

nº actual	nºs anteriores	información	organigrama	suscripción	patrocinadores
normas	cartas	consultas	foros	enlaces	inicio

contenido

artículo original

En [Aspectos jurídicos de la investigación clínica con neonatos](#), Carlos Romeo Casabona efectúa un detallado análisis de las disposiciones que rigen la investigación clínica en recién nacidos y en niños.

revisiones bibliográficas

En esta sección, a cargo de Inma Fuentes y Roser Llop, se resumen algunos artículos recientes sobre la [metodología](#), la [bioética](#) y la [bioestadística](#) del ensayo clínico. También se exponen las últimas [novedades editoriales](#).

legislación y normativas

María Jesús Fernández Cortizo informa que el texto de la [circular 15/2001](#) se encuentra en la página web de la Agencia Española del Medicamento.

noticias

Se anuncia el curso [Scientific writing and editing](#) que tendrá lugar en Menorca del 18 al 20 de septiembre de 2002. En octubre de 2002 se iniciará el curso de [Experto Universitario en Ensayos Clínicos](#) de la Universidad de Sevilla. Informe de la reunión celebrada en Madrid sobre el [dictamen único](#).

próximo número

nº 07 – 26 de agosto de 2002

© SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA CLÍNICA
boletin@icbdigital.org

artículo original

Aspectos jurídicos de la investigación clínica con neonatos

El marco legal general

La necesidad de investigar con niños y recién nacidos como sujetos de un ensayo. Se ha señalado la importancia que tiene poder realizar ensayos clínicos con niños, con el fin de obtener resultados válidos para el tratamiento (por ejemplo, medicamentos) y la prevención (por ejemplo, vacunas) de las enfermedades que son específicas de este grupo de población. Las características fisiológicas y psicológicas del niño, así como su propio desarrollo, son diferentes de las de los adultos. E incluso son diferentes entre ellos mismos, como sucede con un neonato, un niño de diez años y otro de diecisésis: los tres representan grupos de edad poco similares entre sí. Por ello, no siempre es científicamente aceptable recurrir a los adultos para conseguir resultados aplicables a los niños. Por consiguiente, es también necesaria la demostración de la eficacia y seguridad de medicamentos, técnicas o productos sanitarios en la población pediátrica, antes de su uso generalizado.

Pero al tratarse al mismo tiempo de un grupo de población particularmente vulnerable, dado que por lo general no reúnen las condiciones necesarias para prestar un consentimiento jurídicamente válido, al menos hasta que no han alcanzado cierta edad que les permita desarrollar un nivel de madurez suficiente para ello, es preciso extremar las medidas de protección de los niños o recién nacidos e, incluso, decidir si deben ser excluidos en todo caso de algunos experimentos.

Por consiguiente, es necesario examinar cuál es el régimen jurídico específico a que deberá estar sometido cualquier ensayo que recaiga sobre estos sujetos, atendiendo incluso dentro de ellos a su diverso nivel de desarrollo fisiológico adquirido, según hemos apuntado. A tal empeño está dedicado este breve estudio.

El derecho de los pacientes a la información y al consentimiento informado: el régimen de los menores. La LEY GENERAL DE SANIDAD (LGS) de 25 de Abril de 1986 perfila en líneas generales los derechos de los pacientes. Entre ellos, detalla los derechos del paciente más estrechamente vinculados con el ejercicio de su autonomía, como son el derecho a recibir información y a dar su consentimiento al tratamiento.

Todos tienen los siguientes derechos con respecto a las distintas administraciones públicas sanitarias:

5. A que se le dé en términos comprensibles, a él y a sus familiares o allegados, información completa y continuada, verbal y escrita, sobre su proceso, incluyendo diagnóstico, pronóstico y alternativas de tratamiento.
6. A la libre elección entre las opciones que le presente el responsable médico de su caso, siendo preciso el previo consentimiento escrito del usuario para la realización de cualquier intervención, excepto en los siguientes casos: (...)
- b) Cuando no esté capacitado para tomar decisiones, en cuyo caso el derecho corresponderá a sus familiares o personas a él allegadas (Art. 10).

En el caso de que el paciente no esté capacitado para tomar decisiones, como sucede con un recién nacido, el consentimiento será dado por su familia o por sus allegados (Art. 10.6 b), término éste de significado legal no muy preciso. Pero más exactamente, desde un punto de vista legal, cuando se refiere a menores, el consentimiento debe ser dado exclusivamente por sus representantes legales, es decir, los padres, de acuerdo con los derechos y obligaciones derivados de la patria potestad, conforme a lo establecido por el CÓDIGO CIVIL (Art. 154). Únicamente en ausencia de éstos y en casos de urgencia podrían intervenir los allegados dando su consentimiento a la intervención en el menor, y aún así, en tales situaciones de urgencia los médicos mismos estarían legalmente habilitados para decidir llevar a cabo tal intervención (LGS, Art. 10.6, c).

Este marco general introduce ya unos principios jurídicos que son de particular interés para los ensayos clínicos que pueden realizarse sobre niños y neonatos.

Las normas específicas para la investigación sobre seres humanos. La necesidad de la investigación está por completo reconocida en el sistema legal español, pero en lo que se refiere a la experimentación sobre sujetos humanos una serie de disposiciones buscan, directa o indirectamente, evitar cualquier daño corporal o perjuicio a la persona, dado que sus bienes máspreciados están en juego. Por lo tanto, la investigación en la que se recurre al concurso de sujetos humanos debe observar las precauciones más estrictas, con el objeto de que puedan salvaguardarse los intereses de los individuos implicados. Las normativas legales que rigen los ensayos clínicos de medicamentos y productos sanitarios también se refieren a este aspecto en gran detalle; tan es así, en efecto, que incluso han causado irritación entre algunos investigadores. Obviamente, estas normativas también son aplicables a experimentos no terapéuticos sobre sujetos humanos o en relación con nuevas técnicas o procedimientos. Existen además normas específicas para algunos campos de la investigación: la investigación y la experimentación referentes a la reproducción humana asistida o en las que estén implicados gametos humanos, embriones humanos in vitro o embriones y fetos implantados, así como la realización de autopsias clínicas de cadáveres humanos, tanto provengan de adultos como de niños.

Mención debe hacerse, en primer lugar, de las disposiciones del CONVENIO EUROPEO SOBRE DERECHOS HUMANOS Y BIOMEDICINA (CDHBM), aplicable en el ordenamiento jurídico español (entró en vigor el 1º de enero del 2000). Su capítulo V (Art. 15 a 18) establece los principios jurídicos generales fundamentales sobre la experimentación con seres humanos, dedicando una

atención especial a las garantías relativas a la protección de las personas que no tengan capacidad para manifestar su consentimiento a un ensayo, incluidos implícitamente los recién nacidos (Art. 17). Como se verá más abajo, el convenio no excluye la participación de éstos tanto en ensayos terapéuticos como no terapéuticos, es decir, comporten o no un beneficio directo para la salud del sujeto de la experimentación —para su tratamiento, de estar sometido a algún tratamiento. Aunque no forma parte del objeto de nuestro estudio, de la mera lectura de estos preceptos se deduce ya la obligación del legislador español de adaptar la normativa interna vigente —a la que me refiero a continuación— a las garantías, en ocasiones más reforzadas, que establece este importante convenio.

1. Sólo podrá hacerse un experimento con una persona que no tenga, conforme al artículo 5, capacidad para expresar su consentimiento acerca del mismo, cuando se den las siguientes condiciones:
 - i) Que se cumplan las condiciones enunciadas en el artículo 16, párrafos (i) a (iv).
 - ii) Que los resultados previstos del experimento supongan un beneficio real y directo para su salud.
 - iii) Que el experimento no pueda efectuarse con una eficacia comparable con sujetos capaces de prestar su consentimiento al mismo.
 - iv) Que se haya dado específicamente y por escrito la autorización prevista en el artículo 6, y
 - v) Que la persona no exprese su rechazo al mismo.
2. De modo excepcional y en las condiciones de protección previstas por la ley, podrá autorizarse un experimento cuyos resultados previstos no supongan un beneficio directo para la salud de la persona si se cumplen las condiciones enumeradas en los párrafos (i), (iii), (iv) y (v) del apartado 1 anterior, así como las condiciones suplementarias siguientes:
 - i) El experimento tenga por objeto, mediante una mejora significativa del conocimiento científico del estado de la persona, de su enfermedad o de su trastorno, contribuir a lograr en un determinado plazo resultados que permitan obtener un beneficio para la persona afectada o para otras personas de la misma categoría de edad o que padeczan la misma enfermedad o el mismo trastorno, o que presenten las mismas características.
 - ii) El experimento sólo represente para la persona un riesgo o un inconveniente mínimo (Art. 17).

Del Derecho comunitario debe destacarse la DIRECTIVA 2001/20/CE DEL PARLAMENTO EUROPEO Y DEL CONSEJO (D), 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. La importante novedad de esta Directiva, respecto al Convenio acabado de citar y al Derecho interno previo, es que por primera vez establece un régimen normativo claramente diferenciado e independiente para niños (Art. 4) y para adultos incapaces de prestar un consentimiento jurídicamente válido (Art. 5), lo que constituye un indudable acierto.

Sin perjuicio de cualquier otra restricción pertinente, se podrá llevar a cabo un ensayo clínico con menores únicamente si:

- a) se ha obtenido el consentimiento informado de los padres o del representante legal del menor; el consentimiento deberá reflejar la presunta voluntad del menor y podrá retirarse en cualquier momento sin perjuicio para el menor;

- b) el menor ha recibido, de personal que cuente con experiencia en el trato con menores, una información adecuada a su capacidad de entendimiento sobre el ensayo, los riesgos y los beneficios;
- c) el investigador o, en su caso, el investigador principal tiene en cuenta el deseo explícito de un menor capaz de formarse una opinión y de apreciar estas informaciones, de negarse a participar o de retirarse en todo momento del ensayo clínico;
- d) no se proporciona ningún incentivo o estímulo económico aparte de una compensación;
- e) se obtiene del ensayo clínico algún tipo de beneficio directo para el grupo de pacientes y sólo cuando dicha investigación sea esencial para validar datos obtenidos de ensayos clínicos efectuados en personas capaces de otorgar su consentimiento informado o por otros métodos de investigación; además, la investigación deberá bien guardar relación directa con algún estado clínico que padezca el menor en cuestión o bien ser de naturaleza tal que sólo pueda efectuarse con menores;
- f) se cumplen las correspondientes directrices científicas de la Agencia [Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos];
- g) los ensayos clínicos han sido diseñados para reducir al mínimo el dolor, la incomodidad, el miedo y cualquier otro riesgo previsible relacionado con la enfermedad y el grado de desarrollo; además, el umbral de riesgo y el grado de sufrimiento han de definirse específicamente y comprobarse constantemente;
- h) el protocolo ha sido aprobado por un Comité ético que cuente con expertos en pediatría o tras haber solicitado asesoramiento sobre las cuestiones clínicas, éticas y psicosociales en el ámbito de la pediatría; y
- i) los intereses del paciente siempre prevalecen sobre los intereses de la ciencia y de la sociedad (Art. 4º).

La LGS provee las precauciones y garantías mínimas necesarias cuando requiere que el paciente sea informado y que él mismo dé su consentimiento previo al experimento, que el médico y la Dirección del Centro Sanitario aprueben la realización del experimento y, por encima de todo, que «en ningún caso, podrá comportar [dicho experimento] peligro adicional para su salud [del paciente]».

Todos tienen los siguientes derechos con respecto a las distintas administraciones públicas sanitarias: a ser advertido de si los procedimientos de pronóstico, diagnóstico y terapéuticos que se le apliquen, pueden ser utilizados en función de un proyecto docente de investigación, que, en ningún caso, podrá comportar peligro adicional para su salud. En todo caso será imprescindible la previa autorización y por escrito del paciente y la aceptación por parte del médico y de la dirección del correspondiente centro sanitario (Art. 10.4).

Estos requisitos, junto con los principios de preservación de la dignidad y de la intimidad, así como la prevención de discriminación, cimientan una legislación más específica, a saber, la LEY DEL MEDICAMENTO (Ley 25/1990 de 20 de diciembre) (LM) y el REAL DECRETO 561/93 DE 16 DE ABRIL (RD), que establecen los requisitos que gobiernan la realización de ensayos clínicos de tratamientos médicos. En ambas normativas se exponen los requisitos específicos en el caso de que el sujeto del experimento sea un menor de edad, y, en consecuencia, se aplican también a los recién nacidos, puesto que no existen otras indicaciones específicas sobre estos últimos como sujetos de ensayos clínicos.

La LM también ha establecido otros principios básicos que regulan de forma más detallada los ensayos clínicos (Art. 59 a 69), los cuales han sido desarrollados y completados por el antes mencionado RD. Dicha ley define los ensayos clínicos como «toda evaluación experimental de una sustancia o medicamento, a través de su administración o aplicación a seres humanos, orientada a alguno de los siguientes fines: (...); tal actividad podrá tener lugar solamente dentro de los límites del «respeto a postulados éticos» (Art. 59 y 60).

Aparte de los controles administrativos correspondientes que rigen los ensayos en sí mismos —a los que aludiré más abajo—, su financiación y la difusión a través de publicaciones que de ellos pueda resultar, la mencionada ley ha creado Comités Éticos de Investigación Clínica, los cuales desempeñan importantes funciones con respecto al establecimiento de directrices sobre la metodología a emplear, las consideraciones éticas y los riesgos y beneficios que pueden conllevar los ensayos; de hecho, su función más importante es comprobar que los ensayos que vayan a llevarse a cabo en hospitales y otros centros sanitarios son adecuados en sus aspectos éticos, legales y metodológicos.

La LM introduce asimismo medidas para garantizar el respeto a los principios éticos, con el requisito específico de que los ensayos «deberán realizarse en condiciones de respeto a los derechos fundamentales de la persona y a los postulados éticos que afectan a la investigación biomédica en la que resultan afectados seres humanos, siguiéndose a estos efectos los contenidos en la Declaración de Helsinki y sucesivas declaraciones que actualicen los referidos postulados» (Art. 60.2).

Términos similares se utilizan en el artículo 10.2 del RD. El artículo 17 del Título I y el artículo 44 del Título IV establecen además que las normas de buena práctica clínica deberán ser de aplicación general, así como los procedimientos normalizados de trabajo (Art. 45 del Título IV). El cumplimiento de estas disposiciones proporciona una garantía pública de que los derechos, la seguridad y el bienestar de los sujetos de la experimentación quedan protegidos, en concordancia con las directrices y principios éticos (esto es, los de la Declaración de Helsinki, en su versión última aprobada por la 52^a Asamblea de la Asociación Médica Mundial en Edimburgo, 2000), y de que los datos del ensayo clínico son fiables.

El actual CÓDIGO DEONTOLOGICO DE LA ORGANIZACIÓN MÉDICA COLEGIAL española contiene asimismo algunas normas éticas concernientes a la experimentación sobre seres humanos. Este código asume que este modo de investigación es indispensable para el avance de la medicina, pero también que deberá realizarse de acuerdo con las reglas establecidas en la ley y con las garantías exigidas por las declaraciones al respecto de la Asociación Médica Mundial, esto es, la Declaración de Helsinki. Se insiste, además, en que la salud de los sujetos de investigación debería ser prioritaria para los investigadores, y por lo tanto el paciente no será privado de un tratamiento válido.

En cuanto a los menores que participan en un experimento, deberá recogerse el consentimiento libre y explícito de la persona que tenga el deber de cuidarlos, a la cual se le habrá informado previamente y de forma adecuada sobre los objetivos, métodos y beneficios previstos del experimento, así como de los riesgos y molestias potenciales (Art. 29).

La discusión sobre la participación de niños y recién nacidos en ensayos clínicos

El principal problema con que se enfrenta la experimentación con niños y con recién nacidos, aparte de los demás aspectos comunes con los demás sujetos de la experimentación, es su incapacidad para dar un consentimiento válido. Este problema se agudiza a medida de que su edad es más temprana, en particular con los neonatos, pues el criterio de que cuando el menor tenga una capacidad de comprensión natural suficiente sobre el contenido e implicaciones del ensayo propuesto dé también su conformidad junto al consentimiento de sus padres o representantes legales, está excluido por definición en ellos.

En primer lugar, hay tres determinantes a los que debemos referirnos para justificar la participación de menores o de recién nacidos en ensayos clínicos:

1. si es posible equiparar las necesidades de investigación (si se persigue el mayor beneficio posible para el sujeto), con la necesidad social de obtener nuevos conocimientos científicos que puedan utilizarse para tratar a otras personas en el futuro, en particular de similares características que las del sujeto de la experimentación, esto es, otros recién nacidos;
2. cuál es el principio de proporcionalidad entre los riesgos de la investigación y los beneficios para el sujeto aplicable a los niños y recién nacidos, en particular cuando ningún beneficio directo para ellos es de esperar por su participación en el ensayo; y,
3. si es legítima la prestación del consentimiento por parte de terceras personas en lugar del sujeto de la experimentación; de ser afirmativa la respuesta, se plantea entonces si es necesaria tal intervención de esos terceros y, a continuación, qué condiciones deberían reunir esas terceras personas y la emisión de su consentimiento vicarial para que se considere aceptable la participación de su representado en el experimento.

Cada uno de estos determinantes puede proporcionar argumentos para restringir el ámbito de la experimentación, o incluso, en opinión de algunos, para prohibirla. Nótese que el CDHBM establece el principio básico de que los intereses y el bienestar del ser humano deberán prevalecer sobre el interés exclusivo de la sociedad y de la ciencia (Art. 2), recogido asimismo por la D (Art. 4, i).

Por consiguiente, la primera cuestión que se plantea es la legitimidad misma de que los niños y recién nacidos participen en ensayos clínicos, especialmente cuando de su participación no se espera ningún beneficio

directo para ellos mismos (para su salud). En términos generales, la perspectiva adoptada es la de que la experimentación en personas incapacitadas y en menores debería permitirse sólo cuando ésta traiga consigo, al menos, un beneficio potencial directo para la salud del individuo afectado (experimentación terapéutica).

Excepcionalmente, se suele aceptar que podría autorizarse una investigación que afecta a una persona incapaz y que no va a producir resultados directamente beneficiosos para la salud de la misma (experimentación no terapéutica), en aquellos casos en los que la investigación sea en beneficio de personas pertenecientes a la misma categoría y cuando el uso de otros individuos (es decir, de personas adultas) no proveería un modelo válido para la comparación de resultados experimentales y siempre, como veremos más abajo, que no comporte riesgos para el sujeto de la investigación o éstos sean mínimos. Bien es cierto que en estos casos han habido posiciones abiertamente contrarias a la participación de todos los incapaces en un ensayo clínico.

De este modo, el CDHBM reconoce excepcionalmente que la investigación no terapéutica puede ser autorizada, bajo algunas condiciones adicionales (bien es cierto que fue uno de los temas más debatidos en el curso de elaboración de este convenio): «el experimento tenga por objeto, mediante una mejora significativa del conocimiento científico del estado de la persona, de su enfermedad o de su trastorno, contribuir a lograr en un determinado plazo resultados que permitan obtener un beneficio para la persona afectada o para otras personas de la misma categoría de edad o que padeczan la misma enfermedad o el mismo trastorno, o que presenten las mismas características» (Art. 17.2, i).

Como principio general, es comúnmente aceptado que una persona sólo puede poner en peligro su propia vida o su propia salud voluntariamente, en otras palabras, si esa persona ha aceptado previamente el riesgo implicado. De todos modos, hay quienes argumentarían que la experimentación pura o no terapéutica es posible también con estos individuos incapacitados, en el caso de que no implique ningún riesgo o implique un riesgo mínimo. En palabras del citado CDHBM: «el experimento sólo represente para la persona un riesgo o un inconveniente mínimo» (Art. 17.2, ii).

Como ha podido comprobarse con lo acabado de exponer, en el caso particular de personas que no estén capacitadas para dar su consentimiento y cuando no existe beneficio directo esperado para ellas de la investigación, el principio de proporcionalidad entre los riesgos individuales y los beneficios colectivos es una consideración menos importante que una evaluación tanto de los riesgos como otras molestias, considerados en sí mismos.

Normas concernientes a la investigación con neonatos: propósitos

Como ya se adelantó más arriba, no existen en el ordenamiento jurídico español todavía normas específicas respecto a la experimentación con

neonatos; sí que existirán en el futuro, cuando se produzca la transposición en el derecho interno de la D citada más arriba, la cual sí prevé normas específicas cuando se vean afectados menores, aunque nada diga respecto a aquellos (los neonatos). En cualquier caso, las disposiciones restrictivas establecidas para los casos en los que se vean afectados menores de edad son igualmente válidas para recién nacidos y para la investigación clínica neonatal.

Ensayos clínicos neonatales con propósitos terapéuticos. Dejando por el momento a un lado la importante cuestión del consentimiento, la experimentación con menores y con recién nacidos sólo puede tener lugar cuando:

1. vaya a tener un efecto beneficioso concreto —real y directo— para la salud del menor, y
2. no podría llevarse a cabo dicha experimentación en casos no afectados por estas condiciones especiales (es decir, en adultos). Así, la enfermedad objeto del estudio debería ser una específica y característica de los niños.

Ensayos clínicos neonatales no terapéuticos. De modo excepcional, sin embargo, los ensayos clínicos no terapéuticos se permiten en niños, siempre y cuando se cumplan los requisitos siguientes y el ensayo haya sido examinado por un Comité Ético de Investigación Clínica (RD, Art. 11.3):

1. La adopción de las medidas necesarias que garanticen que el riesgo sea mínimo.

Es importante señalar que el RD enfatiza la necesidad de medidas de prevención de riesgos, como es de esperar, pero, a diferencia de otros instrumentos normativos, no insiste en que el ensayo en sí mismo no debería plantear ningún riesgo o en que este debería ser mínimo. Es en la naturaleza inocua de la prueba en sí misma en la que debería ponerse el énfasis, y no simplemente en medidas para contrarrestar cualesquiera riesgos implicados, asumiendo que estos últimos son también necesarios (cfr. CDHBM, Art. 17.2, ii; D, Art. 4, e).

2. Las experiencias a que van a ser sometidos son equivalentes a las que corresponden a su situación médica, psicológica, social o educacional.

Este requisito no es claro y está expresado de forma inadecuada: parecería querer decir que el ensayo debe estar dirigido a verificar aspectos de la situación médica, psicológica, social o educacional de la persona, en el caso de una persona incapaz. Este requisito muestra de forma clara cuán inapropiado resulta incluir en la misma categoría a menores, personas mentalmente incapaces y aquellos con una capacidad disminuida, tal y como los considera el régimen legal de la experimentación, siendo como son sus situaciones completamente diferentes. Peor aún, los juristas no están en posición de juzgar si un experimento resulta de interés y adecuado para la situación social o

educacional del sujeto. La ley se refiere exclusivamente a medicamentos y sustancias parecidas, lo que meramente sirve para confirmar la impresión de incertidumbre respecto a los objetivos perseguidos por el RD. Como adelantábamos más arriba, este defecto tendrá que ser corregido en el futuro, dado que la D impone una regulación diferenciada entre ambos grupos de personas (artículos 4 y 5).

3. Del ensayo se obtendrán conocimientos relevantes sobre la enfermedad o situación objeto de investigación, de vital importancia para entenderla, paliarla o curarla.

Consecuencia de la ponderación de los intereses en juego es que, además, los propósitos perseguidos con el ensayo tengan relevancia científica y no sean triviales desde este punto de vista.

4. Estos conocimientos no pueden ser obtenidos de otro modo.

De este último requisito puede inferirse que se utilizarán preferentemente las investigaciones de laboratorio o la experimentación con animales, o se utilizarán adultos con capacidad de consentimiento si sus características se ajustan al propósito de la investigación, sin que sea necesaria la comparación de los resultados en una persona incapaz. De modo similar, puede inferirse que se utilizarán procedimientos menos onerosos antes que otros, si los primeros resultan suficientes para alcanzar los objetivos perseguidos. Y,

5. Existen garantías sobre la correcta obtención del consentimiento informado, de acuerdo con lo contemplado en el artículo 12 del presentado RD, es decir, de acuerdo con las mismas disposiciones establecidas para la experimentación terapéutica.

Dada la especial trascendencia que tiene este requisito y las variantes que puede presentar cuando se hallan involucrados niños y recién nacidos, dedicaremos al mismo una atención más detenida a continuación.

La obtención del consentimiento informado

Los aspectos controvertidos. Sobre el consentimiento del sujeto de la experimentación pivotan las principales garantías establecidas para que una persona pueda participar en un ensayo u otra investigación clínica. Si el sujeto es una persona adulta con plena capacidad de sus facultades mentales no hay mayores problemas que los que giran en torno a la libertad y validez del mismo en la situación concreta.

Esta posibilidad está excluida, sin embargo, cuando se trata de la participación en un ensayo de personas incapaces para consentir, y esto es lo que sucede con los niños —al menos hasta cierta edad— y con los recién nacidos en todo caso. En relación con éstos, la cuestión principal que se plantea, según ya vimos más arriba, consiste en si terceras personas podrían estar legitimadas para prestar el consentimiento en lugar del niño —del incapaz, por extensión—. Lógicamente, quienes se

encuentran en mejores condiciones para velar por los intereses de aquellos son sus representantes legales, por lo general sus padres, quienes pueden tanto aceptar como rechazar la participación en el ensayo que se les haya propuesto, sin que esta última decisión comporte ningún tipo de perjuicio para su representado (por ejemplo, privarle del tratamiento adecuado, de existir alternativas).

Sin embargo, esto no suele considerarse suficiente y algunos especialistas proponen la elaboración de unos requisitos que deben reunir los representantes legales como condición inexcusable para que su hijo sea aceptado a participar en el ensayo. Además, suele preverse la intervención de alguna autoridad, con el objetivo de que dé su aprobación final y proceda a realizar un seguimiento especial de esta clase de ensayos.

Por otro lado, la información a quienes van a otorgar de forma vicariante el consentimiento cobra mayor importancia, no sólo como condición previa del consentimiento, sino también a lo largo de todo el ensayo (sin que deba confundirse con una saturación de información a sus destinatarios sobre aspectos probablemente irrelevantes para ellos), con el fin de poder decidir la continuación en el ensayo o, por el contrario, su abandono, en coherencia con su obligación de velar por los intereses del niño.

Los requisitos del consentimiento. En efecto, el consentimiento informado del sujeto de la investigación (RD, Art. 12.1) constituye el elemento más importante para garantizar que la persona pueda ejercer libremente su voluntad y aceptar cualesquiera riesgos implicados. El sujeto puede revocar su consentimiento en cualquier momento sin expresar causa y sin que en ningún caso se derive por ello para él responsabilidad o perjuicio alguno (Art. 12.7). Más aún, la excepción contemplada en casos de emergencia, en los que resulte imposible obtener el consentimiento del sujeto o de su representante legal, es admisible solamente si el ensayo clínico tiene un interés terapéutico particular para el paciente (Art. 12.6), pero de este particular nos ocuparemos con más detalle en otro lugar.

El alcance y la eficacia del consentimiento están condicionados por varios factores, relacionados especialmente con la capacidad legal para dar consentimiento y con los peligros potenciales para la salud del sujeto.

No hay ninguna disposición que establezca un deber de proporcionar información a los sujetos de la investigación acerca de los hallazgos y resultados finales del ensayo, pero en mi opinión esto debería ser obligatorio para todo proyecto de investigación que haya sido aprobado, aunque en este caso los destinatarios de esa información no sean los propios sujetos (el niño y el recién nacido), sino sus representantes legales, ni constituya tampoco un factor condicionante de la validez del consentimiento emitido, siempre que la información previa al mismo haya sido la adecuada.

El método de obtención del consentimiento cuando se pretende realizar investigación en niños o recién nacidos, sea con propósito terapéutico o sin él (investigación biomédica no clínica), está sujeto a los siguientes requisitos: el representante legal del recién nacido debe ser informado

previamente de todos los detalles de la investigación, de acuerdo con las condiciones generales establecidas respecto a la información que debe darse (RD, Art. 12.1). En segundo lugar, debe verificarse que el representante legal ha entendido la información entregada, y si el representante legal cree que es adecuada, él dará el consentimiento, que debe prestarse por escrito. Además, si el niño posee capacidad de comprensión (y siempre, si tiene doce años o más), debe dar su consentimiento, aunque este no es el caso del recién nacido.

El consentimiento dado por el representante legal puede ser revocado en cualquier momento durante el proceso de investigación, sin explicar los motivos de tal decisión y sin que esto afecte al tratamiento del menor (RD, Art. 12.7).

Intervenciones institucionales. Antes de comenzar la investigación, el consentimiento dado por el representante legal —y, en su caso, por el menor— será comunicado al Ministerio Fiscal (RD, Art. 12.5 y circular 12/93), lo que resulta coherente con la función genérica que le otorga su Estatuto Orgánico de velar por las personas vulnerables o desvalidas. Sin embargo, no está prevista su intervención en el proceso de la autorización del ensayo, sin perjuicio de las averiguaciones que pueda realizar por su propia iniciativa y de que pueda recabar de la autoridad judicial la suspensión de la participación del menor en el ensayo, si entiende que existe algún peligro para aquél o cualquier otra circunstancia que pudiera perjudicarle, partiendo, no obstante, de que el ordenamiento jurídico español permite la participación de incapaces en ensayos no terapéuticos, lo que por sí mismo no puede ser motivo de su exclusión (recuérdese el Art. 17.2, i del CDHBM, el Art. 4 de la D y los Arts. 60.1 de la LM y 11.3 del RD).

Por otro lado, no está claro a quien corresponde facilitar esta información al Fiscal, pues no se alude a ello. Teniendo presente que la responsabilidad del ensayo en general incumbe al investigador, será éste el obligado a dar satisfacción de esta exigencia; en su defecto, pero por su propia y discrecional iniciativa, podría comunicarlo el Comité Ético de Investigación Clínica.

Como se expondrá más abajo, en estos casos, pero sin ninguna diferencia especial en relación con otros sujetos del ensayo, está también prevista la aprobación previa por parte de estos Comités, así como la autorización del órgano administrativo competente.

Mujeres gestantes o lactantes

Dada su relación con el recién nacido, debemos señalar que la participación de una mujer embarazada o con un neonato en período de lactancia en un ensayo clínico es problemática, no sólo por el momento fisiológico más delicado y vulnerable para ella misma (para su salud) en el que se encuentra, sino también para el feto y para el recién nacido, dado que aquella les puede transmitir a éstos componentes de los medicamentos o de otras sustancias objeto del ensayo a través del cordón

umbilical o de la leche materna, respectivamente. A pesar de ello, la mujer en tal situación podría tomar parte en un ensayo clínico no terapéutico, siempre que se extremen las medidas para evitar tales riesgos.

De acuerdo con el Derecho español su participación en un ensayo no terapéutico no está excluida cuando el Comité Ético de Investigación Clínica determine que no existe riesgo predecible para la salud de la mujer ni para la del feto o el recién nacido, y que se derivará un conocimiento útil sobre el embarazo o la lactancia (RD, Art. 11.4).

La emergencia clínica

Concepto y criterios generales. Los supuestos en los que se presenta una urgencia clínica que afecta a un niño o a un recién nacido, que podría ser resuelta o paliada por medio de un ensayo clínico, puede ser relativamente frecuente en estos pacientes.

Algunos especialistas califican como ensayos de urgencia aquellos en los que es necesaria la obtención del consentimiento en un plazo inferior a doce horas; y de emergencia, cuando, además del presupuesto anterior, existe un peligro para la vida del sujeto. En mi opinión, la emergencia o urgencia —no veo necesaria ninguna distinción— viene determinada por la situación de grave peligro para la vida o la salud del sujeto, así como por la imposibilidad de obtener el consentimiento y/u otros requisitos legalmente necesarios sin agravar esa situación de peligro por no iniciar el ensayo. Esta interpretación restrictiva del significado de la urgencia se apoya en el marco de garantías que rodea jurídicamente a todo ensayo clínico, que en esta situación queda excepcionalmente en suspenso, lo que se justificaría únicamente si se persigue un fin superior, pero entendido éste en beneficio del propio paciente y no en el del investigador, la ciencia o la sociedad.

El problema específico de estas urgencias es que se presenta la necesidad del inicio del ensayo sin esperar a contar con el consentimiento del interesado —obvio en nuestro caso— ni de sus representantes legales. De concurrir una situación en la que es imprescindible iniciar el ensayo en beneficio del paciente pero es compatible con la posibilidad de obtener el consentimiento de forma inmediata (por ejemplo, si los representantes legales se hallan presentes en el centro sanitario y a disposición del médico investigador), no es admisible que se prescinda legalmente del mismo, pues ya no se dará el presupuesto fundamental de la urgencia. A estos efectos, podría ser válido aunque fuera emitido de forma verbal, tanto la información mínima previa como el propio consentimiento, sin perjuicio de que con posterioridad se recojan ambos por escrito.

Cuestión distinta sería que los representantes legales rechazaran que su hijo participase en el ensayo, pues de ser éste la única posibilidad terapéutica, nos encontraríamos entonces en el supuesto de la negativa a un tratamiento vital —aunque fuera experimental—, con toda la especial complejidad que comporta, y que se aleja del marco principal de este trabajo.

Dados los presupuestos en que se produce tal situación y los objetivos prioritarios que debe perseguir el ensayo, no debería estar excluida tampoco la participación de niños y recién nacidos en dichos ensayos, siempre que exista una potencial ventaja para su propia salud y concurren o deban excluirse otros requisitos —siempre establecido legalmente—, según sean las circunstancias concretas presentes.

Condiciones en las que se puede prescindir del consentimiento de los representantes legales. Conforme al Derecho español, en los casos urgentes de aplicar el tratamiento en fase de ensayo en los que no sea posible obtener el consentimiento del sujeto ni de sus representantes legales en el momento de su inclusión en el ensayo clínico, puede realizarse una investigación en niños y neonatos, bajo las condiciones siguientes (RD, Art. 12.6):

1. Los investigadores deben informar al Comité Ético de Investigación Clínica y al promotor de la investigación, explicando los motivos de la urgencia.

Es lógico que la obligación se limite a la información al comité y al promotor, pues por lo general no gozan de una capacidad de reacción inmediata para poder avalar la existencia de la urgencia y autorizar en su caso el ensayo (en el caso del comité). Sin embargo, dadas las funciones de seguimiento que corresponde a los comités y la presunción de responsabilidad que se imputa al promotor del ensayo si se produce algún acontecimiento adverso —como se verá más abajo— es lógico que se haya previsto esta obligación de informar a ambos. Por otro lado, al tratarse de incapaces en estos casos, persiste la obligación de informar al Ministerio Fiscal, a poder ser previamente al inicio del ensayo (pero no necesariamente, al tratarse de una situación de urgencia).

2. Esta posibilidad debía estar ya prevista en el protocolo de la investigación propuesta aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica.

Este requisito resulta de difícil inteligencia, pues se trata de una situación de urgencia para la vida o salud del paciente y no de cualquier otra (como pudiera ser la perentoriedad de dar comienzo al ensayo con el propósito de poder cumplir los plazos fijados inicialmente, o de ampliarlo a otros sujetos con el fin de garantizar el buen desarrollo del ensayo o la obtención de resultados aceptables). Esta interpretación se ve reforzada por lo establecido en el requisito que se menciona a continuación (que el experimento tenga un específico interés terapéutico para sujeto). Por tal motivo, cabe la eventualidad de que una urgencia de esta naturaleza no se hubiera previsto inicialmente y no se haya recogido por ello en el protocolo del ensayo, por lo cual esta omisión no debería constituir óbice alguno para poder aplicar el régimen de urgencia que estamos analizando.

3. El ensayo clínico ha de tener un específico interés terapéutico particular para el paciente —el recién nacido—.

La preocupación por parte del Gobierno de dejar bien claro cuál es el ámbito de aplicación de esta situación le ha llevado a repetir —de todos modos, innecesariamente— este requisito en otro lugar. En cualquier caso, en él radica, como señalábamos, el fundamento de esta regulación que, en efecto, constituye un régimen excepcional.

4. El representante legal del niño o recién nacido será informado tan pronto como sea posible y otorgará su consentimiento, para continuar en el ensayo, si procediera.

Significa, que el representante legal deberá ser informado de todos los detalles del ensayo, en los mismo términos y extensión que si aquél todavía no se hubiera iniciado, pero sin que tenga en este caso que dar su aprobación posterior; y deberá ser informado asimismo de todas las circunstancias relevantes que dieron lugar a la situación de urgencia y a que su consentimiento no pudiera ser recabado. No obstante, el consentimiento del representante legal deberá ser solicitado y obtenido si el ensayo fuera a proseguir con su representado.

El llamado tratamiento compasivo. El llamado «tratamiento» o «uso compasivo» comporta como presupuesto que ningún tratamiento estándar parece resultar efectivo para un paciente determinado, pero un medicamento —u otro producto— en fase de investigación clínica podría resultar más apropiado para él en tales circunstancias excepcionales; de igual modo, cuando se trata de la utilización de especialidades farmacéuticas —esto es, ya introducidas lícitamente en el mercado para el consumo público— para indicaciones o condiciones de uso distintas a las autorizadas.

El recurso a estos productos está regido por la ley española mediante estrictas regulaciones: excepcionalmente, aquel podrá llevarse a cabo bajo la exclusiva responsabilidad del médico, cuando éste considere indispensable el tratamiento con tales productos y así lo justifique ante la autoridad en un informe clínico, siendo necesarios el consentimiento expreso del paciente y la autorización administrativa correspondiente (LM, Art. 38.5; RD, Art. 23).

Si bien nada se menciona respecto a los niños y neonatos, dadas las excepcionales circunstancias que han concurrir, entre ellas que posiblemente constituya la única alternativa posible de tratamiento, debe entenderse implícitamente permitido también en relación con ellos. En efecto, el RD extiende la necesidad del consentimiento a los representantes legales —con indudable acierto, por lo dicho, pero discutible respeto a la voluntad de la ley, que parece más restrictiva en este asunto— de forma alternativa al paciente (único al que alude la ley), lo que significa, al no haber introducido mayores matizaciones, que aquellos están autorizados cuando su representado sea un menor (RD, Art. 23.2).

El estatus legal y las funciones de los CEIC

Como hemos visto más arriba, los Comités Éticos de Investigación Clínica (CEIC) deben valorar todo protocolo de investigación de forma previa al

comienzo del estudio, y su función principal es proteger a los sujetos de la experimentación. Estos comités deben estar disponibles en todo hospital, público o privado, o centro de salud que tenga la intención de realizar investigación que involucre a seres humanos.

Los comités son responsables de evaluar los distintos aspectos de un ensayo, no sólo desde una perspectiva ética y legal, sino también desde un punto de vista puramente metodológico y científico, así como la relación entre costes y beneficios. De hecho, todos los protocolos de ensayos clínicos deben someterse al informe de evaluación previo del comité correspondiente.

De modo específico, tienen las siguientes funciones, entre otras:

- i. Evaluarán la idoneidad del protocolo médico en relación con el objetivo de la investigación, su eficiencia científica (la posibilidad de alcanzar conclusiones válidas, con la mínima exposición al riesgo de los sujetos) y lo justificado de los riesgos y molestias anticipadas, sopesadas en relación con los beneficios esperados para los sujetos y la sociedad.
- ii. Evaluarán la idoneidad del equipo de investigación para el ensayo propuesto. Esta evaluación tendrá en cuenta la experiencia del equipo y su capacidad investigadora para llevar adelante el estudio, prestando atención a sus deberes asistenciales y a sus compromisos ya adquiridos con otros protocolos médicos de investigación.
- iii. Evaluarán la información escrita sobre el ensayo que se ofrecerá a los posibles sujetos de la investigación o, en su defecto, a sus representantes legales, el modo en que se proporcionará dicha información y el tipo de consentimiento que se va a obtener.
- iv. Comprobarán la previsión de la compensación y tratamiento que se ofrecerá a los sujetos que tomen parte, en caso de lesión o muerte que puedan ser atribuibles al ensayo clínico, y del seguro o indemnización para cubrir las responsabilidades especificadas en el artículo 13.2.
- v. Conocerán y evaluarán el alcance de las compensaciones que se ofrecerán a los investigadores y a los sujetos de la investigación por su participación.
- vi. Realizarán el seguimiento del ensayo clínico desde su comienzo hasta la recepción del informe final.

Una función no mencionada expresamente en la normativa que rige a estos comités, pero que es del máximo interés y que deberían asumir voluntariamente, es la de servir de orientación y asesoramiento a los investigadores tanto antes de la aprobación del protocolo como durante el desarrollo de sus investigaciones, sobre todo en lo que se refiere a la identificación de los aspectos éticos y la forma de resolverlos, así como al cumplimiento de las exigencias legales.

Dadas sus amplias facultades de control y de recabar cuanta información relativa al ensayo sometido a su examen estimen oportuna antes de dar su aprobación a la realización del mismo, la intervención de estos comités puede ser de particular importancia para salvaguardar los intereses de los llamados sujetos vulnerables que participan en un ensayo, como es el caso de los incapaces, en concreto también de los niños y neonatos. Bien es cierto que, como hemos podido comprobar con anterioridad, ninguna obligación específica sobre especiales o mayores precauciones les impone

expícitamente la normativa vigente en relación con estos sujetos. En concreto, podrían velar por lo siguiente:

- la justificación de la participación de personas incapaces en el ensayo;
- los riesgos y ventajas previstos para aquellas y, en su caso, las medidas cuya adopción se ha previsto con el fin de prevenir o reducir los primeros;
- la condición real de representantes legales del menor de las personas de las que se pretende obtener el consentimiento (en especial si no lo son los padres);
- la transmisión de información adecuada para emitir el consentimiento, especialmente del contenido y claridad de los formularios de información escrita;
- la ausencia de cualquier forma de presión o de ofrecimiento de cualquier ventaja ajena al propio tratamiento o al ensayo no terapéutico y en general el procedimiento seguido para obtener el consentimiento;
- la transmisión a los representantes legales de la información apropiada a lo largo del ensayo; y
- que las autoridades correspondientes han sido informadas sobre la participación en el ensayo de un menor (por ejemplo, el Ministerio Fiscal) y se cuenta, en su caso, con su autorización (de la autoridad sanitaria competente).

Según establece el RD, por lo menos una persona ajena a las profesiones sanitarias así como un Licenciado en Derecho deben ser miembros de estos comités; el resto de los puestos están reservados a personal médico y de enfermería. Desde luego, cuando se trate de ensayos que involucren a niños y a recién nacidos deberá formar parte del comité un pediatra y/o especialista en medicina perinatal, aunque sea de forma facultativa, con voz pero sin voto, para estos casos (recuérdese la D, Art. 4, h). Los comités y sus miembros son independientes; están obligados al deber de confidencialidad; no reciben ningún tipo de pago o compensación material por su trabajo.

Por otro lado, no existe vínculo formal con los comités de otros centros, así que puede darse el caso de que se tomen decisiones divergentes cuando distintos comités se encuentren tratando con una misma investigación clínica que va a ser desarrollada en varios centros al mismo tiempo (ensayos multicéntricos). Este es un problema muy importante y creciente, que debería ser resuelto por las autoridades de la sanidad pública mediante la aprobación de nuevas normas específicas al respecto. La D ya establece un dictamen único por Estado miembro para los ensayos multicéntricos, por lo que la legislación española debe resolver el modo en que este dictamen único se va a hacer efectivo, puesto que puede dar lugar a la elusión del control efectivo de los CEIC, pues si alguno no da su autorización siempre quedaría abierta la posibilidad de que otro —u otros— sí diera su conformidad al ensayo.

Controles por parte de la administración sanitaria

Existe también control por parte de la administración sanitaria (Agencia Española del Medicamento y DGFPS, esta última en caso de productos sanitarios), de la cual se requiere autorización previa para poder iniciar cualquier ensayo clínico. Al igual que sucede con los Comités Éticos de Investigación Clínica, si bien no le viene impuesta normativamente ninguna obligación específica en relación con la participación de niños y recién nacidos en ensayos clínicos, dado que su autorización es preclusiva, la autoridad puede extremar las cautelas en estos casos antes de dar su autorización y proseguir con controles más rigurosos en el curso del ensayo.

De este modo, hay dos cuerpos independientes que deben aprobar todo protocolo de investigación clínica: en primer lugar, el Comité Ético de Investigación Clínica, y, en segundo lugar, la autoridad pública. El seguimiento (monitorización y auditorias del promotor) y las inspecciones aseguran que todo el proceso de ensayo clínico se formalice, y que se establezcan periodos de tiempo y condiciones para llevar a cabo cualquiera de tales ensayos. El hecho de que no exista ninguna conexión entre estos dos órganos (comités y autoridad pública) es ciertamente censurable, pues su cooperación podría contribuir a mejorar considerablemente sus respectivas evaluaciones y demás atribuciones en general.

En ciertos casos el Ministerio de Sanidad y Consumo puede interrumpir un ensayo clínico o insistir en que se realicen modificaciones en el protocolo. Esto es posible en situaciones en las que se haya violado la ley, en las que las condiciones bajo las que se concedió la autorización se hayan visto alteradas o en las que no se hayan seguido los principios éticos mencionados más arriba. El objeto de tal intervención es proteger a los sujetos del ensayo y la defensa de la salud pública (Art. 65.5 de la LM y Art. 31 del RD).

Una excepción al procedimiento normal para el uso terapéutico de nuevos medicamentos y fármacos, o de aquellos que están todavía incluidos en fase de investigación clínica, podría darse cuando se trate del «uso compasivo» del medicamento, ya mencionado más arriba: como se indicó entonces, es necesaria la autorización de la autoridad sanitaria (conformidad del Director del Centro donde se vaya a aplicar el tratamiento y autorización de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios), la cual indicará las condiciones oportunas.

Seguro de responsabilidad e indemnización a los sujetos de los ensayos

Huelga decir que puede surgir responsabilidad criminal en casos serios que impliquen homicidio tanto intencional —doloso— como por imprudencia (Art. 138 y 142 del Código Penal, respectivamente), o lesión que menoscabe la integridad corporal o la salud física o psíquica del sujeto de la

experimentación (Art. 147 y siguientes y 152 del Código Penal, respectivamente).

También podrá sostenerse responsabilidad civil, así como responsabilidad por parte de la administración pública. No obstante, hasta hoy no se ha registrado en los juzgados españoles ningún juicio en relación con ensayos clínicos. Sin embargo, existen previsiones legales sobre cómo determinar esta clase de responsabilidad y de cómo hacer frente a ella. En efecto, es comúnmente aceptado que los sujetos de la experimentación (ensayos sin interés terapéutico, nuevas indicaciones y productos en fase de investigación clínica) deben disponer de un seguro que cubra todos los riesgos implicados.

La LM establece esto como una condición previa en todos los casos y hace al promotor del ensayo, al investigador principal o director del proyecto y al responsable del centro sanitario donde se llevará a cabo el proyecto responsables solidarios de cualquier daño sufrido que no se halle cubierto por el seguro, incluso en el caso de que no medie culpa (responsabilidad por el riesgo creado). La misma ley establece también una presunción —aunque pueden presentarse pruebas de lo contrario— de que cualquier daño a la salud del sujeto experimental que ocurra durante el ensayo o hasta un año después es resultado del ensayo, a pesar del apoyo proporcionado por la existencia de autorización administrativa y de evaluación favorable por parte de un Comité Ético de Investigación Clínica (LM, Art. 62 y RD, Art. 13).

Consideraciones finales

Teniendo en cuenta los estrictos controles sobre el desarrollo de ensayos clínicos, fijados por ley y por Real decreto, y la importante función asignada con este propósito a los Comités Éticos de Investigación Clínica en cualquier centro sanitario en el que tengan lugar ensayos clínicos, la existencia de abusos serios no parece probable, pero de ningún modo imposible.

No se ha detectado ningún problema serio en la práctica de investigación en la que estuviesen implicados niños o recién nacidos. De todos modos, se ha intentado demostrar en este trabajo la necesidad de revisar legalmente algunos aspectos generales de los ensayos clínicos, tanto por las deficiencias detectadas como por la necesidad de su adaptación al CDHBM y de transponer al mismo tiempo en el derecho interno la D sobre ensayos clínicos citada más arriba (en todo caso, antes del 1º de mayo de 2003). En particular, deberían ser objeto de regulación explícita algunos extremos que afectan en particular a los niños, pero sobre todo a los recién nacidos, los cuales —unos y otros— deberían ser objeto de una regulación específica en algunos de los aspectos comentados en este estudio, encaminados por lo general a lograr una protección más intensa de los mismos.

Nota. El presente trabajo toma como punto de partida otro anterior del autor, que se ha revisado y ampliado en esta ocasión, publicado bajo el título *The regulation of*

neonatal research in Spain, en Su Manson & Chris Megone (eds). *European neonatal research. Consent, ethics committees and law*. Aldershot, Ashgate, 2001. La versión original ha sido traducida del inglés por Adrián Corral Arenas.

Bibliografía

1. Bernat E. Die Forschung an Einwilligungsunfähigen. En Erwin Deutsch, Jochen Taupitz (Hrsg.). *Forschungsfreiheit und Forschungskontrolle in der Medizin*. Heidelberg, Springer, 2000: 289-302.
2. Chueca Rodríguez R. La experimentación con fármacos en humanos: un nuevo escenario para derechos fundamentales. *Revista Aragonesa de Administración Pública* 1998; 401-21.
3. Fernández López JM: Ensayos clínicos con medicamentos en sujetos incapacitados. *Cuadernos de Derecho Europeo Farmacéutico* 1997; 3: 91-108.
4. Manzini JL. Declaración de Helsinki: principios éticos para la investigación médica sobre sujetos humanos. Análisis de la 5^a reforma, aprobada por la Asamblea General de la Asociación Médica Mundial en octubre del año 2000, en Edimburgo. *Acta Bioethica* 2000; 6: 321-34.
5. Muntarbhorn V. Child rights and use of the child's body: Experimentation, transplantation and legislation. *Proceedings. International symposium AMADE - UNESCO on bioethics and the rights of the child*. Monaco, 28-30 April 2000: 123-39.
6. Romeo Casabona CM. The regulation of neonatal research in Spain. En: Su Manson, Chris Megone (eds.). *European neonatal research. Consent, ethics committees and law*. Aldershot, Ashgate, 2001: 55-65.
7. Romeo Casabona CM. Country report Spain. En Erwin Deutsch, Jochen Taupitz (Hrsg.). *Forschungsfreiheit und Forschungskontrolle in der Medizin*. Heidelberg, Springer, 2000: 169-83.
8. Romeo Casabona CM. La experimentación humana en psiquiatría: reflexiones jurídicas. *Derecho y Salud* 1995; 3: 175-83 (publicado también con el título: Human experimentation in psychiatry: legal considerations. *International Journal of Bioethics* 1995; 6: 14-20).
9. Romeo Malanda S. El valor jurídico del consentimiento prestado por los menores de edad en el ámbito sanitario. (I) y (II). *La Ley*, 2000, nº 5185 y 5186.
10. Vidal Martínez J. La protección de la persona en la investigación biomédica. *Derecho y Salud* 1998; 6: 120-9.

Carlos María Romeo Casabona. Cátedra Interuniversitaria Fundación BBVA - Diputación Foral de Bizkaia de Derecho y Genoma Humano, Universidad de Deusto y Universidad del País Vasco

Correo electrónico: cromeo@genomelaw.deusto.es

revisiones bibliográficas**metodología**

- Ioannidis JPA, Lau J. Improving safety reporting from randomised trials. *Drug Saf* 2002; 25: 77-84.

<Se discuten algunas cuestiones sobre la información de seguridad en los ensayos clínicos controlados y en una tabla se dan algunas recomendaciones con los requerimientos mínimos necesarios para asegurar que la información de los ensayos clínicos puede ser trasladada para su aplicación en la práctica habitual: (1) especificar el número de pacientes que son retirados del ensayo por algún efecto indeseado (EI), por brazo del estudio y por tipo de EI; (2) utilizar escalas validadas y ampliamente utilizadas para catalogar los EI; si la escala es nueva, proporcionar todas las definiciones necesarias sobre los grados de gravedad; (3) especificar las pautas de recogida de la información, los tests realizados, los cuestionarios usados, y si la recogida de la información y el seguimiento fue activo o pasivo; (4) proporcionar los números de EI por brazo del estudio y por tipo de EI, con números exactos, sobre todo para las reacciones graves y la toxicidad de laboratorio; (5) recoger y proporcionar información detallada sobre los casos poco frecuentes o previamente desconocidos.>

- Schulz KF, Grimes DA. Generation of allocation sequences in randomised trials: chance, not choice. *Lancet* 2002; 359: 515-9.

<El ensayo clínico controlado constituye el patrón de referencia («gold standard») de la investigación clínica. No obstante, la asignación aleatoria sigue siendo quizá el aspecto peor comprendido de un ensayo. Además, cualquier trabajo sin aleatorización adecuada introduce sesgos de selección y de confusión. Los investigadores deben evitar todos los métodos sistemáticos no aleatorizados de asignación al tratamiento. Los participantes en un ensayo deben ser asignados a los grupos de comparación por un proceso de azar. La aleatorización simple (no restringida), análoga a tirar repetidamente una moneda, es el método más básico de generación de secuencias de aleatorización. Además, no hay otra manera, independientemente de su complejidad y sofisticación, que sea superior a la aleatorización simple para evitar el sesgo. Existen otros procedimientos de aleatorización restringida que limitan la probabilidad de desequilibrios indeseados en los grupos. Los investigadores deben dedicar recursos apropiados a la generación de ensayos correctamente aleatorizados, y deben notificar sus métodos de manera clara.>

- Schulz KF, Grimes DA. Allocation concealment in randomised trials: defending against deciphering. *Lancet* 2002; 359: 614-8.

< Una aleatorización apropiada depende de una adecuada ocultación. El proceso de ocultación de la asignación impide que los clínicos y participantes conozcan las asignaciones siguientes. Sin ella se pueden subvertir secuencias de asignación aleatoria correctamente desarrolladas. Una ocultación suficiente de la asignación frustra con frecuencia las inclinaciones clínicas, lo que aburre a los que realizan ensayos. Muchos clínicos que participan en ensayos están tentados de descifrar las asignaciones, lo que subvierte la aleatorización. Para algunos de los que participan en un ensayo, descifrar la asignación podría convertirse con frecuencia en un reto intelectual demasiado grande para resistirlo. Independientemente de si las motivaciones indican intentos inocentes o bien perniciosos, estas actitudes amenazan la validez de un ensayo. De hecho, la ocultación insuficiente de la asignación da lugar en general a valoraciones exageradas del efecto del tratamiento, pero con posibilidades de sesgo en ambas direcciones. Los investigadores harán todo lo posible para descifrar los códigos de asignación, de modo que los diseñadores del ensayo deben poner toda su inteligencia para impedir que los códigos sean descifrados. Los investigadores deben inmunizar los ensayos de manera efectiva contra los sesgos de selección y de confusión, mediante una adecuada ocultación de la asignación. Además, los investigadores deben notificar las comparaciones basales de importantes variables pronósticas. No obstante, las pruebas de hipótesis sobre las características basales son superfluas y podrían ser perjudiciales si hacen que los investigadores supriman la descripción de cualquier desequilibrio basal que pudiera producirse. El artículo contiene una tabla («panel») con ejemplos de métodos de ocultación de la asignación.>

bioética

- Gelijns AC, Their SO. Medical innovation and institutional interdependence. Rethinking university-industry connections. *JAMA* 2002; 287: 72-7.

< Las colaboraciones en investigación entre universidad e industria han sido claves en el continuado alto grado de innovación tecnológica en medicina. De cualquier modo, recientemente se han planteado algunas cuestiones críticas acerca de aspectos potencialmente negativos de esta relación. Los papeles de las dos partes son, con frecuencia, tomados inadecuadamente por considerar a los miembros de la universidad como firmes devotos al avance del conocimiento fundamental y a los laboratorios como simples desarrolladores de la investigación universitaria. Más bien, la innovación médica depende de la amplitud de interacciones entre la universidad y la industria, con transferencia del conocimiento y la tecnología en ambas direcciones. Estas interacciones han tenido importantes beneficios de salud pública y económicos. Todavía hay un riesgo en esta relación si los principios culturales y éticos de una de las partes dominan sobre la otra. Por lo tanto, ambos necesitan maximizar la cara positiva de la colaboración y

minimizar la cara negativa. Este artículo revisa los numerosos esquemas institucionales de innovación y dibuja implicaciones para políticas públicas y de organización.>

- Kalb PE, Koehler KG. Legal issues in scientific research. *JAMA* 2002; 287:85-91.

<En los últimos años, las autoridades reguladoras y legisladoras responsables de combatir el fraude y el abuso han centrado gran atención en el proceso de investigación científica, en particular en el proceso de búsqueda de reembolso de los costes de la investigación, el proceso de la realización de la investigación clínica y la remuneración potencial impropia de los investigadores y participantes. Este artículo describe como un organismo federal (*False Claims Act*) ha sido utilizado para conseguir un número de convenios millonarios con instituciones de investigación. También expone ejemplos de suspensión temporal de actividades de investigación en numerosas instituciones y de incentivos ilegales de investigación proporcionados por fabricantes a investigadores y por las instituciones a pacientes.>

- Simón P. La ética de las organizaciones sanitarias: el segundo estadio de desarrollo de la bioética. *Rev Calidad Asistencial* 2002; 17:247-59.

<La ética de las organizaciones busca superar el marco casuístico de la bioética clínica y avanzar hacia una reflexión más centrada en la manera en que la estructura y el funcionamiento de las organizaciones sanitarias condiciona los conflictos éticos o hace surgir otros nuevos. El presente artículo repasa sus condicionantes históricos y apunta algunos elementos conceptuales, con especial referencia a los retos que supone este nuevo marco para los comités de ética. [Texto completo: pulsar aquí](#).>

bioestadística

- Schulz KF, Grimes DA. Sample size slippages in randomised trials: exclusions and the lost and wayward. *Lancet* 2002; 359: 781-5.

<Una aleatorización apropiada significa poco si los investigadores no pueden incluir a todos los participantes aleatorizados en el análisis principal. Los participantes pueden ignorar las citas para visitas de seguimiento, abandonar la ciudad en la que viven, o tomar aspirina cuando se les dice que tomen aspirina. Las exclusiones anteriores a la aleatorización no introducen sesgos en la comparación entre los tratamientos, pero pueden afectar a la generalización de los resultados. Los criterios de inclusión en un ensayo deben ser claros, específicos, y aplicados antes de la aleatorización. Los lectores de artículos sobre ensayos clínicos deben valorar si alguno de los criterios convierte a la muestra estudiada en atípica o no representativa de las personas en las que se interesan. En principio, la evaluación de las exclusiones tras la aleatorización es sencilla: no se permite ninguna. Para el análisis principal, todos los participantes deben ser incluidos y

analizados como parte del grupo originalmente asignado a cada modalidad de tratamiento (análisis por intención de tratar). No obstante, en la realidad se producen pérdidas con frecuencia. Por lo tanto, los investigadores deben destinar recursos suficientes a desarrollar y poner en marcha procedimientos para incrementar al máximo la retención de los participantes. Además, los investigadores deben dar información clara y explícita sobre el progreso de todos los participantes aleatorizados a medida que progresá el ensayo, mediante el empleo, por ejemplo, de un perfil del ensayo. Los investigadores también pueden efectuar análisis secundarios sobre, por ejemplo, los participantes que han recibido tratamiento según lo previsto en el protocolo. Estos análisis deben ser presentados como comparaciones secundarias y no aleatorizadas. Un tratamiento inadecuado de los pacientes excluidos da lugar a importantes dificultades metodológicas. Desafortunadamente, algunas explicaciones sobre el tratamiento de los pacientes excluidos pueden parecer intuitivamente atractivas para los lectores, con lo que se disfraza la gravedad del problema. Un mal tratamiento «creativo» de las exclusiones puede poner en duda la validez del ensayo.>

- Schulz KF, Grimes DA. Unequal group sizes in randomised trials: guarding against guessing. *Lancet* 2002; 359: 966-70.

< Nos acobardamos ante la idea extendida de que un ensayo clínico debe dar tamaños de muestra iguales en los grupos comparados. Desgraciadamente, este error metodológico puede dar lugar a sesgos de investigadores que fuerzan la igualdad, sobre todo con métodos no científicos. En un ensayo clínico simple sin limitaciones (análogos a tirar una moneda de manera repetida), los tamaños de los grupos deben indicar variabilidad por azar. En otras palabras, es de esperar una cierta discrepancia entre los números de individuos incluidos en cada grupo. El atractivo de grupos de igual tamaño en un ensayo clínico simple es cosmético, no científico. Por otra parte, hay pautas de aleatorización, denominadas aleatorización restringida, que fuerzan la igualdad a partir de la aleatorización simple. No obstante, forzar la igualdad de tamaños de los grupos afecta potencialmente a la impredecibilidad de la asignación de los tratamientos, sobre todo cuando se usa aleatorización permutada por bloques en ensayos que no son a doble ciego. La disminución de la impredecibilidad puede dar lugar a que el ensayo esté sesgado. En conjunto, los investigadores usan la aleatorización simple menos de lo que debieran, y abusan de la aleatorización por bloques fijos. Para los ensayos no a doble ciego en los que haya más de 200 participantes, el investigador debe usar la aleatorización simple con mayor frecuencia y aceptar disparidades moderadas en el tamaño de los grupos. Esta impredecibilidad refleja la esencia de la aleatorización. Los autores apoyan la generación de tamaños de grupo no del todo iguales y llaman a considerar que estas desigualdades constituyen un signo positivo de la bondad del ensayo. Para los ensayos que no son a doble ciego y en los que participan menos de 200 sujetos en conjunto o en un estrato o bloque principal, la aleatorización por azar potencia la impredecibilidad, comparada con

la aleatorización por bloques. Una alternativa más sencilla, la estrategia de aleatorización mixta que proponen los autores, permite asegurar la impredecibilidad en el contexto de los métodos de aleatorización simple y aleatorización por bloques permutados tal como se entienden en la actualidad. La aleatorización simple contribuye a crear impredecibilidad (algo deseable), mientras que la aleatorización por bloques permutados contribuye a crear equilibrio, pero puede dar lugar a sesgo de selección.>

novedades editoriales

Información proporcionada por Díaz de Santos (sab@mail2.diazdesantos.es)

- Grilly DM. *Drugs and human behavior*. 4^a edición. Essex, Pearson Education, 2001 (420 páginas, 59,23 euros).
 - Vogel H. *Drug discovery and evaluation: pharmacological essays*. 2^a edición. Heidelberg, Springer, 2002 (1048 páginas, 161,91 euros).
-

Inma Fuentes, Roser Llop. *Fundació Institut Català de Farmacologia. Barcelona*

legislación y normativas**Circular 15/2001**

El texto definitivo de la circular 15/2001 de la Agencia Española del Medicamento sobre ensayos clínicos con medicamentos se encuentra en <http://www.agemed.es> entrada «documentos», entrada «circulares».

María Jesús Fernández Cortizo. *Agencia Española del Medicamento*

noticias**Scientific writing and editing**

Organizado por el Departamento de Salud Pública, Historia de la Ciencia y Ginecología de la Facultad de Medicina de la Universidad Miguel Hernández, el curso arriba mencionado tendrá lugar en Llatzaret de Maó (Menorca) del 18 al 20 de septiembre de 2002. Duración: 15 horas. Professor: Richard Rothenberg, editor de *Annals of Epidemiology*. Información: teléfono 965 91 9506, fax 965 91 9551, correo electrónico evsp@umh.es

Curso de experto universitario en ensayos clínicos

La cuarta edición del curso de Experto Universitario en Ensayos Clínicos (título propio de la Universidad de Sevilla) se pondrá en marcha en octubre de 2002, estando dirigido a doctores, licenciados y diplomados del área de salud con interés en la investigación clínica. El curso será impartido por el Departamento de Farmacología, Pediatría y Radiología de la Universidad de Sevilla. Información adicional en las siguientes direcciones de Internet:

- www.cica.es/aliens/dfprus/ensayos4.htm
- www.vtc.us.es/postgrad/oferta2003/principia.htm

También se puede solicitar información al propio Departamento de Farmacología, teléfono 954 55 1775, fax 954 90 5970, correo electrónico: hevia@us.es, fjlopez@us.es.

Dictamen único en los ensayos clínicos

El pasado 10 de julio de 2002 tuvo lugar la «Jornada sobre la situación del dictamen único en los ensayos clínicos», organizada por la Fundación para la Investigación en Salud y celebrada en el Pabellón Docente del Hospital Clínico San Carlos de Madrid.

Dicha jornada tenía como objetivo «conocer dónde estamos a nivel de Administración Central, Unión Europea y Comunidades autónomas (CCAA), ante un tema que despierta el máximo interés en el colectivo de investigación, puesto que determinará el futuro de la investigación clínica en nuestro entorno».

La Dra. M^a Antonia Serrano expuso la normativa europea sobre ensayos clínicos y los documentos de desarrollo de la Directiva 2001/20/CE (<http://pharmacos.eudra.org>) que están en fase de elaboración y presentación de sugerencias.

El Dr. Fernando García Alonso planteó la perspectiva desde la Agencia Española del Medicamento (AEM) y comentó la necesidad de crear una red informática que conecte la AEM con las CCAA y que a su vez estuviera en conexión con la base de datos europea.

Posteriormente, diferentes representantes de las CCAA expusieron la situación actual de la investigación en su comunidad y el funcionamiento de sus CEIC, realizando alguno de ellos una propuesta concreta para incorporar el Dictamen Único como establece la Directiva Europea. Estuvieron representadas las siguientes CCAA: Andalucía, Castilla-León, Madrid, Navarra, Baleares, Canarias, Galicia, Aragón, Cataluña, La Rioja y País Vasco. Durante la jornada se pusieron de manifiesto las grandes diferencias en cuanto al número, funcionamiento y ámbito de actuación de los CEIC existentes. Varias de las propuestas realizadas incluyen la creación de comités autonómicos para la evaluación de estudios multicéntricos, con una reordenación de los comités locales existentes. Se planteó también la creación de un comité nacional con representación de todas las comunidades y la formación de una red de expertos en áreas temáticas para asesorar al comité. Una parte de este comité podría tener dedicación completa. La existencia de un comité nacional fue considerada por otros participantes como inoperante y difícil de llevar a cabo. Otras propuestas consideran como preferible que sean los CEIC locales los encargados de la evaluación de los ensayos, actuando uno de ellos como comité coordinador. Este comité coordinador podría elegirse en función del centro al que pertenezca el investigador principal del país. Las propuestas que incluyen la participación de múltiples comités locales, consideran necesario que se establezca una reacreditación de los comités, en función de su estructura y funcionamiento y una homogeneización de procedimientos (criterios de evaluación, procedimientos normalizados de trabajo, etc).

Noticia comunicada por **María del Mar García Arenillas**. *Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Clínico San Carlos. Madrid*

próximo número

nº 07

26 de agosto de 2002

La formación de los miembros de los CEIC: experiencia de dos seminarios realizados por la Fundación Dr. Esteve

Inés Galende^a, Félix Bosch^{b,c}, Josep-E Baños^b. (a) *Servicio de Regulación Sanitaria. Consejería de Sanidad. Comunidad de Madrid.* (b) *Departament de Farmacologia, de Terapèutica i de Toxicologia. Facultat de Medicina. Universitat Autònoma de Barcelona.* (c) *Fundación Dr. Antonio Esteve, Barcelona.*