están bajo custodia del Estado, a menos que:

1. La investigación esté relacionada con su situación de orfandad, de niños abandonados o similares.
2. La investigación se realiza en una escuela o equivalente en la que la mayoría de los niños implicados no están bajo la custodia del Estado. Además, si tal investigación es aprobada, el comité (Institutional Review Board –IRB–) debe solicitar que se nombre un representante para cada niño,



**Figura 1.** Algoritmos de decisión en función del riesgo para los niños por su participación en un proyecto de investigación.

con la facultad de intervenir como lo harían sus padres.

Los niños que se encuentran en instituciones para enfermos mentales, o confinados en correccionales, deberían participar en la investigación *sólo* si se cumplen las condiciones de la misma en enfermos mentales institucionalizados, además de las anteriores.

### Comités de Ética en Investigación Clínica

Los Comités de Ética en Investigación Clínica (CEIC) son los órganos que, constituidos por un grupo de personas independientes del equipo investigador, están encargados de evaluar –de forma imparcial– los proyectos de investigación en los que participan seres humanos. Su función es la protección de las personas participantes en dichos estudios, y para ello deben comprobar que los proyectos cumplen con todos los requisitos metodológicos, garantizan el respeto a los principios éticos básicos y a los Derechos Humanos, y se ajustan a la legalidad vigente. En definitiva, son los garantes ante la Sociedad de la corrección metodológica, la bondad ética y el cumplimiento de las normas.

Este tipo de comités, surgen de forma simultánea, en Reino Unido (*Local Research Ethics Committee*) y Estados Unidos (*IRB*) a mediados de los años 1960, como consecuencia de hacerse públicos algunos experimentos como los realizados en los campos de concentración nazis durante la Segunda Guerra Mundial, que dieron lugar a los juicios de Nuremberg, y otros como los denunciados por *Henry Beecher* en el *New England Journal of Medicine* 1966. En todos ellos los adultos y niños incluidos, no sólo no conocían que estaban participando en un proyecto de investigación sino que, además, asumían unos riesgos no justificables ni por motivos metodológicos ni, por supuesto, desde el punto de vista ético.

En España, aunque en 1978 se publicó un Real Decreto en el que se establecía la necesidad de que los ensayos clínicos con medicamentos fueran evaluados por el Comité de Ensayos Clínicos del centro hospitalario, fue realmente la Orden de 3 de agosto de 1982 del Ministerio de Sanidad, el primer documento en el que se establecía la composición de estos Comités, sus funciones, etc. Aún así, los entonces denominados Comités de Ensayos Clínicos (CEC) poco tenían que ver con los *IRB* ni tampoco con los actuales Comités de Ética en Investigación Clínica. El paso de CEC a CEIC, desde el punto de vista legal, se produjo con la Ley del Medicamento de 1990, y su desarrollo mediante el Real Decreto 561/1993, en el que se establecieron los criterios básicos y comunes, en cuanto a composición, funciones y normas de funcionamiento de los CEIC. Los criterios para la acreditación, el ámbito de actuación y otros posibles aspectos son competencia de las Comunidades Autónomas. Así, actualmente en España, pero de forma similar en otros países de nuestro entorno como el Reino Unido, existen Comités de ámbito institucional o local junto con otros de ámbito regional, sin que esto signifique jerarquía alguna. De hecho, en algunos casos el ámbito regional de algunos Comités es sólo aplicable para estudios multicéntricos (de más de 4 ó 5 centros).

Hasta mayo de 2004, los CEIC acreditados por las diferentes Comunidades Autónomas, actuaban de forma independiente. Es decir, cada protocolo de ensayo clínico era evaluado

por el CEIC correspondiente al centro sanitario –generalmente hospital– en el que se pretendía realizar. Sólo algunas Comunidades Autónomas tenían un único CEIC (Navarra, Galicia, Aragón –y posteriormente Baleares– y otras Comunidades uni-provinciales como La Rioja, Asturias o Cantabria); en otras comunidades convivían comités de diferente ámbito (institucional o de área sanitaria) con un CEIC de ámbito Regional (Madrid, Andalucía) o específico, para los ensayos clínicos que se realizaran en Atención Primaria (áreas de Valencia y Alicante, y la Fundación Gol i Gurina) en las Comunidades de Valencia y Cataluña, respectivamente. La publicación una Directiva Europea, que se incorporó a la legislación española mediante el Real Decreto 223/004, modificó parcialmente algunos criterios básicos de los CEIC –composición, funciones y normas de funcionamiento–, además de establecer un procedimiento denominado de “Dictamen Único” para los ensayos clínicos multicéntricos, mediante el cual sólo es necesaria la opinión de un CEIC (CEIC de Referencia) por cada Estado Miembro de la UE. En la tabla III se recogen las principales funciones y normas de funcionamiento comunes a los CEIC establecidas en el Real Decreto 223/2004.

Más recientemente, la entrada en vigor de la Ley de Investigación Biomédica (LIB) establece la necesidad de valoración ética de los proyectos de investigación en personas, diferentes de los ensayos clínicos con medicamentos, obligación que recae en los que denomina Comités de Ética en Investigación (CEI). Actualmente está pendiente el desarrollo normativo, por las Comunidades Autónomas, de estos CEI.

### Declaración de conflicto de intereses: criterios y fórmulas

El conflicto de intereses se define como el “conjunto de circunstancias que ponen en riesgo que el juicio profesional, o las acciones a tomar, en cuanto a un interés primario, se vean excesivamente influenciadas por un interés secundario”. Se dice que existe un conflicto de intereses cuando la opinión profesional sobre la atención directa de un paciente puede ser influenciada indebidamente por un segundo interés (económico u otro).

En el caso de la investigación clínica, el doble papel que juega el médico (*lo mejor para el paciente*) al ser también investigador (*generar conocimiento aplicable*) puede llevar a pensar que, sistemáticamente, se produce un conflicto de intereses. Sin embargo, la inclusión de un paciente en un estudio con asignación aleatoria está justificada siempre que exista lo que Freedman denominó *clinical equipoise*. Es decir, “sobre la base de los datos disponibles, una comunidad de médicos competentes estarían satisfechos de tener a sus pacientes con cualquiera de las estrategias terapéuticas que se evalúan en un ensayo clínico aleatorizado, puesto que ninguna de ellas ha sido establecida claramente como preferible”.

Existen otros posibles “segundos intereses” que podrían dar lugar a potenciales conflictos de intereses: prestigio, compensación económica, y otros. En ocasiones puede ser suficiente reconocer la existencia de un conflicto, posible o real. Sin embargo, en otros, será necesario tomar medidas para resolver el conflicto. Por esta razón, organismos como la Asamblea Médica Mundial, adoptó en su última Asam-

**Tabla III.** Funciones y normas de funcionamiento de los CEIC según el RD 223/2004

<b>Funciones-CEIC</b>	<b>Normas de funcionamiento-CEIC</b>
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Evaluar los aspectos metodológicos, éticos y legales de los ensayos clínicos que le sean remitidos</li> <li>2. Evaluar las modificaciones relevantes de los ensayos clínicos autorizados</li> <li>3. Realizar el seguimiento del ensayo, desde su inicio hasta el informe final</li> </ol> <p><b>Criterios de evaluación:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Pertinencia: del ensayo, del diseño y del número de sujetos</li> <li>2. Criterios de selección y de retirada. Selección equitativa</li> <li>3. Justificación de riesgos e inconvenientes previsibles, para el sujeto, otros pacientes y la comunidad</li> <li>4. Justificación del grupo control</li> <li>5. Previsiones para el seguimiento</li> <li>6. Idoneidad de la información escrita y procedimiento de obtención del CI</li> <li>7. Seguro o garantía financiera</li> <li>8. Plan previsto para el reclutamiento de sujetos</li> <li>9. Idoneidad del equipo investigador y de las instalaciones</li> <li>10. Cantidad y provisiones de remuneración o compensación para los investigadores y sujetos</li> <li>11. Aspectos relevantes del contrato entre promotor y centro</li> </ol>	<p>Procedimientos normalizados de trabajo:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Composición y calificación de sus miembros</li> <li>2. Periodicidad de las reuniones –mensual–</li> <li>3. Procedimiento de convocatoria</li> <li>4. Aspectos administrativos. Documentación requerida</li> <li>5. Procedimientos de revisión rápida y abreviada</li> <li>6. Evaluación inicial y seguimiento</li> <li>7. Toma de decisiones</li> <li>8. Preparación y aprobación de las actas de reuniones</li> </ol> <p><b>Archivo y conservación de toda la documentación</b></p> <p><b>Asesoramiento externo</b>, para:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Procedimientos quirúrgicos</li> <li>– Técnicas diagnósticas</li> <li>– Productos sanitarios</li> <li>– Menores</li> <li>– Sujetos incapacitados</li> </ul> <p><b>Acta:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Asistentes</li> <li>– Ponderación de los aspectos del RD</li> <li>– Decisión adoptada para cada estudio</li> </ul> <p><b>Incompatibilidades:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Intereses derivados de la fabricación y venta de medicamentos y productos sanitarios</li> <li>– Remuneración directa o indirecta por el promotor</li> </ul>

blea General (Nueva Delhi, octubre 2009) una Declaración sobre Conflictos de Intereses (<http://www.wma.net/es/30publications/10policias/i3/>), que intenta ayudar a los médicos a resolver dichos conflictos.

En su introducción claramente indica a qué se refiere: “Tradicionalmente, además de la práctica clínica de la medicina y el cuidado directo de los pacientes, los médicos han asumido diversas funciones y servido a otros intereses. Dichos intereses, la mayoría de los cuales son respetables y redundan en bien de la sociedad, incluyen la investigación, la formación de futuros médicos y de internos, así como actividades y cargos de gestión y administración. A medida que los intereses privados han ido aumentando en la medicina, en muchos lugares los médicos también han contribuido a su expansión con su experiencia, en calidad de consultores para empresas privadas (y a veces como empleados)”.

Las primeras recomendaciones se refieren al médico-investigador, recogiendo de forma expresa algunas de las premisas ya contenidas en la Declaración de Helsinki (Seúl, 2008), pero incluye otras relacionadas con: la enseñanza, las autorrecomendaciones y las comisiones, los consultorios, y los conflictos entre organismos e instituciones.

Hay otras iniciativas, como las llevadas a cabo por el Instituto de Medicina norteamericano (*Institute Of Medicine* (<http://www.iom.edu/CMS/3740/47464/65721.aspx>), el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas –*Inter-*

*national Committee of Medical Journal Editors* ([www.icmje.org/coi\\_disclosure.pdf](http://www.icmje.org/coi_disclosure.pdf))– o la de los Institutos Nacionales de Salud –*National Institutes of Health* (NIH)–. En el caso del ICMJE, proponen un modelo dónde se pregunta por cuatro diferentes situaciones (asociación con la entidad comercial que financia el trabajo que se pretende publicar, con otras entidades interesadas en el área del estudio, asociación con cualquiera de las anteriores de la esposa e hijos menores de 18 años y cualquier otra asociación no económica con intereses en el estudio a publicar), que debe ser enviado conjuntamente con el manuscrito. La propuesta de los NIH, que está actualmente sometida a consulta pública (<http://www.thefederalregister.com/d.p/2010-05-21-2010-11885>), pretende dar transparencia a la co-financiación con fondos públicos y privados de la investigación.

### Autoría y publicación de resultados

Al igual que ocurre con la declaración de un posible conflicto de intereses, la publicación de resultados y la autoría son aspectos contenidos tanto en la Declaración de Helsinki como en las propuestas del ICMJE. La contribución de cada firmante al trabajo final, debería ser un requisito editorial, para dotar de total transparencia al proceso de elaboración de un manuscrito.

Todos los autores deben haber participado de forma sustancial en todo el proceso y, además, estar de acuerdo con

el texto final, es decir, asumir lo escrito; en caso contrario, no deberían firmar como autores. La honestidad con uno mismo es el primer paso para obtener la credibilidad de los demás. Si uno considera que su contribución ha sido escasa o desproporcionada respecto al trabajo de los demás, debe ser consecuente con tal circunstancia. Igualmente, si una persona ha realizado una contribución importante en el desarrollo del trabajo (según criterios establecidos *a priori*) no debería quedar fuera del mismo.

No sólo está la obligación moral para con uno mismo, también hay una obligación moral para con los demás, los compañeros, las instituciones y, en no pocas ocasiones, para con los pacientes. El prestigio profesional, la repercusión económica que tiene el cumplir unos objetivos, entre los que está la publicación, y la importancia de la misma (factor de impacto, índice h), pueden hacer que se lesione el principio de justicia distributiva (entendido como reparto equitativo de las cargas y los beneficios). Tal y como se recoge en la citada Declaración de Helsinki, es deber de todos los profesionales dar a conocer los resultados de sus estudios o investigaciones, y también es un derecho el que se les reconozcan sus méritos.

Recientemente se ha vuelto a insistir en la necesidad de que los resultados de los ensayos clínicos sean incluidos en un registro de acceso gratuito, de forma similar al registro de los ensayos clínicos antes de iniciar el reclutamiento de pacientes. Inicialmente, los *NIH* crearon el registro *ClinicalTrials.gov*, donde los promotores debían registrar los ensayos clínicos con medicamentos en enfermedades graves. Esta iniciativa no tuvo mucho éxito hasta que, en 2004, el *ICMJE* anunció que a partir de julio de 2005 no aceptaría para su publicación los ensayos que no estuvieran previamente registrados.

La actuación más recientes han sido llevada a cabo por la *Food and Drug Administration* –FDA– mediante la *Amendments Act of 2007* (FDAA). Hasta la FDAA, los *NIH* deben solicitar, desde septiembre de 2010, a los promotores de los ensayos clínicos que incluyan en el citado registro algunos resultados de los estudios allí registrados. El Congreso norteamericano también ha pedido a los *NIH* que solicite a los promotores que incluyan los resultados básicos de los ensayos clínicos (excepto los fase I) de los fármacos que hayan sido autorizados por la FDA. Los resultados básicos deben incluir las características demográficas de los pacientes, número de sujetos en los que no se ha realizado el seguimiento y de los que han sido excluidos del análisis, y los resultados de las variables primaria y secundarias, debidamente tabulados y con información sobre la significación estadística de esos resultados. Si los ensayos se corresponden con una nueva indicación, el promotor incluirá los resultados cuando la FDA

apruebe la indicación, y en caso de que esto no ocurra, puede tardar hasta 3 años desde que termine el ensayo en incorporar al registro los resultados.

A partir de la FDAA, el Congreso le pide a los *NIH* que además, consideren la posibilidad (tienen autoridad para poder hacerlo) de requerir los resultados antes de que la FDA apruebe un fármaco, y/o de fármacos no aprobados, así como los protocolos completos de los ensayos clínicos (incluso, añade, podrían incluso pedir los resultados a nivel de pacientes para las variables de resultado primarias y secundarias, siempre que se mantenga el anonimato de los pacientes).

## Bibliografía

- Suntharalingam G, Perry MR, Ward S, et al. Cytokine storm in a phase 1 trial of the anti-CD28 monoclonal antibody TGN1412. *N Engl J Med*. 2006; 355: 1018-1028.
- Bakke OM, Manocchia M, de Abajo F, Kaitin KI, Lasagna L. Drug safety discontinuations in the United Kingdom, the United States, and Spain from 1974 through 1993: a regulatory perspective. *Clin Pharmacol Ther*. 1995; 58: 108-117.
- Galende-Domínguez I. La ética en investigación clínica: la Declaración de Helsinki-Seúl 2008. *Jano*. 2009; 1754: 35-41.
- Galende-Domínguez I. Problemas éticos de la utilización de seres humanos en investigación biomédica. Consecuencias sobre la prescripción de medicamentos. *Med Clin (Barc)*. 1993; 101: 20-23.
- Gracia D. Fundamentos de Bioética. Madrid: Eudema; 1989.
- Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos. *BOE* nº 33, de 7 de febrero de 2004.
- Galende-Domínguez I. La investigación clínica en menores: aspectos éticos y legales. *Pediatr Integral*. 2007; XI (10): 884-892.
- Galende-Domínguez I. Los Comités de Ética para la Investigación Clínica: regulación y marco ético-legal para los ensayos con menores. En: de los Reyes López M, Sánchez Jacob M, coeds. *Bioética y Pediatría. Proyectos de vida plena*. Sociedad de Pediatría de Madrid y Castilla-La Mancha; 2010. p. 575-585.
- Freedman B. Clinical Equipoise. *NEJM*. 1987; 317: 141-145.
- Steinbrook R. Controlling Conflict of Interest—Proposals from the Institute of Medicine. *N Engl J Med*. 2009; 360; 21: 2160-2163.
- Rockey SJ, Collins FS. Managing Financial Conflict of Interest in Biomedical Research. <http://jama.ama-assn.org/cgi/content/full/jama.2010.774v1>.
- Uniform Format for Disclosure of Competing Interests in ICMJE Journals. <http://NEJM.org/10.1056/NEJMe0909052> (October 13, 2009).
- Galende I, Escortell E y Grupo ICAP. Implicaciones éticas de la autoría. Los derechos y deberes de los autores de artículos biomédicos. *Med Clin (Barc)*. 2009; 133 (10): 379-380.
- Miller JD. Registering Clinical Trials Results: The Next Step. *JAMA*. 2010; 303 (8): 773-774.