

nº actual	nºs anteriores	estructura	organigrama	patrocinadores
normas	cartas	enlaces	sefc	inicio

## contenido

### artículos originales

Publicamos en este número de *ICB Digital* dos artículos originales.

El primero está firmado por Clara Pérez-Mañá, Carola Llonch y Magí Farré, titulado [Transparencia en la investigación clínica: registro de los ensayos clínicos y publicación de resultados](#).

El segundo artículo está firmado por Sonsoles Musoles, titulado [Protección de las ideas y de los resultados de investigación](#).

### revisiones bibliográficas

Resúmenes de artículos recientes sobre [bioética](#) y [metodología](#) de los ensayos clínicos. Sección a cargo de Inma Fuentes, Roser Llop, Alexis Rodríguez y Pilar Hereu.

### noticias

[XXVI Congreso de la SEFC en Cádiz \(17-18 de octubre de 2013\)](#).

### próximo número

nº 84 - junio-julio de 2013.



Investigación clínica y bioética

## Transparencia en la investigación clínica: registro de los ensayos clínicos y publicación de resultados

### Transparency in clinical research: registration of clinical trials and publication of results

Clara Pérez-Mañá<sup>a,b,c</sup>, Carola Llonch<sup>a,c</sup> y Magí Farré<sup>a,b,c,\*</sup><sup>a</sup>Grupo de Investigación Clínica en Farmacología Humana y Neurociencias, Instituto de Investigación Hospital del Mar-IMIM, Parc de Salut Mar, Barcelona, España<sup>b</sup>Departamento de Farmacología, Terapéutica y Toxicología, Universitat Autònoma de Barcelona, Cerdanyola del Vallès, Barcelona, España<sup>c</sup>Unidades Centrales de Investigación Clínica en Ensayos Clínicos IMIM-Hospital del Mar, Consorcio de Apoyo a la Investigación Biomédica en Red (CAIBER), Barcelona, España

#### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 20 de junio de 2012

Aceptado el 28 de junio de 2012

On-line el 14 de septiembre de 2012

#### Introducción

Existe desde hace tiempo una preocupación sobre la publicación de los resultados de los ensayos clínicos (EC) con medicamentos y de otras investigaciones con o sin estos. La publicación selectiva de resultados positivos o su divulgación parcial provoca, en parte, el llamado sesgo de publicación. Además, se conoce que los datos publicados en las revistas tienden a sobreestimar la eficacia de los tratamientos y a minimizar sus efectos adversos. La revisión de las evidencias publicadas puede estar sesgada por estos motivos y conducir a la toma de decisiones erróneas<sup>1,2</sup>.

Una de las soluciones propuestas para evitar este sesgo es hacer obligatorio el registro previo y la publicación de los EC realizados. Hace al menos 30 años se propuso por primera vez el registro de los EC, tanto para aumentar el reclutamiento de pacientes como para evitar dicha infrapublicación<sup>3–5</sup>. Lamentablemente no se promovió su uso hasta que saltaron a los medios de comunicación casos evidentes de mala práctica científica<sup>6,7</sup>.

En los últimos años, el registro de los datos clave del protocolo de los EC ha pasado de ser una obligación moral hacia los sujetos participantes y la sociedad, a ser una obligación legal que pretende aumentar la confianza pública en este tipo de estudios. La última novedad es exigir también la publicación de los resultados en bases de datos<sup>8,9</sup>, independientemente de si posteriormente se publicarán en una revista científica o de si favorecen o no al tratamiento en estudio. Todavía existen obstáculos para lograr un registro sistemático de todos los EC. Al margen de cumplir con obligaciones éticas y legales, los registros pueden tener otras utilidades.

#### Aspectos históricos, éticos y legales

En EE. UU. el registro de los EC está regulado por ley desde 1997, mediante el *Food and Drug Administration Modernization Act*<sup>10</sup>. Esta ley obliga a los promotores a dar acceso público a la información de los EC con fármacos, incluidos productos biológicos, para tratar trastornos o enfermedades graves o que amenacen a la vida, que vayan a ser evaluados por la FDA, en un plazo de 21 días tras la inclusión del primer paciente. Los *National Institutes of Health* desarrollaron en el año 2000 el registro *ClinicalTrials.gov* para cumplir con dicho cometido (a fecha 02-05-2012 contiene datos de 125.227 EC y otros estudios de 179 países).

Paralelamente, en Europa, en 1998, la compañía editorial *Current Controlled Trials Ltd*, con el respaldo del *Medical Research Council* y el Programa de Investigación y Desarrollo del Sistema Nacional de Salud Británico, creó la página web [www.controlled-trials.com](http://www.controlled-trials.com), que permite el acceso al *International Standard Randomised Controlled Trial Number* (ISRCTN), un número de identificación único para cada EC, y al metarregistro mRCT, creado para fomentar el intercambio de información sobre EC realizados en todo el mundo<sup>11</sup>.

La primera política a nivel internacional apareció en 2004 cuando el *International Committee of Medical Journals Editors* (ICMJE) propuso el registro de los EC, previo al inicio del reclutamiento de pacientes, como requisito para considerar la publicación en sus revistas<sup>12,13</sup>. El registro utilizado para ello debía ser accesible al público de forma gratuita, electrónico, abierto, manejado por una organización sin ánimo de lucro y con un mecanismo que asegurara la validez de los datos registrados. A consecuencia de ello *ClinicalTrials.gov* aumentó espectacularmente su número de entradas<sup>13</sup>. Actualmente el ICMJE solicita el registro

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [mfarre@imim.es](mailto:mfarre@imim.es) (M. Farré).

**Tabla 1**  
Registros primarios de la plataforma de la Organización Mundial de la Salud

Australian New Zealand Clinical Trials Registry (ANZCTR); <a href="http://www.anzctr.org.au">www.anzctr.org.au</a>
Brazilian Clinical Trials Registry (ReBec); <a href="http://www.ensaioclinicos.gov.br">www.ensaioclinicos.gov.br</a>
Chinese Clinical Trial Registry (ChiCTR); <a href="http://www.chictr.org/(S(slvzh245mdw3vcb5nmg0kqna))/Default.aspx">www.chictr.org/(S(slvzh245mdw3vcb5nmg0kqna))/Default.aspx</a>
Clinical Research Information Service (CRiS) Republic of Korea; <a href="http://cris.nih.go.kr/cris/index.jsp">http://cris.nih.go.kr/cris/index.jsp</a>
Clinical Trials Registry India (CTRI); <a href="http://ctri.nic.in/Clinicaltrials">http://ctri.nic.in/Clinicaltrials</a>
Cuban Public Registry of Clinical Trials (RPCEC); <a href="http://registroclinico.sld.cu">http://registroclinico.sld.cu</a>
EU Clinical Trials Register (EU-CTR); <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu">https://www.clinicaltrialsregister.eu</a>
German Clinical Trials Register (DRKS); <a href="http://drks-neu.uniklinik-freiburg.de/drks_web">drks-neu.uniklinik-freiburg.de/drks_web</a>
Iranian Registry of Clinical Trials (IRCT); <a href="http://www.irct.ir">www.irct.ir</a>
International Standard Randomized Controlled Trial Number Register (ISRCTN Register); <a href="http://www.isrctn.org">www.isrctn.org</a>
Japan Primary Registries Network (JPRN); <a href="http://rctportal.niph.go.jp">rctportal.niph.go.jp</a>
The Netherlands National Trial Register (NTR); <a href="http://www.trialregister.nl/trialreg/index.asp">www.trialregister.nl/trialreg/index.asp</a>
Pan African Clinical Trial Registry (PACTR); <a href="http://www.pactr.org">www.pactr.org</a>
Sri Lanka Clinical Trials Registry (SLCTR); <a href="http://www.slctr.lk">www.slctr.lk</a>

de todos los estudios de intervención de cualquier fase y localización geográfica.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) considera el registro de los EC una obligación científica, ética y moral. En 2005 creó la *International Clinical Trials Registry Platform*, garantizando que quienes tomaran decisiones en salud tuvieran acceso a una visión completa de la investigación. Esta plataforma incluye registros primarios (cualquier EC, manejados por organizaciones sin ánimo de lucro) y registros acompañantes (EC de áreas restringidas de conocimiento, algunos de empresas privadas). Los primarios cumplen con los requisitos del ICMJE (tabla 1). La OMS también propuso el uso del *Universal Trial Number* para identificar los estudios y definió un número de campos mínimo a registrar<sup>14</sup>. En la Declaración de Ottawa de 2004 se recomendaron algunos campos más<sup>15</sup>.

En 2007 la ley *Food and Drug Amendments Act*<sup>8</sup> amplió la obligación de registro a todos los EC aplicables (excluyendo fase I y viabilidad de dispositivos) de fármacos, productos biológicos y dispositivos sujetos a la regulación de la FDA. Esta ley exigía por primera vez la publicación de los resultados de los EC y de los acontecimientos adversos en *ClinicalTrials.gov* con un plazo de 12 meses tras su finalización. Al poco tiempo surgieron bases de datos de resultados de obligada cumplimentación<sup>16</sup>.

La Declaración de Helsinki de 2008 incorporó como requisito ético el registro de los EC antes del reclutamiento del primer paciente, promoviendo así el registro de los EC evaluados por un Comité Ético de Investigación. Además, incluye la obligación moral de publicar los resultados<sup>17</sup>. Esta obligación de publicación se recoge también en la legislación española de EC con medicamentos y productos sanitarios.

Finalmente, el 22 de marzo de 2011 entró en funcionamiento en Europa el Registro Europeo de EC, *EU Clinical Trials Register* o EU-CTR (el 02-05-2012 contiene datos de 17.775 EC)<sup>18</sup>. Las agencias nacionales de medicamentos obtienen los datos del registro directamente del promotor y son las encargadas de gestionarlos. Esta información es parte de los requisitos administrativos a cumplimentar durante el proceso de solicitud de aprobación de un EC. Este registro permite el acceso público a información de EC de intervención con medicamentos realizados en adultos (fases II-IV) en el área económica europea, así como de todos los EC en niños realizados en Europa o bien en terceros países si forman parte de Planes de Investigación Pediátrica. La información de EU-CTR proviene directamente de la base de datos EudraCT (creada en respuesta a la Directiva de Ensayos Clínicos 2001/20/EC<sup>19</sup> y, hasta el momento, confidencial). El EU-CTR responde a los cambios introducidos por la legislación en 2004<sup>20</sup>, en la que se estableció la

creación de una base de datos de acceso público, y por el Reglamento europeo sobre medicamentos para uso pediátrico<sup>9</sup>. El número EudraCT, a su vez, permite identificar los EC y se debe obtener previo a la solicitud de aprobación por parte de una agencia reguladora.

En España, el Real Decreto 223/2004 especificaba que la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios publicaría cierta información sobre los estudios en su página web<sup>21</sup>. Posteriormente se exigió al promotor publicar los resultados de los EC, autorizando en su defecto a la agencia cuando se tratara de datos que permitieran concluir modificaciones en el perfil de seguridad o eficacia de los medicamentos<sup>22</sup>.

Finalmente, la Declaración CONSORT (*Consolidated Standards of Reporting Trials*) es otra iniciativa destacable que ha contribuido a mejorar las publicaciones de EC, en este caso en las revistas<sup>23</sup>.

Por todo lo dicho se puede definir el registro como una base de datos que contiene entradas con información básica sobre las características de los EC (resumen del protocolo e información sobre el reclutamiento). Registrar un EC consiste en poner a disposición del público esta información básica desde el inicio del estudio<sup>24,25</sup>.

Por otro lado, las bases de datos de resultados de EC contienen un resumen de los resultados de los mismos<sup>26</sup>.

Algunos registros están incorporando un acceso directo a las bases de datos de resultados, de modo que ambos tipos de información de un EC son accesibles desde una misma página web.

#### *Principales registros, bases de datos de resultados y sus características*

Existen diferentes tipos de registros en función del promotor (público o privado), de la temática de los estudios (generales o específicos para una enfermedad) y según la información que contienen de los EC. Algunos registros son de obligado cumplimiento, como el *ClinicalTrials.gov* o el EU-CTR. Otros registros son meros repositorios.

Es importante destacar que la cumplimentación del EU-CTR no supone un esfuerzo adicional a los promotores/investigadores españoles o europeos más allá de facilitar los datos que las agencias requieren para la aprobación de un EC. Al ser un registro aceptado por la OMS no es necesario tampoco el uso adicional de otros registros.

En la tabla 2 proponemos una posible clasificación de los registros individuales, plataformas de registros y portales con información sobre EC.

#### *Información del registro al inicio*

Existen ligeras discrepancias entre los datos que deben introducirse en los diferentes registros. Lo que está claro es que un mismo EC puede registrarse en diversos registros, pero nunca varias veces en un mismo registro (los EC multicéntricos deben registrarse una sola vez, y no una por centro).

Según el ICMJE un registro debería contener: un número de identificación único, la intervención/es, el comparador/es en estudio, la hipótesis, las variables principal y secundarias, los criterios de selección de los sujetos, las fechas clave del estudio (fecha de registro, fecha prevista o real de inicio, fecha prevista o real del último seguimiento, fecha planeada o real de cierre de la entrada de datos, y fecha en que los datos del estudio se consideran completos), el número de sujetos a incluir, la fuente de financiación e información de contacto del investigador principal<sup>12</sup>.

La OMS considera mínimo un conjunto de 20 campos<sup>14</sup> que actualmente utilizan muchos de los registros.

En el EU-CTR se incluyen datos sobre el diseño del EC, el promotor, el producto en investigación y el área terapéutica. Existen 2 guías de la Comisión Europea que pueden consultarse y

**Tabla 2**

Clasificación de los registros y bases de datos de resultados

<b>Registros internacionales</b>
Plataforma de registros internacionales de EC de la OMS; <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>
ClinicalTrials.gov; <a href="http://www.clinicaltrials.gov">www.clinicaltrials.gov</a>
International Standard Randomized Controlled Trial Number Register (ISRCTN Register); <a href="http://www.isrctn.org">www.isrctn.org</a>
Metarregistro de Ensayos Clínicos (mRCT); <a href="http://www.controlled-trials.com/mrct">www.controlled-trials.com/mrct</a>
Registro Cochrane de Ensayos Controlados (CENTRAL/CCTR); <a href="http://www.update-software.com/Clibplus/ClibPlus.asp">www.update-software.com/Clibplus/ClibPlus.asp</a>
<b>Registros nacionales/regionales</b>
Registro Europeo de Ensayos Clínicos (EU-CTR); <a href="http://www.clinicaltrialsregister.eu">www.clinicaltrialsregister.eu</a>
National Research Register (Inglaterra); <a href="http://portal.nihr.ac.uk/Pages/NRRArchive.aspx">portal.nihr.ac.uk/Pages/NRRArchive.aspx</a>
Registro Público Cubano de Ensayos Clínicos (RPCEC); <a href="http://registroclinico.sld.cu">http://registroclinico.sld.cu</a>
Centro de Información Farmacéutica de Japón; <a href="http://www.clinicaltrials.jp">www.clinicaltrials.jp</a>
Hong Kong Clinical Trials Register; <a href="http://www.hkclinicaltrials.com">www.hkclinicaltrials.com</a>
<b>Registros de organizaciones</b>
Instituto Nacional del Cáncer de EE.UU.; <a href="http://www.cancer.gov/clinicaltrials">www.cancer.gov/clinicaltrials</a>
Trial Check; <a href="http://www.trialcheck.org/Services">www.trialcheck.org/Services</a>
Karolinska Clinical Trial Registration (KCTR); <a href="http://www.kctr.se">www.kctr.se</a>
<b>Registros de compañías farmacéuticas</b>
IFPMA Clinical Trials Portal; <a href="http://www.ifpma.org/clinicaltrials">www.ifpma.org/clinicaltrials</a>
CenterWatch; <a href="http://www.centerwatch.com">www.centerwatch.com</a>
ClinicalTrials.com; <a href="http://www.clinicaltrials.com">www.clinicaltrials.com</a>
GlaxoSmithKline Clinical Study Register; <a href="http://www.gsk-clinicalstudyregister.com">www.gsk-clinicalstudyregister.com</a>
Roche Trials Database; <a href="http://www.roche-trials.com">www.roche-trials.com</a>
<b>Bases de datos de resultados</b>
ClinicalTrials.gov Results Database; <a href="http://clinicaltrials.gov/ct2/info/results">clinicaltrials.gov/ct2/info/results</a>
ClinicalStudyResults.org; <a href="http://www.clinicalstudyresults.org">www.clinicalstudyresults.org</a>
Novartis Clinical Trials Results Database; <a href="http://www.novctrd.com/ctrdWebApp/clinicaltrialrepository/public/login.jsp">www.novctrd.com/ctrdWebApp/clinicaltrialrepository/public/login.jsp</a>

Por motivos de espacio se incluyen los más importantes en el caso de ser públicos e internacionales. Respecto a los registros por países e industrias, solo se incluyen algunos de ellos como ejemplos.

en las que se detalla la información de EudraCT a publicar mediante el registro europeo, una para los estudios pediátricos y otra general<sup>27,28</sup>.

Tanto en EU-CTR como en *ClinicalTrials.gov* se debe cumplir el estado del estudio (autorizado, reclutando/en marcha, completo o terminado).

#### Información del registro al final y publicación de resultados

Una vez registrados los datos en *ClinicalTrials.gov* los promotores deben actualizarlos a medida que transcurre el estudio. La información debe ser actualizada periódicamente cada 6 meses mientras el estudio está activo, y en 30 días como máximo si hay algún cambio en el estado de reclutamiento o si se termina el estudio.

Entre los resultados a publicar en este registro figuran el flujo de participantes, las características basales, los resultados agregados para cada una de las variables en función del grupo y un listado de los acontecimientos adversos (graves y no graves)<sup>29</sup>.

La información sobre los EC en EudraCT, que posteriormente se publica en EU-CTR, la obtienen y cumplimentan las agencias reguladoras de medicamentos de cada país. Actualmente no contiene resultados de los EC, si bien existe un documento preliminar sobre los campos que deberán ser cumplimentados<sup>30</sup>.

Una vez terminados los EC, el plazo para publicar los resultados en ambas bases de datos está previsto que sea, en general, de un año.

#### Usos alternativos de los registros y bases de datos de resultados de ensayos clínicos

Existen otros usos potenciales de los registros/bases de datos de resultados de EC, que pueden ser útiles para la comunidad científica en general y para cada uno de los actores involucrados en los estudios<sup>25</sup>.

Las ventajas que pueden suponer los registros para la comunidad científica, los pacientes y los investigadores se describen en la *tabla 3*.

Por parte de los Comités Éticos de Investigación y autoridades reguladoras (sin considerar los aspectos legales), los registros:

- Ayudan a decidir si un estudio a evaluar es pertinente.
- Ayudan a valorar aspectos metodológicos (comparar las variables con las utilizadas en otros estudios).
- Permiten conocer las tendencias de investigación por áreas terapéuticas, enfermedades, centros y lugares donde se realizan las investigaciones.

Por parte de los editores de revistas, son convenientes ya que:

- Ayudan a entender el contexto de los resultados de un estudio.
- Permiten contrastar la información del protocolo con la que se pretende publicar, evitar la publicación parcial de resultados, o el cambio de variable principal en la publicación.
- Permiten detectar revisiones sistemáticas incompletas (EC no publicados).
- Permiten distinguir estudios originales de copias de otros estudios registrados ya finalizados.
- Permiten identificar estudios completados, no citados en los antecedentes, o la discusión de artículos que tratan los mismos temas.

Registrar desde el punto de vista de los organismos que financian la investigación puede servir para:

- Promover una distribución más equitativa de las ayudas de investigación.
- Identificar investigadores con mucha experiencia en determinadas áreas de conocimiento.
- Conocer si los investigadores cumplen con los planes de ejecución de los EC previstos (si se actualiza debidamente el estado del estudio en los registros).
- Identificar si los investigadores son responsables de varios proyectos de forma simultánea y, por tanto, si dispondrán de tiempo suficiente para un nuevo EC.
- Identificar qué investigaciones, *a priori*, pueden tener un mayor impacto en la comunidad científica (distinguir las novedosas de las copias).
- Identificar tendencias de investigación (fármacos y patologías estudiadas y países donde se realizan los estudios)<sup>31,32</sup>.

#### Inconvenientes para el uso de los registros

El principal obstáculo para el uso de los registros es que pueden llegar a atentar contra el derecho de la propiedad intelectual. A su vez, pueden reducir la competencia natural que se crea entre compañías farmacéuticas/investigadores que trabajan en las mismas áreas de conocimiento. El investigador puede plantearse no empezar un estudio al conocer que existe un EC similar más avanzado que puede restarle originalidad.

La resistencia por parte de la industria tiene varios aspectos. La industria farmacéutica ha creado sus propios registros y bases de

**Tabla 3**

Ventajas que pueden suponer los registros desde el punto de vista de los pacientes, investigadores y la comunidad científica en general

<i>Pacientes</i>
Cumplen las obligaciones éticas hacia los participantes
Permiten que identifiquen estudios en los que pueden participar y que contacten con los investigadores para obtener información sobre los mismos
Pueden aumentar la información que reciben (detalles no incluidos en la hoja de información al paciente)
Permiten que aquellos con enfermedades raras puedan encontrar posibles tratamientos
Posibilitan el acceso a información no publicada sobre riesgos y efectos adversos
Permiten que conozcan los resultados de los estudios en los que han participado
<i>Investigadores/clínicos</i>
Permiten conocer los estudios previos para evitar la duplicación de esfuerzos
Permiten identificar estudios no publicados para revisiones sistemáticas de EC
Permiten un posible aumento del reclutamiento de pacientes
Facilitan la identificación de lagunas en el conocimiento y planear nuevos estudios
Pueden aumentar la colaboración entre centros e investigadores
Ayudan a contextualizar los resultados de un estudio
Identifican expertos en ciertas áreas de conocimiento
Identifican al tipo de promotor o financiación de los estudios. Pueden dar ideas sobre cómo financiar un estudio propio
<i>Comunidad científica</i>
Cumplen con las obligaciones éticas hacia la comunidad científica
Pueden aumentar la transparencia y responsabilidad en la investigación
Pueden reducir el sesgo de publicación, así como la publicación selectiva de resultados
Facilitan que las decisiones sobre la salud se tomen teniendo en cuenta toda la evidencia disponible
Facilitan el conocimiento sobre el estado de la investigación respecto a un medicamento o producto en una o varias enfermedades, así se pueden evitar duplicados de EC y seleccionar lo realmente novedoso. Ahorra, además, costes innecesarios
Pueden mejorar la calidad de los EC ya que permiten detectar fallos tempranos en el diseño de los protocolos
Permiten la revisión independiente de los resultados en investigación

datos de resultados. Sin embargo, sostiene que algunos de los campos mínimos del registro de la OMS son sensibles debido a razones de competencia, por lo que deberían ser revelados con un poco de retraso<sup>33</sup>. En una postura conjunta de 2010 acordó publicar los resultados de los estudios de fase III y los de importancia médica significativa en las revistas en un plazo de 12 meses tras su finalización para los fármacos aprobados (para los productos en investigación, después de su aprobación o de la discontinuación de la investigación del producto)<sup>34</sup>.

La resistencia también está presente en el mundo académico debido a la competitividad científica (los investigadores compiten por las fuentes de financiación). En una encuesta reciente se detectó cierta reticencia a revelar el protocolo completo y la fuente de financiación por parte de los investigadores<sup>35</sup>. Otros inconvenientes para el registro sistemático son la falta de conciencia de la importancia del sesgo de publicación, el desconocimiento de la existencia de los registros, la falta de financiación para mantenerlos y la impunidad que existe ante el incumplimiento de los plazos para registrar<sup>36</sup>.

#### Limitaciones de los registros en la actualidad y perspectivas futuras

Desafortunadamente, el sistema actual de registro, tanto por el número de registros disponibles como por los diferentes requisitos de cada uno de ellos, no es una panacea. No todos los registros cumplen con todos los criterios exigidos a nivel internacional. A su vez, incrementan los trámites burocráticos para la investigación, pueden suponer una pérdida de ventajas para las compañías que invierten en innovación frente a sus competidores, y su información puede ser mal interpretada por el público en general. Los resultados publicados mediante bases de datos no han sido revisados por pares, cosa que sí sucede cuando se publican los EC en las revistas<sup>37</sup>.

Algunos estudios demuestran que no existe un compromiso suficiente con el registro prospectivo de los EC por parte de la comunidad científica, persistiendo la publicación selectiva de resultados<sup>38-40</sup>. De seguir esta tendencia, puede llegar a ser necesario que el registro sea exigido por ley en todos los países, con la consecuente penalización de aquellos que no cumplan con dichas obligaciones.

Respecto a la publicación de los resultados de los EC, los datos no son más esperanzadores, pues menos de una cuarta parte de los EC registrados en *ClinicalTrials.gov* tienen publicados sus resultados al año de su finalización<sup>41</sup>.

Exigir la publicación de los protocolos completos podría ser el golpe de gracia definitivo. De hecho, algunas revistas de acceso libre obligan a que el protocolo del EC o proyecto de investigación, tal como se diseñó, sea accesible en el momento de la publicación. Algunos autores incluso han sugerido la publicación de la hoja de información al paciente a favor de una práctica científica más transparente<sup>42</sup>.

Del mismo modo que para los EC, en los últimos años han ido apareciendo registros para otros tipos de estudios, como son los observacionales y las revisiones sistemáticas. Cabe destacar que *ClinicalTrials.gov* también acepta el registro de estudios observacionales, además de los EC. No obstante, para estos otros registros son esperables similares dificultades de implantación.

Finalmente, artículos recientes demuestran la mencionada utilidad de los registros para conocer el diseño y las características de los EC, los campos de investigación, los países donde se realizan o su estado, así como las tendencias temporales<sup>43,44</sup>.

#### Conclusiones

Para aumentar la transparencia en la investigación clínica, el registro y la publicación de los resultados de los EC deberían ser de obligado cumplimiento a escala mundial.

La reciente creación del EU-CTR permite que un EC con medicamentos realizado en Europa quede registrado sin la necesidad de un esfuerzo adicional al propio proceso de aprobación del estudio. Al tratarse de un registro aceptado por la OMS no requiere añadir los datos en otros registros alternativos.

Como se ha descrito previamente, los registros de EC, al margen de cumplir con las obligaciones éticas de la investigación, pueden ser utilizados para fines diversos.

#### Información adicional

La sección Investigación clínica y bioética (ICB) es una iniciativa de la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC) dirigida a

todos aquellos profesionales interesados en la investigación clínica y la ética de la investigación. El objetivo del ICB es apoyar el adecuado desarrollo de la investigación clínica en España (<http://www.icbdigital.org/>).

Las siguientes instituciones colaboran de forma desinteresada en esta sección: Chiesi España, Grupo Ferrer Internacional, Grünenthal España, Bayer HealthCare, PharmaMar, Roche Farma y AstraZeneca.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

### Agradecimientos

Agradecemos la contribución parcial en personal del Consorcio de Apoyo a la Investigación Biomédica en Red (CAIBER, ISCIII-FIS-CAIBER CAI08/01/0024).

### Bibliografía

- Chalmers I. Underreporting research is scientific misconduct. *JAMA*. 1990;263:1405–8.
- McGauran N, Wieseler B, Kreis J, Schuler YB, Kolsch H, Kaiser T. Reporting bias in medical research - a narrative review. *Trials*. 2010;11:37.
- Chalmers TC. Randomize the first patient. *N Engl J Med*. 1977;296:107.
- Simes RJ. Publication bias: the case for an international registry of clinical trials. *J Clin Oncol*. 1986;4:1529–41.
- Hubbard SM, DeVita VT. PDQ: an innovation in information dissemination linking cancer research and clinical practice. *Important Adv Oncol*. 1987;263–77.
- Marshall E. Antidepressants and children. Buried data can be hazardous to a company's health. *Science*. 2004;304:1576–7.
- McCormack JP, Rangno R. Digging for data from the COX-2 trials. *CMAJ*. 2002;166:1649–50.
- Food and Drug Administration. FDA Amendments Act (FDAAA) of 2007, public law 110-85 [consultado 02 May 2012]. Disponible en: <http://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Legislation/FederalFoodDrugandCosmeticActFDCA/SignificantAmendmentsstotheFDCA/FoodandDrugAdministrationAmendmentsActof2007/FullTextofFDAAALaw/default>
- Regulation (EC) No 1901/2006 of the European Parliament and of the Council of 12 December 2006 on medicinal products for paediatric use and amending regulation (EEC) No 1768/92, directive 2001/20/EC, directive 2001/83/EC and regulation (EC) No 726/2004. *Official J Eur Commun*. 2006;49:L378/1-L378/19.
- Food and Drug Administration. FDA Modernization Act (FDAMA) of 1997 public law 105-115 [consultado 02 May 2012]. Disponible en: <http://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Legislation/FederalFoodDrugandCosmeticActFDCA/SignificantAmendmentsstotheFDCA/FDAMA/FullTextofFDAMALaw/default.htm>
- Cuervo LG, Valdés A, Clark ML. El registro internacional de ensayos clínicos. *Rev Panam Salud Pública*. 2006;19:365–70.
- De Angelis CD, Drazen JM, Frizelle FA, Haug C, Hoey J, Horton R, et al.; International Committee of Medical Journal Editors. Clinical trial registration: a statement from the International Committee of Medical Journal Editors. *JAMA*. 2004;292:1363–4.
- Zarin DA, Tse T, Ide NC. Trial Registration at ClinicalTrials.gov between May and October 2005. *N Engl J Med*. 2005;353:2779–87.
- De Angelis CD, Drazen JM, Frizelle FA, Haug C, Hoey J, Horton R, et al. Is this clinical trial fully registered? A statement from the International Committee of Medical Journal Editors. *N Engl J Med*. 2005;352:2436–8.
- Krleza-Jeric K, Chan AW, Dickersin K, Sim I, Grimshaw J, Gluud C. Principles for international registration of protocol information and results from human trials of health related interventions: Ottawa statement (part 1). *BMJ*. 2005;330:956–8.
- Hirsch L. Trial registration and results disclosure: impact of US legislation on sponsors, investigators, and medical journal editors. *Curr Med Res Opin*. 2008;24:1683–9.
- Krleza-Jeric K, Lemmens T. 7th revision of the Declaration of Helsinki: good news for the transparency of clinical trials. *Croat Med J*. 2009;50:105–10.
- Pharmaceuticals: today, the EU Register of Clinical Trials is launched Online. Brussels, 22nd March 2011 [consultado 02 May 2012]. Disponible en: <http://europa.eu/rapid/pressReleasesAction.do?reference=IP/11/339&format=HTML&aged=0&language=en&guiLanguage=en>
- Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the Council of 4 April 2001 on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use. *Official J Eur Commun*. 2001;44:L121/34-L121/44.
- Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 laying down Community procedures for the authorisation and supervision of medicinal products for human and veterinary use and establishing a European Medicines Agency. *Official J Eur Commun*. 2004;47:L136/1-L136/33.
- Boletín Oficial del Estado. Real Decreto 223/2004 de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos. *BOE núm 33 de 7/2/2004*. p.5429–43.
- Boletín Oficial del Estado. Ley 29/2006 de 26 de julio, de Garantías y uso racional de medicamentos y productos sanitarios. *BOE núm 178 de 27/7/2006*. p.28122–65.
- Schulz KF, Altman DG, Moher D, CB CONSORT Group. CONSORT 2010 Statement: Updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *J Clin Epidemiol*. 2010;63:834–40.
- Tonks A. Registering clinical trials. *BMJ*. 1999;319:1565–8.
- Zarin DA, Keselman A. Registering a clinical trial in ClinicalTrials.gov. *Chest*. 2007;131:909–12.
- Fisher CB. Public health. Clinical trials results databases: unanswered questions. *Science*. 2006;311:180–1.
- Guidance on the information concerning paediatric clinical trials to be entered into the EU Database on Clinical Trials (EudraCT) and on the information to be made public by the European Medicines Agency (EMA), in accordance with Article 41 of Regulation (EC) No 1901/2006. *Official J Eur Commun*. 2009;52:C28/1-28/4.
- Communication from the Commission regarding the guideline on the data fields contained in the clinical trials database provided for in Article 11 of Directive 2001/20/EC to be included in the database on medicinal products provided for in Article 57 of Regulation (EC) No 726/2004. *Official J Eur Commun*. 2008;51:C168/3-168/4.
- Zarin DA, Tse T, Williams RJ, Califf RM, Ide NC. The ClinicalTrials.gov results database—update and key issues. *N Engl J Med*. 2011;364:852–60.
- Implementing technical guidance-List of fields for result-related information to be submitted to the EudraCT clinical trials database, and to be made public, in accordance with article 57(2) of regulation (EC) No 726/2004 and article 41 of regulation (EC) No 1901/2006 and their implementing guidelines 2008/C168/02 and 2009/C28/01 [consultado 02 May 2012]. Disponible en: [http://ec.europa.eu/health/files/clinicaltrials/technical\\_guidance\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/clinicaltrials/technical_guidance_en.pdf)
- Karlberg JP. Trends in disease focus of drug development. *Nat Rev Drug Discov*. 2008;7:639–40.
- Thiers FA, Sinske AJ, Berndt ER. Trends in the globalization of clinical trials. *Nat Rev Drug Discov*. 2008;7:13–4.
- IFPMA, EFPIA, JPMA & PhRMA Joint Industry Position on the Disclosure of Clinical Trial Information via Clinical Trial Registries and Databases, 10 November 2009 [consultado 02 May 2012]. Disponible en: [http://clinicaltrials.ifpma.org/clinicaltrials/fileadmin/files/pdfs/EN/November\\_10\\_2009\\_Updated\\_Joint\\_Position\\_on\\_the\\_Disclosure\\_of\\_Clinical\\_Trial\\_Information\\_via\\_Clinical\\_Trial\\_Registries\\_and\\_Databases.pdf](http://clinicaltrials.ifpma.org/clinicaltrials/fileadmin/files/pdfs/EN/November_10_2009_Updated_Joint_Position_on_the_Disclosure_of_Clinical_Trial_Information_via_Clinical_Trial_Registries_and_Databases.pdf)
- IFPMA, EFPIA, JPMA & PhRMA Joint Industry Position on the Publication of Clinical Trial Results in the Scientific Literature, 10 June 2010 [consultado 02 May 2012]. Disponible en: [http://clinicaltrials.ifpma.org/clinicaltrials/fileadmin/files/pdfs/20100610\\_Joint\\_Position\\_Publication\\_10Jun2010.pdf](http://clinicaltrials.ifpma.org/clinicaltrials/fileadmin/files/pdfs/20100610_Joint_Position_Publication_10Jun2010.pdf)
- Scherer M, Trelle S. Opinions on registering trial details: a survey of academic researchers. *BMC Health Serv Res*. 2008;8:18.
- Dickersin K, Rennie D. Registering clinical trials. *JAMA*. 2003;290:516–23.
- Alfonso F, Segovia J, Heras M, Bermejo J. Publicación de ensayos clínicos en revistas científicas: consideraciones editoriales. *Rev Esp Cardiol*. 2006;59:1206–14.
- Mathieu S, Boutron I, Moher D, Altman DG, Ravaud P. Comparison of registered and published primary outcomes in randomized controlled trials. *JAMA*. 2009;302:977–84.
- Ross JS, Mulvey GK, Hines EM, Nissen SE, Krumholz HM. Trial publication after registration in ClinicalTrials.gov: a cross-sectional analysis. *PLoS Med*. 2009;6:e1000144.
- Jones CW, Platts-Mills TF. Quality of Registration for Clinical Trials Published in Emergency Medicine Journals. *Ann Emerg Med*. 2012 [Epub ahead of print].
- Kuehn BM. Few studies reporting results at US government clinical trials site. *JAMA*. 2012;307:651–3.
- Menikoff J. Making research consent transparent. *JAMA*. 2010;304:1713–4.
- Dickersin K, Rennie D. The evolution of trial registries and their use to assess the clinical trial enterprise. *JAMA*. 2012;307:1861–4.
- Califf RM, Zarin DA, Kramer JM, Sherman RE, Aberle LH, Tasneem A. Characteristics of clinical trials registered in ClinicalTrials.gov, 2007–2010. *JAMA*. 2012;307:1838–47.



Investigación clínica y bioética

## Protección de las ideas y de los resultados de investigación

Protection of ideas and research results

Sonsoles Musoles

Gerencia FISABIO, Valencia, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 13 de junio de 2012

Aceptado el 23 de julio de 2012

On-line el 25 de octubre de 2012

### Introducción

La investigación biomédica incluye diferentes facetas: la investigación básica y clínica, la epidemiológica, la bioingeniería y la investigación en servicios de salud, y constituye un elemento clave tanto para la mejora de la calidad asistencial, y por tanto la salud de los ciudadanos, como para estimular el progreso social y económico<sup>1</sup>.

La asistencia sanitaria en España, en general, es proporcionada en gran medida en hospitales públicos, los cuales tienen una estrecha relación con las universidades. De esta manera, el mismo profesional de la salud que atiende a pacientes es a la vez docente e investigador, y la colaboración con otros agentes investigadores se realiza de forma natural, convirtiéndose el centro asistencial en centro investigador e innovador. La importancia de realizar investigación en los centros asistenciales y su impacto positivo en la calidad asistencial ha desencadenado diferentes políticas de apoyo a la misma, consiguiendo un salto cuantitativo y cualitativo sustancial en los últimos años<sup>2–5</sup>. Al mismo tiempo, es en los centros asistenciales donde se detectan más palpablemente las necesidades y se generan, con frecuencia, ideas de solución a las mismas. El entorno asistencial es, por tanto, un sistema idóneo para la generación de conocimiento, pero presenta dificultades cuando estas ideas y conocimiento se quieren transferir al mercado o a la misma práctica asistencial.

En general, los profesionales de la salud desconocen que sus ideas y los resultados de la investigación pueden tener un interés superior al mero valor científico que aportan. Del mismo modo, desconocen qué pasos hay que seguir para que estas ideas de solución de problemas/resultados lleguen a plasmarse en un nuevo producto o servicio, y estos a su vez puedan aplicarse en la práctica asistencial y obtenerse el beneficio esperado.

El instinto natural de los investigadores es publicar sus resultados sin demora para contribuir a nuevos conocimientos. Sin embargo, la divulgación de los resultados de la actividad intelectual de forma temprana puede ser contraproducente. Si sus resultados conducen a ideas para un nuevo producto o proceso (tratamiento, diagnóstico, técnica, pieza de equipo, etc.), antes de publicar debe protegerse. De no ser así es poco probable que estos productos o procesos se desarrollen y lleguen a materializarse<sup>6,7</sup>.

La actividad intelectual es la actividad de la inteligencia, que entre otras cosas busca respuestas a las preguntas que nos surgen ante nuestra realidad y la que nos rodea y en la cual estamos inmersos: qué es, por qué es, por qué es así, quién lo hizo, cómo, etc. La actividad intelectual es la base sobre la que se generan los proyectos de investigación y, por tanto, la actividad que da lugar a la generación de nuevo conocimiento.

Deberíamos distinguir 2 conceptos: lo que es en sí misma la propiedad intelectual y lo que son los derechos sobre ella.

La propiedad intelectual se podría describir como el resultado de cualquier actividad intelectual novedosa o no descrita con anterioridad. Tiene necesariamente un dueño, puede comprarse, venderse o licenciarse, y debe ser protegida debidamente. Puede incluir las invenciones, los procesos industriales, el software, datos, trabajos escritos, dibujos e imágenes, etc.<sup>7–9</sup>.

Los derechos de propiedad intelectual son los derechos que la ley otorga a los resultados de la actividad intelectual y a sus propietarios, si han sido debidamente protegidos, que les permite ejercer control sobre la explotación de la propiedad, a veces durante un período determinado y a veces indefinidamente.

Aunque en otros países se habla en genérico de propiedad intelectual, la legislación española distingue para el resultado de la actividad intelectual, entre propiedad industrial y la intelectual (PI/I), como veremos después, lo cual genera en ocasiones malentendidos, sobre todo cuando leemos textos anglosajones.

Correo electrónico: [smusoles@terra.es](mailto:smusoles@terra.es)

## De la idea al producto o servicio

Para que una idea de solución a un problema real llegue a materializarse en un producto o servicio, es necesaria una inversión económica y la contribución de diferentes actores con conocimiento, generalmente pluridisciplinar, capaces de desarrollarla y confirmar que la hipótesis de trabajo cumple con las expectativas.

Si la hipótesis cumple (hecho que puede conseguirse con financiación pública o privada competitiva en un entorno asistencial de investigación), posteriormente debe ser validada, para lo que se requieren inversiones de mayor magnitud. Tras dicha validación requerirá llegar al mercado a través de nuevos agentes: productores, distribuidores y comercializadores del nuevo producto o servicio.

Las inversiones requeridas para la validación definitiva, su aprobación regulatoria, su producción, distribución y comercialización, pertenecen habitualmente al terreno de la empresa, y únicamente se realizará la inversión si el producto o servicio va a resultar rentable, tanto desde un punto de vista económico como social. Para ello es imprescindible tener unas garantías de que otros no podrán copiar y explotar el producto o servicio, extrayendo beneficios sobre lo que no invirtieron. Por esta razón es necesario tener un sistema de protección, que como se ha mencionado, en España distingue entre propiedad intelectual e industrial.

### Propiedad industrial

Es en España la rama del ordenamiento jurídico que trata de tutelar las aportaciones novedosas de carácter industrial (patentes, modelos de utilidad, diseños) y los signos distintivos utilizados por las empresas u otros titulares en el tráfico comercial (marcas, nombres comerciales, denominaciones de origen, etc.).

La propiedad industrial concede a sus legítimos titulares el ejercer un monopolio de explotación: un derecho de exclusividad sobre sus *invenciones y signos distintivos*, y por tanto la prohibición a terceros de: *fabricar, ofrecer, introducir en el comercio, utilizar, importar el producto o la posesión del mismo para alguno de estos fines*. Paradójicamente este monopolio y exclusividad en el mercado es lo que constituye el incentivo al desarrollo técnico e industrial, y en consecuencia da competitividad a las empresas.

Los derechos de propiedad intelectual en este caso se generan cuando se registran, y el hecho de exigir novedad en el momento de registrarlos es lo que implica que si se han hecho públicos unos resultados, estos ya no puedan ser protegidos. Una vez se han protegido, ya se pueden hacer públicos.

### Propiedad intelectual

Es el contrapunto normativo en el ámbito de las creaciones artísticas y de las obras de arte en general.

El concepto determinante en este campo ya no es el de invención, sino el de *creación original*, en cuanto que plasmación material de la individualidad y subjetividad del creador. El mayor o menor grado artístico no entra en consideración, basta que estemos ante una obra o creación fruto de la individualidad creativa de su autor, y con independencia de que este se articule en un único sujeto o en varios. Los derechos de la propiedad intelectual en este caso se generan en el momento de la creación y no en el del registro, por lo que se ven menos afectados por la divulgación pública de los resultados.

No se tutelan las ideas en abstracto, únicamente en la medida en que estas son incorporadas a una creación material (literaria, pictórica, artística, etc.) encuentran cobijo en los preceptos normativos de la propiedad intelectual<sup>10</sup>.

## Trasmisión de las ideas/resultados al mundo empresarial

Los generadores de conocimiento típicos (universidades y centros de investigación básica) y el mundo empresarial han estado clásicamente separados en España, aunque actualmente se están haciendo esfuerzos para acercarlos. En el caso de los centros asistenciales, sin embargo, la interacción con las empresas es constante, bien como usuarios de productos y servicios asistenciales, bien como colaboradores en el desarrollo de nuevos productos, mediante la realización de consultoría con empresas o de estudios clínicos con pacientes o muestras biológicas.

**En los centros asistenciales, pues, se da la situación ideal en que coexisten los usuarios finales (pacientes), los proveedores de servicios (personal sanitario en sentido amplio) y los decisores de compra (gerencias del sistema sanitario), conjuntamente con los generadores de conocimiento (investigadores) y los proveedores industriales de fármacos, tecnologías médicas y equipamientos. Esta cercanía debería crear un ecosistema en el que la detección de necesidades no cubiertas por los productos y servicios actuales, identificadas por los usuarios y proveedores de servicio, sirvieran de motor de la investigación, y los resultados de esta fueran valorados por los que tienen la capacidad de decidir la compra, confirmando o no el interés en la incorporación de los mismos al sistema.**

Las instituciones sanitarias, conscientes de la importancia de la actividad investigadora en sus centros, han creado estructuras capaces de dar soporte al personal sanitario investigador, tanto en la búsqueda de fuentes de financiación como en la gestión económico-administrativa de la investigación. Típicamente se estructuran como Unidades de Apoyo a la Investigación y con frecuencia adquieren la forma jurídica de fundaciones: las Fundaciones Sanitarias, por las ventajas que les confiere ser entidades sin ánimo de lucro. Y son estas estructuras las que debieran facilitar también el soporte a la protección de la actividad intelectual y su transferencia al mundo empresarial.

Los investigadores asistenciales deben trabajar con estas instituciones para asegurar que se preservan sus derechos en todas las fases de la gestión de la investigación: desde la generación de las ideas, durante la búsqueda de fuentes de financiación (convenios y contratos), antes de la divulgación de los resultados obtenidos (protección de la PI/I), y durante la negociación de su explotación y/o transferencia al mercado.

### ¿Qué se puede transferir?

Se debería transferir y/o explotar directamente todo aquello que pueda generar un producto o servicio que signifique una mejora sobre los productos o servicios existentes, porque resuelve un problema. Es decir, todo aquello que permite hacer algo que antes no se podía, facilita algo que antes era complicado, disminuye el coste, permite que se amplíe el número de posibles usuarios, etc., o, lo que es lo mismo, productos o servicios competitivos.

Se pueden distinguir diferentes tipos de resultados según el estado de desarrollo en que se encuentran a la hora de transferirlos al sector industrial o a su directa explotación (tabla 1).

### ¿Cuándo y cómo proteger?

El conocimiento se debe proteger desde el principio. Cuando se genera la idea, ya se debe pensar en protegerla, contando con el soporte de los especialistas de la Oficina de Apoyo a la Investigación, quienes conocen los pormenores técnicos y los procedimientos de protección.



**Tabla 1**  
Tipos de resultados según el estado en que se encuentran para la transferencia

	Tangibles	Know-how (conocimiento fundamental)	Proyectos
Definición	Llamamos tangibles a los resultados de la investigación que están en disposición de ser utilizados por el cliente final o usuario. Son productos reales. Los distinguimos especialmente por su condición de «producto acabado» en contraposición a los resultados que requieren un desarrollo. Los «tangibles» son valores presentes	En entorno de transferencia, se llama <i>know-how</i> habitualmente a ese conocimiento aplicado «a hacer algo». <i>Saber cómo</i> hacer algo que resulta útil y es eficiente	Son aquellos resultados que han demostrado alguna aplicabilidad y beneficio, de forma incipiente, pero que para confirmarlo necesitan ser desarrollados. Claramente no pueden aplicarse por el usuario final en el estado en el que se encuentran. Los «proyectos» son futuribles o valores futuros
Protección	Los tangibles, para ser transferidos, pueden estar protegidos o no, y esto depende de que cumplan con los criterios de protección, pero también de una decisión estratégica según la utilidad y la forma en que se quiera realizar la transferencia	El <i>know-how</i> para ser transferido puede estar protegido o no, y esto depende, como en el caso anterior, de que cumpla con los criterios de protección y de la decisión estratégica de protegerlo o no según la utilidad y la forma en que se quiera realizar la transferencia	En este caso, al requerir inversión para confirmar el interés, habitualmente se precisa que estén protegidos para su transferencia
Ejemplos	Líneas celulares inmortalizadas, animales transgénicos, reactivos, hibridomas para la producción de anticuerpos, bases de datos, aplicaciones de <i>software</i> , componentes, fungibles, etc.	De forma típica: un método, una fórmula, o la descripción de un proceso concreto	Moléculas con algún tipo de actividad demostrada (diagnóstica, terapéutica, pronóstica, etc.); agrupación de componentes capaces de realizar una función: prototipos de instrumentos; el uso de un método o de una molécula o de un sistema para realizar una función; nuevos materiales; la selección de los elementos o características que mejor discriminan/predicen un comportamiento (por ejemplo, marcadores biológicos, huella génica), etc.

#### Antes de iniciar la investigación, y durante la misma

Cada vez son más las investigaciones que se realizan en colaboración tanto con otros investigadores como con otras instituciones públicas y privadas, por ello es fundamental que la relación se plasme por escrito en documentos que tienen carácter legal y en los que deben incluirse términos que protejan los derechos de los investigadores y sus instituciones. Algunos de estos documentos son: *Material Transfer Agreement* (MTA, «Acuerdo de transferencia de materiales»); Acuerdo (Marco) de *colaboración para investigación* entre 2 instituciones públicas; Acuerdo de investigación colaborativa entre investigadores de 2 instituciones públicas/sin ánimo de lucro; *Contrato de investigación desde institución privada* a institución pública/sin ánimo de lucro; Contrato para la realización (total o parcial) de estudio clínico; Consentimiento informado (para ensayo clínico o para extracción de muestras biológicas para su uso en investigación); Acuerdo de *Consortio* de los *Programas Marco* europeos u otros proyectos colaborativos público-privados; Acuerdo para *recibir fondos* para investigación de entidad privada, pública o sin ánimo de lucro; Acuerdo de *confidencialidad*; Acuerdo de *consultoría*; etc.

La tendencia habitual en España es realizar las colaboraciones por relación profesional y de forma altruista o, como mucho, con intención de participar en una publicación científica, por lo que en raras ocasiones son los investigadores los que llevan la iniciativa de documentar la relación. Además de las regulaciones éticas y la legislación que debe cumplirse al investigar (Ley de Investigación Biomédica, biobancos, ensayos clínicos, etc.), no debe olvidarse de cumplir también con la responsabilidad de protección.

Las entidades internacionales están más acostumbradas a reglamentar las colaboraciones mediante documentos como el *MTA*, o el *Acuerdo de colaboración*. La Oficina de Apoyo a la Investigación (o Fundación de Investigación Sanitaria) es la que debe ayudar a los profesionales sanitarios a negociar las condiciones que sean justas para las partes.

Los acuerdos previos a la obtención de resultados (*Acuerdos de investigación*) son críticos a la hora de establecer la posibilidad de proteger un invento obtenido por los investigadores, porque en estos acuerdos pueden haberse generado derechos de terceros o infringirlos.

#### Cuando la investigación ha generado algún resultado

Existen en España diferentes formas de proteger los resultados de la investigación. Por un lado, las que se agrupan bajo el concepto de propiedad industrial, por otro, las que se agrupan como propiedad intelectual y derechos afines, y por último, el secreto industrial (tabla 2).

La decisión de protegerlos por uno u otro mecanismo depende, por una parte, de que cumplan los requisitos que marca la diferente legislación, y por otra parte, de una decisión estratégica, dependiendo de cómo quiera realizarse la transferencia y la explotación. En ocasiones puede combinarse la redacción de una patente con parte de la información, y parte mantenerla como secreto industrial.

#### Durante el proceso de transferencia

De nuevo serán necesarios documentos legales durante la fase de comercialización y negociación para la transferencia, como: acuerdos de confidencialidad, de cotitularidad, de reconocimiento mutuo, de distribución de beneficios, de opción, contratos de licencia, de venta o cesión, etc., que ayuden a preservar los derechos y obligaciones de las partes.

#### ¿Por qué y para qué proteger?

Como antes se ha descrito, la investigación inicial es con frecuencia financiada por fondos públicos y realizada, en el caso de centros asistenciales del Sistema Nacional de Salud o de universidades, en instalaciones públicas. Así pues, en primer lugar sería una responsabilidad ética proteger los resultados conseguidos con fondos del contribuyente para que puedan revertir en este, que en el caso que nos ocupa es el paciente o la salud del ciudadano. Pero, además, es una responsabilidad social. Desde hace años se ve venir la necesidad del cambio en el modelo económico del primer mundo desde una Economía de la Producción a una Economía Basada en el Conocimiento, caracterizada por utilizar este como elemento fundamental para generar valor y riqueza. En este sentido, en las últimas décadas, la inversión en capital intangible (el que no es debido a productos sino a conocimiento y PI/I) ha

**Tabla 2**  
Categorías de propiedad intelectual y cómo protegerlas

Categoría	Requisitos	¿Cómo se protege en España? <sup>a</sup>	Duración de la protección
<i>Inventiones</i> : cualquier solución novedosa que puede ser producida o usada a nivel industrial	1) La invención tiene que ser nueva, es decir, no tiene que estar comprendida en el estado de la técnica (los conocimientos técnicos accesibles al público hasta el momento). 2) Tiene que implicar actividad inventiva, o sea, no tiene que ser obvia para un experto que conozca el estado de la técnica. 3) La invención tiene que tener carácter técnico y aplicabilidad industrial. 4) La descripción de la invención tiene que ser suficiente a fin de que un experto que conozca el estado de la técnica la pueda ejecutar. 5) Las reivindicaciones, que definen el objeto de la protección, tienen que ser claras y referirse todas a un único concepto inventivo (o sea, tener unidad de invención)	Patente. Protegido por la Ley de la Propiedad Industrial	Protección 20 años desde la fecha de solicitud
<i>Inventiones menores</i> (pequeña invención). Solo pueden ser producto: herramienta, utensilio o instrumento	Se exige solo novedad y actividad inventiva nacional	Modelo de utilidad. Protegido por la Ley de la Propiedad Industrial	Protección de 10 años
La apariencia de la totalidad o de una parte de un producto, derivada de sus características de línea, configuración, color, forma, textura o material del producto	Novedad (no haber sido difundido antes) y carácter singular (impresión de conjunto diferente a la de los demás diseños)	Diseño. Protegido por la Ley de la Propiedad Industrial	Protección máxima de 25 años
Informaciones técnicas, secretas, sustanciales e identificadas de forma apropiada	Técnica: engloba tanto comercial como industrial, no solo invenciones. Secreto: conjunto del know-how no generalmente conocido ni fácilmente accesible. Sustancial: útil para mejorar la competitividad de la compañía. Identificada: descrito o contenido en soporte material	Secreto ( <i>know-how</i> ). Protección por la Ley de Competencia Desleal (violación de secreto) y el Código Penal (espionaje industrial)	Protección mientras se mantenga en secreto
Marca: signo que sirve para distinguir en el mercado los productos y servicios de una empresa. Nombre comercial: es todo signo que permite identificar y distinguir la empresa en el tráfico mercantil en el ejercicio de su actividad	Incluyen palabras, imágenes, figuras, símbolos, formas 3D (envoltorios, botellas)	Signos distintivos. Protegido por la Ley de la Propiedad Industrial	Protección de duración ilimitada mientras se paguen las tasas, por periodos de 10 años
Programa de ordenador, definido como una secuencia de instrucciones utilizables en un sistema informático para una tarea determinada, cualquiera que sea la forma de expresión y fijación o el soporte	Se incluye en la definición la documentación preparatoria, la documentación técnica y los manuales de uso. Solo se protegen los programas originales, es decir, la creación intelectual propia del autor; pero también se protegen las versiones sucesivas y los programas derivados	Software protegido por la ley de Propiedad Intelectual (Nota: en algunos casos el software podría protegerse por patente)	
Bases de datos: es hoy día uno de los tipos de colección más difundido por el uso masivo de programas de ordenador y máquinas que permiten crearlas y mantenerlas	La originalidad de una base de datos se encuentra en la selección, disposición y accesibilidad de los datos, no en su forma de expresión	La protección de los derechos de autores y fabricantes de bases de datos está armonizada por la Unión Europea. Protegidos por la Ley de Propiedad Intelectual, como derecho <i>sui generis</i>	La duración del derecho <i>sui generis</i> es de 15 años contados desde el 1 de enero siguiente a la fecha de terminación de la fabricación de la base de datos o de su divulgación
Creaciones literarias, artísticas o científicas	Sus requisitos son el esfuerzo intelectual y la originalidad	Protegidos por la Ley de Propiedad Intelectual	Vida del autor más 70 años

<sup>a</sup> La información contenida en la tabla es necesariamente simplificada y se refiere a España; sin embargo, la protección de las propiedades industrial e intelectual debería plantearse siempre con sentido de globalidad y, por tanto, considerando otras legislaciones internacionales.

crecido considerablemente, incluso en mayor medida que el capital tangible (maquinaria, materias primas, etc.)<sup>11,12</sup>.

Como puede leerse en el informe de la OCDE para la Política Científica y Tecnológica (CSTP) realizado en enero de 2004: «Innovación y creatividad son esenciales para el crecimiento sostenible y el desarrollo económico», y señala dentro de las condiciones básicas para conseguirlo la aplicación efectiva de la protección de la propiedad intelectual y la interacción entre ciencia e innovación<sup>13</sup>.

Igualmente, la Recomendación de la Comisión Europea de 10-04-2008 incide sobre los mismos conceptos cuando expresa: «Debe hacerse un esfuerzo para convertir mejor el conocimiento en beneficios socio-económicos. Por lo tanto, los organismos públicos de investigación deben difundir y aprovechar más eficazmente los

resultados de investigación financiados con fondos públicos con el fin de traducirlos en nuevos productos y servicios (...). En efecto, la explotación de los resultados de investigación financiados con fondos públicos depende de la correcta gestión de la propiedad intelectual (...), en el desarrollo de una cultura emprendedora y las habilidades asociadas dentro de las organizaciones públicas de investigación (...). La participación activa de los organismos públicos de investigación en la gestión de la propiedad intelectual y transferencia de conocimientos es esencial para generar beneficios socio-económicos, y para atraer a estudiantes, científicos y financiación para la investigación»<sup>14</sup>.

Existen al menos 4 razones importantes para proteger los resultados de la investigación:

- Avanzar en el desarrollo de las ideas aplicables y, con ello, contribuir al aumento del conocimiento científico, pues cada vez con más frecuencia, para conseguir subvenciones públicas se requiere la demostración de que se ha analizado su potencial de transferencia al tejido industrial como parte de la demostración de su aplicabilidad.
- Conseguir que las ideas se apliquen produciendo el beneficio social que se pretendía. Como se ha dicho previamente, en ocasiones es imprescindible la protección de la PI/I para conseguir la viabilidad de desarrollo y explotación de las mismas.
- Conseguir un retorno de la inversión realizada para poder seguir investigando de forma independiente, y con ello llegar a la creación de empleo y el crecimiento social, ya que la protección permite la transferencia y la explotación, de cuyos ingresos económicos se benefician los investigadores y las instituciones investigadoras, así como las empresas y, finalmente, los usuarios, que ven cubiertas sus necesidades.
- Evitar que otros se beneficien de la explotación de invenciones propias sin nuestro permiso.

### Ejemplos de invenciones protegidas

Son muchas las invenciones patentadas que han tenido un impacto fundamental en los avances de la medicina. Son por todos conocidas la primera patente biológica de Louis Pasteur sobre una levadura aislada (1873), o la de Cohen-Boyer del ADN recombinante (1978), las de Axel-Wigler-Silverstein de cómo insertar material genético bacteriano en células de mamíferos, o la de Mullis de la reacción en cadena de la polimerasa y la de Blanco, Bernad y Salas de la utilización de la proteína polimerasa de phi 29 en métodos para la amplificación de una secuencia de ADN, entre tantas.

No necesariamente las buenas ideas tienen siempre el mismo impacto que las anteriores, si bien no por ello dejan de tener valor. Otros ejemplos, por citar solo algunos, en los que la protección ha permitido la llegada de las ideas/resultados al mercado:

- **Problema:** los urólogos tenían dificultades para determinar el grado de obstrucción de las vías urinarias de sus pacientes. **Solución:** un urólogo asistencial, en colaboración con la universidad, creó un artilugio simple para medir el flujo, autoaplicable por los pacientes (el urímetro UFlow®). Hoy en día se vende a través de la empresa Medipex<sup>15</sup>.
- **Problema:** la cirugía visceral con la instrumentación disponible en el hospital tenía una duración larga al tener que ir cambiando de dispositivo para coagular y para escindir/cortar, requiriendo una considerable transfusión de sangre, con el consiguiente riesgo para los pacientes. **Solución:** un cirujano, con ayuda de la universidad, desarrolló un nuevo dispositivo electroquirúrgico (COOLINSIDE) que permite la coagulación y el corte durante la escisión de un tejido. El instrumento se validó en un ensayo clínico en un hospital y hoy está transferido a la empresa Apeiron Medical<sup>16</sup>.
- **Problema:** las betalactamasas de espectro extendido producen resistencias a los antibióticos. Es necesario un sistema simple y barato de detección de las mismas, aplicable en un medio extrahospitalario. **Solución:** personal de los hospitales del *London Innovation Hub* han desarrollado un medio de cultivo cuyo resultado positivo se confirma con un simple cambio de color. Los reactivos de dicho medio de cultivo actualmente los comercializa la empresa Clarity BioSolutions<sup>17</sup>.

### Conclusiones

Cada vez cobra más importancia la consideración de los centros asistenciales como lugares de investigación e innovación,

conformando un ecosistema favorable para realizar aportaciones importantes a la economía del conocimiento.

Los investigadores sanitarios deben ser conscientes del valor de sus ideas para resolver problemas de salud de la población, más allá del valor científico que pudieran aportar.

Tanto los investigadores como las instituciones, a través de las Oficinas de Apoyo a la Investigación, deben preocuparse y ocuparse de proteger la actividad intelectual realizada, de la forma más conveniente en cada momento, y de procurar vías para que las soluciones puedan desarrollarse y llegar a los pacientes lo antes posible.

Las instituciones asistenciales son responsables de maximizar el retorno de los fondos públicos aplicados a investigación y para ello deben dar soporte a sus investigadores en la protección de la actividad intelectual y en la explotación de los resultados de las investigaciones, de forma que estas tengan impacto, no solo científico, sino también económico y social.

### Información adicional

La sección Investigación clínica y bioética (ICB) es una iniciativa de la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC) dirigida a todos aquellos profesionales interesados en la investigación clínica y la ética de la investigación. El objetivo del ICB es apoyar el adecuado desarrollo de la investigación clínica en España (<http://www.icbdigital.org/>).

Las siguientes instituciones colaboran de forma desinteresada en esta sección: Chiesi España, Grupo Ferrer Internacional, Grünenthal España, Bayer HealthCare, PharmaMar, Roche Farma y AstraZeneca.

### Conflicto de intereses

La autora declara no tener ningún conflicto de intereses.

### Bibliografía

1. Fundación Española para la Ciencia y la Tecnología (FECYT). Informes sobre la investigación biomédica, 2005 [consultado 12 Jul 2012]. Disponible en: [www.ceeim.es/documentos/informe%20biomedicina.pdf](http://www.ceeim.es/documentos/informe%20biomedicina.pdf)
2. Acciones de apoyo a la investigación sanitaria. Instituto de Salud Carlos III [consultado 12 Jul 2012]. Disponible en: <http://www.isciii.es>
3. Acciones de apoyo a la investigación sanitaria. Convocatorias y ayudas Acción Estratégica de Salud. Instituto de Salud Carlos III [consultado 12 Jul 2012]. Disponible en: <http://aes.isciii>
4. Acciones de apoyo a la investigación sanitaria, CAIBER. Plataforma Española de Ensayos Clínicos [consultado 12 Jul 2012]. Disponible en: <http://www.caiber.net>
5. Trilla A. ¿Cómo asegurar una investigación clínica de calidad en nuestros hospitales? *Jano* [revista electrónica], 8-14 diciembre 2006, N° 1.632 [consultado 12 Jul 2012]. Disponible en: <http://www.jano.es/ficheros/sumarios/1/0/1632/28/1v0n1632a13096205pdf001.pdf>
6. Handling Inventions and other Intellectual Property [consultado 12 Jul 2012]. Disponible en: [http://www.thh.nhs.uk/documents/\\_Departments/Research/Leaflets/intellectual.pdf](http://www.thh.nhs.uk/documents/_Departments/Research/Leaflets/intellectual.pdf)
7. NHS Executive. Handling inventions and other intellectual property: a guide for NHS Researchers [consultado 12 Jul 2012]. Disponible en: [http://www.dh.gov.uk/prod\\_consum\\_dh/groups/dh\\_digitalassets/@dh/@en/documents/digitalasset/dh\\_4014377.pdf](http://www.dh.gov.uk/prod_consum_dh/groups/dh_digitalassets/@dh/@en/documents/digitalasset/dh_4014377.pdf)
8. Department of Health, NHS Executive. The management of intellectual property and related matters: an introductory handbook for R&D managers and advisers in NHS trusts and independent providers of NHS services, 1998 [consultado 12 Jul 2012]. Disponible en: [http://www.dh.gov.uk/prod\\_consum\\_dh/groups/dh\\_digitalassets/@dh/@en/documents/digitalasset/dh\\_4014470.pdf](http://www.dh.gov.uk/prod_consum_dh/groups/dh_digitalassets/@dh/@en/documents/digitalasset/dh_4014470.pdf)
9. Policy on Intellectual Property [consultado 12 Jul 2012]. Disponible en: <http://www.5boroughpartnership.nhs.uk/library/documents/5bpt16intellectualproperty.pdf>
10. Propiedad industrial e intelectual. Centro de Documentación Europea de Alicante [consultado 12 Jul 2012]. Disponible en: <http://www.cde.ua.es/cde/pii.htm#VS>
11. Recomendación de la Comisión de 10 de abril de 2008 sobre la gestión de la propiedad intelectual en las actividades de transferencia de conocimientos y Código de buenas prácticas para las universidades y otros organismos públicos de investigación. Diario Oficial de la Unión Europea núm 146 de 5/06/2008. p. 19-24.

12. I+D e Innovación en España: mejorando los instrumentos [consultado 12 Jul 2012]. Disponible en: <http://icono.fecyt.es/informespublicaciones/Documents/OCDE.pdf>
13. Science and Innovation Policy: Key Challenges and Opportunities. Policy Brief OCDE 2004 [consultado 12 Jul 2012]. Disponible en: <http://www.oecd.org/dataoecd/24/11/25473397.pdf>
14. Commission of the European Communities. Commission recommendation on the management of intellectual property in knowledge transfer activities and Code of Practice for universities and other public research organisations [consultado 12 Jul 2012]. Disponible en: [http://ec.europa.eu/invest-in-research/pdf/ip\\_recommendation\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/invest-in-research/pdf/ip_recommendation_en.pdf)
15. Ennovations. Top/Medical Devices/Urine meter-Uflow [consultado 12 Jul 2012]. Disponible en: [www.ennovations.co.uk/urine-flow-meter](http://www.ennovations.co.uk/urine-flow-meter)
16. Fundació Bosch i Gimpera. Centre de Transferència de Coneixement, Tecnologia i Innovació de la UB. Dispositivo electroquirúrgico [consultado 12 Jul 2012]. Disponible en: [http://www.fbg.ub.edu/index.php?option=com\\_content&task=view&id=261&Itemid=133](http://www.fbg.ub.edu/index.php?option=com_content&task=view&id=261&Itemid=133)
17. NHS Innovations London (NHSIL) [consultado 12 Jul 2012]. Disponible en: <http://www.nhsinnovationslondon.com>

## revisiones bibliográficas

### bioética

---

- Gymrek M, McGuire AL, Golan D, Halperin E, Erlich Y. Identifying personal genomes by surname inference. *Science* 2013;339:321-4.

Los investigadores han conseguido identificar a 50 personas que donaron su material genético para el proyecto HapMap. Este proyecto tiene como objetivo la creación de un mapa genético para encontrar genes relacionados con rasgos y enfermedades de las personas. La información genética está disponible de manera pública y anónima en internet. Los investigadores recogieron información sobre apellidos y unos marcadores genéticos (*Short Tandem Repeats: STRs*) a partir de unas bases de datos sobre genealogía que son de acceso abierto (*Ysearch* y *SMGF*). Posteriormente buscaron los STRs asociados a esos apellidos en la información disponible en el proyecto Hap Map, que también proporciona información sobre edad y localización del donante. Los investigadores buscaron en las bases de datos de teléfonos los apellidos, y según la región geográfica y las edades pudieron identificar a las personas concretas que hicieron la donación. Este estudio cuestiona la confidencialidad de los datos genéticos que están disponibles de forma anónima en la red.

### metodología

---

- Chan A-W, Tezlaff JM, Altman DG, Laupacis A, Gotzche PC, Krieza-Jeric K, Hrobjartsson A, Mann H, Dickersin K, Berlin JA, Doré CJ, Parulekar WR, Summerskill WSM, Groves T, Schulz KF, Sox HC, Rockhold FW, Rennie D, Moher D. SPIRIT 2013 statement: defining standard protocol items for clinical trials. *Ann Intern Med* 2013;158:200-7.

El protocolo de un ensayo clínico es parte importante de la planificación, realización, publicación e interpretación de los resultados, pero los protocolos y las recomendaciones actuales sobre protocolos son muy variables en contenido y en calidad.

Este artículo es una guía que describe el contenido mínimo que debería tener el protocolo de un ensayo clínico. Consta de 33 puntos separados en cinco apartados: información administrativa, introducción, métodos, ética y difusión, y apéndices. En otro artículo publicado en el *BMJ* (2013 Jan 8;346:e7586) se describen las razones y la evidencia que apoyan el desarrollo de cada uno de los puntos.

- Mulla SM, Scott IA, Jackevicius CA, You JJ, Guyatt GH. How to use a noninferiority trial: Users' guides to the medical literature. *JAMA* 2012;308:2605-11.

En este artículo, que forma parte de la guía del usuario de publicaciones médicas, se comentan los principales determinantes de la validez y la interpretación de los ensayos clínicos de no inferioridad y la aplicabilidad de los resultados a cada paciente.

- Piaggio G, Elbourne DR, Pocock SJ, Evans SJW, Altman DG, for the CONSORT Group. Reporting of noninferiority and equivalence randomized trials: extension of the CONSORT 2010 statement. *JAMA* 2012;308:2594-604.

En este artículo se presenta una ampliación y puesta al día de la declaración CONSORT de 2010, que en su nueva versión incluye orientaciones sobre los ensayos clínicos de no inferioridad y de equivalencia.

Se describen las bases del diseño de no inferioridad y los de equivalencia, se muestran pruebas empíricas de la calidad de un ensayo, se describe el procedimiento de puesta al día de la declaración CONSORT, y se orienta a los clínicos.

- Savovic J, Jones HE, Altman DG, Harris RJ, Jüni P, Pidal J, Als-Nielsen B, Balk EM, Gluud C, Gluud LL, Ioannidis JPA, Schulz KF, Beynon R, Welton NJ, Wood L, Moher D, Deeks JJ, Sterne JAC. Influence of reported study design characteristics on intervention effect estimates from randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 2012;157:429-38.

El diseño de un ensayo clínico puede dar lugar a estimaciones sesgadas del efecto de la intervención evaluada. No obstante, no se han identificado claramente los aspectos del diseño de un ensayo que originan los mayores riesgos de sesgo.

En este estudio se combinaron resultados de 234 metanálisis sobre diferentes cuestiones, que incluyeron en total 1.973 ensayos, para calcular asociaciones de características concretas de los ensayos con el sesgo promedio y la heterogeneidad entre ensayos.

Los resultados indican que las estimaciones del efecto de las intervenciones parecieron exageradas o no en función de la generación de secuencia de aleatorización, el tipo de enmascaramiento de la asignación y las medidas para garantizar el doble ciego.

Sin embargo, estas observaciones ocurrieron sobre todo en los ensayos en los que los resultados evaluados son subjetivos, y se identificaron pocos signos de sesgo en los ensayos con variables objetivas, como por ejemplo la mortalidad.

---

**Inma Fuentes, Roser Llop, Alexis Rodríguez.** *Fundació Institut Català de Farmacologia. Barcelona*  
**Pilar Hereu.** *Servei de Farmacologia Clínica. Hospital Universitari de Bellvitge*

## noticias

### XXVI Congreso de la SEFC en Cádiz (17-18 de octubre de 2013).

La SEFC organiza su veintiseisavo congreso en Cádiz. El congreso tiene previstas 3 mesas redondas en torno a los siguientes temas:

- Terapias de elevado coste.
- Procesos formativos en Farmacología Clínica.
- Impacto de las Guías de Práctica Clínica en los hábitos de prescripción.

El plazo para enviar comunicaciones al congreso está abierto desde el 1 de abril de 2013.

El programa completo del congreso, así como toda la información necesaria para la inscripción y envío de comunicaciones se pueden consultar en la siguiente dirección:

<http://www.sefc-cadiz2013.com>

**próximo número**

**n° 84**  
junio-julio de 2013

---