



# ICB digital

noviembre 2015

Boletín para los Comités de Ética de Investigación

contenido nº93

## artículo breve

Pruebas invasivas en investigación clínica: ¿suponen siempre un incremento del riesgo?

Autores: Neus Riba, Gonzalo Calvo.

## entrevista

Catherine Blewett.

“Health Research Authority” de Reino Unido.

## próximo número

nº 94 - enero de 2016.

© SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA CLÍNICA

[administracion@se-fc.org](mailto:administracion@se-fc.org)

[www.se-fc.org/icbdigital](http://www.se-fc.org/icbdigital)

## Pruebas invasivas en investigación clínica: ¿suponen siempre un incremento del riesgo?

Neus Riba, Gonzalo Calvo

Servicio de Farmacología Clínica, CEIC. Hospital Clínic de Barcelona-Universidad de Barcelona

Con la entrada en vigor del nuevo reglamento europeo que regula los ensayos clínicos con medicamentos<sup>1</sup> se introduce la necesidad de definir ensayos de bajo nivel de intervención, que van íntimamente ligados al riesgo que conllevan y que estarán sujetos a una menor carga burocrática. Se trata de estudios a menudo decisivos para evaluar tratamientos y diagnósticos estándar y optimizar el uso de medicamentos. Asimismo, todavía no disponemos del desarrollo normativo de la parte de la Ley de Investigación Biomédica (LIB) que trata de investigaciones clínicas con procedimientos invasivos. De aquí surge la necesidad de armonizar criterios que faciliten la investigación clínica sin por ello menoscabar la seguridad de los pacientes.

### EL RIESGO EN INVESTIGACIÓN

El riesgo asociado a un estudio clínico experimental viene determinado por diferentes factores que hay que considerar de forma global. En una lista no exhaustiva de estos factores, el primero de ellos es sin duda la naturaleza de la propia intervención, asociada generalmente a la toxicidad de la intervención en estudio. Un segundo aspecto que ha de tenerse en cuenta es la fragilidad de la población en estudio. Por último, aunque puede haber otros, es necesario valorar si los procedimientos invasivos destinados a evaluar la eficacia o la seguridad de las intervenciones del estudio suponen un riesgo adicional al que supondría la práctica clínica habitual. En este sentido, las pruebas invasivas juegan un papel determinante.

### ¿QUÉ ES UNA PRUEBA INVASIVA Y CÓMO DETERMINAR EL RIESGO AÑADIDO QUE CONLLEVA?

La Ley de Investigación Biomédica (LIB)<sup>2</sup> dedica su título II a las investigaciones biomédicas que implican procedimientos invasivos en seres humanos, considerando que este tipo de estudios debe estar sujeto a un mayor control y monitorización por parte de los Comités de Ética de la Investigación (CEI) y establece la necesidad de aseguramiento de los posibles daños o lesiones, así como la obligatoriedad de la autorización previa por parte de las autoridades reguladoras. Se define como procedimiento invasivo *“toda intervención realizada con fines de investigación que implique un riesgo físico o psíquico para el sujeto afectado.”* Esta definición, aplicada en sentido absoluto, podría llevar a considerar como una investigación con procedimiento invasivo todo estudio que no fuera puramente observacional: ¿cómo se cuantifica el estrés psíquico de cualquier intervención?

Desde una perspectiva más pragmática, probablemente la mayoría estaríamos de acuerdo en la definición que da la biblioteca médica nacional de los EEUU, cuando define como procedimiento invasivo aquél que invade o penetra el cuerpo con una aguja, una sonda, un dispositivo o un endoscopio.<sup>3</sup> Pero, ¿es el carácter invasivo de las actividades a realizar suficiente para determinar qué estudios deben estar sometidos a un mayor control cuando en la práctica médica se realizan procedimientos invasivos habitualmente?

El Informe Belmont<sup>4</sup>, al exponer el principio de beneficencia, hace referencia a no lesionar, maximizar los posibles beneficios y disminuir los posibles daños, donde daño tiene un sentido mucho más amplio que el mero hecho de realizar procedimientos que impliquen alguna de las actividades descritas en el párrafo anterior.

La declaración de Helsinki<sup>5</sup> a su vez establece: que en la práctica de la medicina y de la investigación médica la mayoría de las intervenciones implican algunos riesgos y molestias, que la investigación médica en seres humanos sólo debe realizarse cuando la importancia de su objetivo es mayor que el riesgo y las cargas para la persona que participa en la investigación y que deben incorporarse medidas para reducir al mínimo los riesgos.

Así pues, quizás no es tanto el hecho de perforar la piel o penetrar en el organismo aquello que debería tenerse en cuenta, sino el riesgo que conllevan dichas actividades.

Un posible punto de partida para llegar a un consenso de qué supone un riesgo podría ser la consideración que se hace en la guía de pautas éticas internacionales para la investigación biomédica en seres humanos del Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) en colaboración con la Organización Mundial de la Salud,<sup>6</sup> que considera riesgos mínimos aquellos que no son mayores que los inherentes a exámenes médicos o psicológicos de rutina y si los procedimientos utilizados corresponden sólo a aquellos que no requieren normalmente formularios de consentimiento informado fuera del contexto de la investigación. En una sociedad cada vez más legalista en la que se pide consentimiento prácticamente para cualquier exploración complementaria, incluso para la realización de una ecografía obstétrica, prueba que a priori nadie dudaría en considerar no invasiva, esta opción pierde su utilidad como guía a seguir.

La Guía para los Miembros de los Comités de Ética de la Investigación del Consejo de Europa<sup>7</sup> ofrece las siguientes definiciones con algunos ejemplos que pueden ser de ayuda:

*“Riesgo mínimo: la investigación con riesgo mínimo es aquella de la que, por su naturaleza y grado de intervención, cabría esperar, como máximo, un muy leve y transitorio impacto perjudicial en la salud del participante en la investigación.*

*Carga mínima: la investigación con carga mínima es aquella en la que cualquier molestia previsible asociada sería como mucho transitoria y muy ligera para el participante en la investigación.*

*Algunos ejemplos de investigaciones con mínimo riesgo y mínima carga incluyen:*

- *obtención de fluidos corporales de manera no invasiva, p. ej. tomar saliva o muestras de orina o de cepillado de la cara interna de la mejilla,*
- *tomar pequeñas porciones de tejido adicional en el momento en el que estén siendo tomadas muestras de tejidos, por ejemplo durante una operación quirúrgica,*
- *tomar una muestra de sangre de vena periférica o una muestra de sangre capilar*
- *ampliaciones menores a medidas diagnósticas no invasivas usando equipo técnico, como la ultrasonografía, un electrocardiograma de reposo, una exposición a rayos X, una exposición a tomografía axial computarizada o una exposición a resonancia magnética sin medio contraste.”*

Una manera, por tanto, de distinguir aquellos procedimientos que aumentan el riesgo podría ser considerarlos en función de si pueden tener un mayor o menor impacto en la salud y bienestar de los sujetos, por ejemplo, que pudieran llevar a la hospitalización o incluso a poner en peligro la vida. Pero incluso un procedimiento claramente invasivo puede reducir o evitar otros riesgos, como se apunta en el anexo 4 de la directriz sobre consideraciones éticas para ensayos clínicos con medicamentos realizados en población pediátrica,<sup>8</sup> en la que se plantea que la colocación de una vía central puede reducir el dolor y el carácter invasivo de la realización de extracciones sanguíneas frecuentes de una vía periférica.

Así pues, no parece que ninguno de los textos legales o recomendaciones éticas por sí sólo pueda servir de guía a seguir a la hora de decidir hasta dónde tenemos que extremar las precauciones:

- La aplicación estricta de la definición de la LIB podría llevar al absurdo de considerar que incluso la realización de un test psicológico podría suponer un riesgo psíquico, en función de la información que se solicitara, del tipo de sujetos a los que estuviera dirigido y de las circunstancias o contexto en el que se practicase.
- La aceptación sin ninguna otra consideración de la definición que da la biblioteca de los EEUU de prueba invasiva, podría llevar a exigir a un estudio que requiriera únicamente una extracción sanguínea que no se practicaría en condiciones de práctica clínica habitual, una póliza de seguros específica y la autorización previa de las autoridades reguladoras (según la LIB), puesto que se penetra el organismo con una aguja, lo cual es un procedimiento invasivo.
- Tampoco el posible impacto del procedimiento sobre la salud y el bienestar por sí mismo puede ser el elemento decisivo. A pesar de que se delimite qué procedimientos deben considerarse invasivos o que suponen un incremento del riesgo para la salud de los pacientes, las estimaciones de las complicaciones para cada intervención a menudo están relacionadas con la habilidad del que las practica, con lo que bien podría ser que no fuera el procedimiento en sí mismo lo que debiera considerarse invasivo, sino en qué condiciones se realiza. Podría llegar a darse la situación en que una punción lumbar (a priori una intervención de bajo riesgo) en manos inexpertas y sin supervisión tuviera un riesgo mayor que una biopsia hepática (considerada como de mayor riesgo que una punción lumbar) realizada por un profesional con amplia experiencia acreditada.

Cualquier exploración o intervención que se realice sobre los pacientes conlleva un riesgo. La práctica médica en sí misma conlleva riesgos asociados. Por tanto, en sentido estricto, cualquiera que sea la intervención que se aplique a los participantes en un estudio, si no es la propia y necesaria de la práctica médica (lo que sería un estudio observacional que ha quedado fuera de esta discusión) supone, un riesgo añadido. Lo verdaderamente necesario, pues, es definir cuándo este riesgo añadido hace necesario extremar los controles y las garantías.

#### **PRUEBAS INVASIVAS: EVALUACIÓN DEL RIESGO AÑADIDO**

A nuestro juicio, una evaluación rigurosa y ajustada a la realidad del riesgo adicional asociado a la práctica de pruebas invasivas en un estudio experimental debería considerar los siguientes aspectos.

1. La naturaleza de la prueba, realizando una valoración ajustada y realista del riesgo adicional que supone para el paciente que debería diferenciar aquellas pruebas que suponen un incremento de riesgo real (por ejemplo algunas biopsias de órganos internos o un procedimiento quirúrgico) de aquellas que tan solo suponen un aumento de las molestias para los sujetos del estudio, sin

- que entrañen un peligro real para los mismos (como un test de agudeza visual, la recogida de una muestra de saliva o, incluso, la toma de muestras de sangre venosa periférica o capilar).
2. En qué medida las exploraciones invasivas practicadas difieren de las que se realizarían a un paciente en la práctica clínica habitual. Una prueba invasiva en un estudio no necesariamente determina un incremento del riesgo si el paciente se sometería a la prueba igualmente en caso de no participar en el estudio (ejemplo: cateterismo cardiaco en pacientes con síndrome coronario agudo).
  3. En qué medida la frecuencia de las pruebas invasivas a realizar es superior a la que se realizaría en la práctica médica normal. En este sentido, hay que diferenciar claramente entre qué supone un incremento real del riesgo y qué es sencillamente una simple molestia para el paciente. ¿Pueden considerarse las determinaciones analíticas seriadas como un riesgo adicional o sencillamente suponen una molestia para el paciente?
  4. Las características de los pacientes sujetos a estudio y su contribución al riesgo de las pruebas invasivas previstas (Ejemplo: pruebas invasivas en pacientes anticoagulados o con trastornos de la coagulación).
  5. La experiencia de los investigadores en la práctica de las pruebas invasivas previstas en el protocolo de estudio.
  6. El beneficio potencial que los participantes puedan obtener de una prueba extraordinaria invasiva. Por ejemplo, la realización de un cateterismo después de la colocación de un estent coronario para determinar su grado de obstrucción, cuando se desea evaluar cuál de ellos se obstruye con mayor frecuencia, puede proporcionar al propio paciente sometido a la investigación un mayor beneficio que el riesgo que entraña.

En conclusión, a un estudio que comporte la realización de procedimientos claramente invasivos adicionales a la práctica médica habitual pero propios de esa patología, en un número mínimo y razonable para obtener la información necesaria, realizado por personal cualificado, no debería aplicársele la consideración de estudio con procedimientos invasivos que establece la LIB. Y aplicado al ámbito de los ensayos clínicos con medicamentos, éste debería incluirse en la categoría de ensayo clínico de bajo nivel de intervención (si además se cumplen, por supuesto, los otros dos considerandos que marca el reglamento).

En aras a evitar que la aplicación estricta de las definiciones plasmadas en textos legales y códigos de conducta ética convierta la actividad evaluadora de los CEI en un obstáculo al avance científico y sea más un perjuicio que un beneficio, es deseable añadir algo de sentido común. La sobreprotección puede ser más dañina que las mismas exploraciones invasivas que se pretende limitar o controlar. En el caso de estudios que no conllevan la investigación de medicamentos, incluso en aquellos que se considera que sí suponen un riesgo superior al de la práctica médica habitual, no parece que la necesidad de autorización previa por una autoridad reguladora, ofrezca un valor añadido al de la evaluación ética que haya hecho un CEI. No por el hecho de regular más, se asegura el bienestar de los pacientes.

---

<sup>1</sup> Reglamento (UE) No 536/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo de 16 de abril de 2014 sobre los ensayos clínicos de medicamentos de uso humano, y por el que se deroga la Directiva 2001/20/CE. Diario Oficial de la Unión Europea, 27.5.2014, L 158/1. Disponible en [http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=uriserv:OJ.L\\_.2014.158.01.0001.01.ENG](http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=uriserv:OJ.L_.2014.158.01.0001.01.ENG).

<sup>2</sup> Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica. BOE n.º 159, de 4 de julio de 2007.

<sup>3</sup> Medline Plus. Biblioteca Nacional de Medicina de los EEUU. Disponible en: <https://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/encyclopedia.html>.

<sup>4</sup> National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research. The Belmont report: ethical principles and guidelines for protection of human subjects of biomedical and behavioral research. 1979; Washington, DC: US Government Printing Office.

<sup>5</sup> WMA. Declaration of Helsinki. Ethical principles for medical research involving human subjects, 2013. Disponible en: <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/>

<sup>6</sup> CIOMS. International ethical guidelines for biomedical research involving human subjects. Ginebra. 2002. Disponible en: [http://www.cioms.ch/publications/layout\\_guide2002.pdf](http://www.cioms.ch/publications/layout_guide2002.pdf).

<sup>7</sup> Council of Europe. Guide for Research Ethics Committee members. Council of Europe, April 2012. Disponible en: [http://www.coe.int/t/dg3/healthbioethic/Activities/02\\_Biomedical\\_research\\_en/Guide/Guide\\_EN.pdf](http://www.coe.int/t/dg3/healthbioethic/Activities/02_Biomedical_research_en/Guide/Guide_EN.pdf)

<sup>8</sup> Ethical considerations for clinical trials on medicinal products conducted with the paediatric population. Recommendations of the ad hoc group for the development of implementing guidelines for Directive 2001/20/EC relating to good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use. Disponible en: [http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-10/ethical\\_considerations\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-10/ethical_considerations_en.pdf).





## **Catherine Blewett, from the Health Research Authority of the UK**

Catherine Blewett participated in the Research Ethics Committees meeting that was held on the margins of the EACPT congress in Madrid on the 29<sup>th</sup> of June this year, in a round table dealing with the adaptation to the new European regulation of clinical trials. The ICB Bulletin took this opportunity to ask about the system of Research Ethics Committees in UK

### **What is the main role of the Health Research Authority (HRA) in relation to the Research Ethics Committees (REC) function?**

The HRA was established in 2011 with the remit to protect and promote the interests of participants, as well as members of the public, in relation to healthcare research and also to streamline the healthcare research approvals process. Within this overarching role, the HRA is responsible for appointing research ethics committees in England and is responsible for the Standard Operating Procedures for research ethics committees across the UK. The HRA also appoints the administration staff who manage the work being undertaken by the Committees.

### **Which are the most relevant documents developed by the HRA in order to guide REC functioning? How do you supervise the good performance of RECs in UK?**

The HRA is responsible for the Standard Operating Procedures (SOP) for all UK RECs, as required by the Clinical Trials (Medicines for Human Use) Regulation 2004. This is an extensive document which sets out the roles and responsibilities of the Committee members and the administration staff as well as providing comprehensive guidance to the research community on the ethical review and post approval processes. All UK RECs are measured against their compliance with these standards via a sample quality check every 6 months and a more comprehensive internal audit review every 3 years. Where findings are identified, an action plan is issued and must be completed to achieve audit accreditation.

The HRA is also responsible for publishing policy and guidance on principles of good practice in the management and conduct of health and social care research in England.

Additionally, the HRA recently took over responsibility for the Research Governance Framework document and has developed a UK Policy Framework for Health and Social Care. This framework document sets out the high-level principles and responsibilities, applicable in all health and social care research, which underpin high-quality ethical research. It is currently out for consultation with an expectation that the final version will be published in 2016.

### **How many Research Ethics Committees do you have in UK and how are they organised regarding institutional affiliation?**

There are currently 88 RECs in the UK, all of which are appointed by authorities such as the HRA in England or UK health boards in other UK nations, which are independent of institutions such as universities and hospitals. There is therefore no affiliation between the Committee and individual organisations.

However, some individual committee members may have an affiliation. Under these circumstances, the committee member would be expected to declare the affiliation and the Committee will make a decision as to whether the individual member should take part in the discussion and issuing the ethical opinion.

**In Spain, a model based on a non-professional committee, with periodic renewal of members, combined with a stable professional support structure (the technical secretariat) has been established. Is the UK model similar?**

Each committee includes both professional (expert) and non professional (lay) members. For each committee, at least one third of the members must be a lay member. This means they are not a doctor or a registered healthcare professional and they are not involved in the conduct of clinical trials. All members are appointed for a period of 5 years, which can be extended for a further 5 years. We do have arrangements in place to provide an expert opinion from someone external to the committee if the professional experience or expertise is not available with the members of the committee.

**Are you aware of difficulties to keep clinicians involved in REC tasks? How is the voluntary participation of clinicians in RECs compensated or recognized in UK?**

Having clinicians on the ethics committees is crucial and we do know that competing priorities and pressures on the health service is resulting in many clinicians not having the time capacity to sit on an ethics committee. The HRA as an organisation strongly encourages Health Service Trusts to allow clinicians, as well as other healthcare professionals, the time to sit on research ethics committees; and this is supported by the Chief Medical Officer, who is the most senior medical advisor to the Government. The incentive is that many Health Service Trusts are heavily research active which has financial as well as reputational advantages, and without clinicians to sit on committees, the approval and governance of research will be greatly impacted. Health Service Trusts must therefore recognise the responsibility they have to support the research ethics service so that the UK can be a leading nation in clinical research.

**How do you plan to perform the assessment of the benefits and risks of a clinical trial with medicines (part I) by RECs and achieve a joint assessment together with the Medicines Agency?**

The Research Ethics Service and the national competent authority already have a very good working relationship. This working relationship will move from being a complementary relationship to a more integrated relationship in order to deliver the requirements of the Regulation. The expectation is that the risk and benefit assessment will be undertaken by a Research Ethics Committee and will feed into the Part I assessment report submitted by the Competent Authority. This does of course pose logistical challenges, particularly due to the limitations of the time available, but we believe this will ensure an effective assessment of the risks and benefits of the trial.

**Do RECs have abridged procedures or exemptions for approving low risk studies such as retrospective studies using medical records, observational studies, studies with anonymised data or biological samples,..?**

The UK currently has a Proportionate Review (PR) service for low risk studies (not currently applicable to clinical trials) which do not pose material ethical issues. This would include studies limited to anonymised data or biological samples and observational studies. The PR committee comprises of only 3 members and the review is undertaken electronically in most cases, which allows greater flexibility so an opinion is currently issued in less than 14 days from application. It is possible that this model could apply to clinical trials which fall under the 'low interventional clinical trial' category under the EU Regulation if they meet the 'no material ethical issues' criteria.



## **Entidades patrocinadoras y colaboradoras del ICB digital**

Lilly, Chiesi, Sanofi, MSD y PharmaMar