

La seguridad de los ensayos clínicos

La hospitalización de seis “*voluntarios sanos*” y muerte de uno de ellos tras su participación en un ensayo clínico en Francia (BIA 10-2474), realizado por la empresa Biotrial en nombre de la empresa farmacéutica portuguesa Bial, invita a reflexionar sobre qué hace que la investigación clínica (aquella realizada en seres humanos) sea ética, y podría poner en duda su seguridad.

Vaya por delante que, a diferencia de la “*práctica clínica habitual*” que busca el beneficio del paciente, el objetivo de la “*investigación clínica*” es obtener un conocimiento generalizable, con las máximas garantías razonables de que el riesgo al que se somete a esas personas objeto de investigación, es mínimo, y siempre respetando todos los postulados éticos.

Si hacemos un breve recuerdo histórico de la “*Ética en la Investigación Clínica*” debemos retrotraernos al juicio de Nüremberg, donde 16 médicos nazis fueron condenados (7 de ellos a muerte) por crímenes de guerra y contra la humanidad por las investigaciones realizadas en campos de concentración. Consecuencia de estas atrocidades, se llegó al Código de Nüremberg (1947)¹, que estableció 10 puntos esenciales en la investigación entre los que destaca la obligación de que exista un consentimiento voluntario por escrito de cada uno de los participantes. Esto significa que la persona implicada pueda ser capaz de ejercer una elección libre, sin intervención de cualquier elemento de fuerza, fraude, engaño, coacción u otra forma de consentimiento o coerción; debe tener suficiente conocimiento y comprensión de los elementos del estudio que se propone, para que su decisión de participar en el mismo, sea una decisión razonable e ilustrada. Este último elemento requiere que antes de que el sujeto de experimentación acepte una decisión afirmativa, debe conocer la naturaleza, duración y fines del experimento, el método y los medios con los que será realizado; todos los inconvenientes y riesgos que pueden ser esperados razonablemente y los efectos sobre su salud y persona que pueden posiblemente originarse de su participación en el experimento.

También se establecieron otras bases entre las que cabe resaltar:

- que el experimento debe ser tal que dé resultados provechosos para el beneficio de la sociedad, no sea obtenible por otros métodos o medios y no debe ser de naturaleza aleatoria o innecesaria;
- el experimento debe ser proyectado y basado sobre los resultados de experimentación animal y de un conocimiento de la historia natural de la enfermedad o de otro problema bajo estudio, de tal forma que los resultados previos justificarán la realización del experimento;
- el experimento debe ser realizado de tal forma que se evite todo sufrimiento físico y mental innecesario y todo daño;
- y el grado de riesgo que ha de ser tomado no debe exceder nunca el determinado por la importancia humanitaria del problema que ha de ser resuelto con el experimento.

Años más tarde, en la versión modificada de 1975 de la Declaración de Helsinki de la Asamblea Médica Mundial² se hace referencia a la revisión del protocolo de investigación por un

órgano independiente para su “consideración, comentario y orientación”. El informe Belmont (1978)³, origen de la moderna teoría ética de la investigación, establece los principios éticos en investigación: “respeto a la persona (autonomía)”, “beneficencia”, “justicia” y “respeto a la vida (no maleficencia)”, surgiendo como consecuencia de las investigaciones del Dr. Krugman y colaboradores en la escuela de Willowbrook (a niños con retraso mental de 3-11 años se inoculaban hebras de virus de hepatitis aislados de la deposiciones de niños enfermos de la misma escuela, para conocer el curso natural de la enfermedad) y del estudio Tuskegee (cuyo objetivo era conocer la evolución natural de la sífilis, se estudiaron 400 pacientes negros afectados de esta enfermedad, a pesar de disponer desde 1948 de la penicilina).

Con estos antecedentes, en la actualidad podemos afirmar que estamos muy lejos de ese proceder y, todo lo referente a la actividad investigadora que involucra a seres humanos, está sujeto a férreas regulaciones y normas, que deben ser respetadas por todos los agentes involucrados.

La última actualización normativa ha sido el Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos⁴.

Esta importante normativa, modifica y matiza diversos aspectos ya contemplados en normativas anteriores, y establece otros, pero naturalmente sigue contemplando que cada ensayo clínico que se vaya a realizar con seres humanos, debe pasar un doble filtro de evaluación:

Comité Ético de Investigación con medicamentos (CEIm)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)

Los CEIm son comités formados en diferentes centros de investigación, y están conformados por diversos profesionales: médicos de hospital y de atención primaria, farmacéuticos, enfermeros, profesionales del derecho, y también personas ajenas a las profesiones sanitarias que representan a los pacientes. La composición de estos CEIm no es arbitraria, sino que está regulada por el RD 1090/2015, y cada CEIm debe ser previamente acreditado por la autoridad sanitaria competente para poder actuar. A los CEIm les dan soporte material las instituciones donde se constituyen, pero son totalmente independientes de la dirección de esos centros, y sus miembros son elegidos por el propio CEIm. Los miembros del CEIm revisan todos los aspectos, no solo éticos de cada protocolo de investigación, sino también los aspectos metodológicos y legales propuestos, ya que si un estudio es metodológicamente incorrecto se considera éticamente inaceptable; y a tal fin emiten un informe personal. El CEIm hace saber su opinión conjunta al promotor del estudio y a la AEMPS, y si se resuelven favorablemente las cuestiones que pudieran haber surgido en la evaluación, emite un certificado de aprobación.

Paralelamente, la AEMPS hace también otra evaluación de diferentes aspectos del estudio propuesto.

Tal y como recoge el RD 1090/2015, solo se podrá iniciar un ensayo clínico cuando un CEIm y la AEMPS hayan considerado que se cumplen la totalidad de las siguientes condiciones:

a) El ensayo clínico es ética y metodológicamente correcto y está diseñado para que se obtengan datos fiables y sólidos.

b) Los beneficios para el sujeto del ensayo o para la salud pública esperados justifican los riesgos y los inconvenientes previsibles, y se supervisa de forma constante el cumplimiento de esta condición. No obstante, los derechos, la seguridad, la dignidad y el bienestar de los sujetos prevalecen sobre cualquier otro interés.

c) Se obtiene y documenta el consentimiento informado de cada uno de los sujetos del ensayo, libremente expresado, antes de su inclusión en el ensayo en los términos previstos.

d) Se respetan los derechos del sujeto a su integridad física y mental, y a su intimidad, y se protegen los datos de carácter personal que le conciernen, de acuerdo con la Ley Orgánica 15/1999⁵, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal, y su normativa de desarrollo, así como con la normativa europea vigente en la materia.

e) El ensayo clínico ha sido diseñado para reducir al mínimo posible el dolor, la incomodidad, el miedo y cualquier otro riesgo previsible para los sujetos del ensayo y tanto el nivel de riesgo como el grado de incomodidad están específicamente definidos en el protocolo y bajo supervisión constante.

f) La atención sanitaria que se dispensa y las decisiones médicas que se adoptan sobre las personas son responsabilidad de un médico, de un odontólogo debidamente cualificado o de otro profesional sanitario, siempre en orden a sus competencias para ofrecer los cuidados necesarios.

g) Se han facilitado al sujeto de ensayo o, si este no es capaz de dar su consentimiento informado, a su representante legalmente designado, los datos de contacto de una entidad que puede proporcionarle información adicional en caso de necesidad. En el caso de personas con discapacidad, esta información complementaria se ofrecerá según las reglas marcadas por el principio de diseño para todos, de manera que les resulte accesible y comprensible.

h) No se ha ejercido en los sujetos del ensayo influencia indebida alguna, inclusive de carácter económico, para que participen en el ensayo.

i) Se ha contratado el seguro o garantía financiera equivalente prevista en esta norma, o se dispone de la cobertura prevista en la misma para los «ensayos clínicos de bajo nivel de intervención».

Además, los ensayos clínicos deberán realizarse de acuerdo con la Declaración de Helsinki sobre los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos, aprobada por la Asamblea General de la Asociación Médica Mundial y teniendo en cuenta el Convenio de Oviedo⁶ para la protección de los derechos humanos y la dignidad del ser humano con respecto a las aplicaciones de la Biología y la Medicina, así como a cualesquiera otras normas que pudieran resultar de aplicación.

Por todo lo anteriormente comentado cabe señalar, que la regulación y control de los ensayos clínicos con medicamentos en nuestro país y en la Unión Europea es muy exigente, los ensayos clínicos se realizan con máximas garantías y bajo riesgo, y lo ocurrido en Francia, es una excepción.

Según la Agencia Europea del Medicamento y la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, se trata de la primera muerte en más de 12.500 ensayos clínicos de fase I realizados en los últimos 20 años.

En los albores del siglo XXI, podemos afirmar (sin equívocos), que la generación de conocimiento médico de alta calidad implica la investigación clínica, y dentro de ésta, la realización de ensayos clínicos con medicamentos, constituye un elemento básico; correspondiendo a los CEIm la evaluación independiente, con el objetivo de minimizar posibles conflictos de intereses, garantizar a los participantes ser tratados de forma ética (no como medios, valorando la seguridad de los participantes y la utilidad de los resultados), y en definitiva, como describe el RD 1090/2015, consolidar la confianza de la sociedad en la investigación, favoreciendo su progreso.

BIBLIOGRAFÍA

1. Disponible en: <http://www.ms.gba.gov.ar/sitios/ccis/files/2012/08/CODIGO-NUREMBERG.pdf>. Acceso 6-4-16.
2. Disponible en: <http://www.google.es/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=5&ved=0ahUKEwie0tnrsfrLAhXBHpoKHVGvB0oQFgg2MAQ&url=http%3A%2F%2Fwww.unav.es%2Fcdb%2Fammhelsinki2.pdf&usq=AFQjCNGPECrLyubMQrH-WHCQNXXOGJu55g>. Acceso 6-4-16.
3. Disponible en: http://comitedebioetica.cat/wp-content/uploads/2012/09/informe_belmont_1978.pdf. Acceso 6-4-16.
4. Disponible en: https://www.boe.es/diario_boe/txt.php?id=BOE-A-2015-14082. Acceso 6-4-16.
5. Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/act.php?id=BOE-A-1999-23750>. Acceso 6-4-16.
6. Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-1999-20638>. Acceso 6-4-16.

Amelia García Luque

Cte. Médico.

Miguel Puerto Vicente

Tcol. Médico.

Servicio de Farmacología Clínica.

Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla.

CEIm de la Inspección General de Sanidad.