

GUÍAS OPERATIVAS PARA LOS CEI-II

Evaluación de Protocolos de Investigación Biomédica



COORDINADORA

Inés Galende Domínguez

GUÍAS OPERATIVAS PARA LOS CEI-II

Evaluación de Protocolos de Investigación Biomédica

GUÍAS OPERATIVAS PARA LOS CEI-II

Evaluación de Protocolos de Investigación Biomédica

COORDINADORA

Dra. Inés Galende Domínguez

FUNDACIÓN ASTRAZENECA
Madrid, 2007

Reservados todos los derechos. Ni la totalidad ni parte de este libro puede reproducirse o transmitirse por ningún procedimiento electrónico o mecánico, incluyendo fotocopias, grabación magnética o cualquier almacenamiento de información y sistema de recuperación, sin el previo permiso escrito de los autores.

© 2007 con permiso de ERGON
C/ Arboleda, 1. 28220 Majadahonda (Madrid)

ISBN: 978-84-690-8660-5
Depósito Legal: M-44633-2007
Impreso en España

Autores

Francisco José de Abajo Iglesias

Médico especialista en Farmacología Clínica. Jefe de la División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Elena Andradas Aragonés

Médico especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública. Directora del Área Investigación y Estudios Sanitarios. Agencia Laín Entralgo.

Ángel Asúnsolo del Barco

Médico especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública. Profesor Titular de la Universidad de Alcalá de Henares (UAH).

Mireia Cantero Caballero

Médico especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública. Técnico de Salud del Área 8 - Servicio Madrileño de Salud. Vocal del CEIC-Fundación Hospital de Alcorcón.

Joaquín Carballido Rodríguez

Médico especialista en Urología. Jefe de Servicio de Urología del Hospital Puerta de Hierro. Profesor Titular de la Universidad Autónoma de Madrid (UAM).

Ricardo Díaz Abad

Médico especialista en Medicina Intensiva. HU Severo Ochoa de Leganés. Presidente del CEIC del área 9 y Vocal del CEIC Regional de la Comunidad de Madrid.

Inés Galende Domínguez

Médico especialista en Farmacología Clínica. Jefe de Servicio del Área de Investigación. Agencia Laín Entralgo.

Javier García del Pozo

Jefe de Sección de la División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Gregorio Garrido Cantarero

Médico especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública. Jefe de Sección de la Organización Nacional de Trasplantes (ONT).

Joaquín González Revaldería

Químico especialista en Análisis Clínicos y Bioquímica Clínica. Coordinador de Calidad del Hospital Universitario de Getafe.

Rafael Matesanz Acedos

Médico especialista en Nefrología. Director de la Organización Nacional de Trasplantes.

Elena Miravalles González

Médico especialista en Análisis Clínicos y Bioquímica Clínica. Jefa del Servicio de Bioquímica del Hospital Universitario de Getafe. Presidenta del CEIC del área 10 HU de Getafe.

Luis Puente Maestu

Médico especialista en Medicina Interna. Jefe de Sección de Pruebas Funcionales y Broncoscopias. Hospital General Universitario Gregorio Marañón.

José María Zubeldia Ortuño

Médico especialista en Alergología. Adjunto del Servicio de Alergia del HGU Gregorio Marañón. Vicepresidente del CEIC el área 1 HGU Gregorio Marañón.

Autores de las Listas Guía:

Julia Asensio

CEIC Hospital Infantil del Niño Jesús.

Fernando Díaz

CEIC-Área 1 Hospital General Universitario Gregorio Marañón.

Inés Galende

Coordinadora.

M.^a Paz Iglesias

CEIC-Área 9 Hospital Severo Ochoa de Leganés.

Jesús Íñigo

CEIC Regional de la Comunidad de Madrid.

Rosario Madero

CEIC-Área 5 Hospital Universitario La Paz.

Alberto Marcos

CEIC-Área 7 Hospital Clínico San Carlos.

Dolores Ochoa

CEIC-Área 2 Hospital Universitario de la Princesa.

Itziar de Pablo

CEIC-Área 4 Hospital Ramón y Cajal.

Alfredo Pérez

CEIC-Área 8 Hospital General de Móstoles.

Agradecimientos:

Se agradecen los comentarios y sugerencias aportadas por el Dr. Francisco de Abajo en la lista guía de Estudios Post-Autorización y otros Estudios Epidemiológicos; y de la Dra. Elena Miravalles en la de Estudios con Muestras Biológicas.

| | |
|--------------------|---|
| Presentación | 9 |
|--------------------|---|

Sección I Guías Operativas para los CEI

| | |
|--|----|
| 1. Consideraciones estadísticas | 13 |
| 2. Listas guía para la evaluación de protocolos de investigación clínica..... | 29 |
| 3. Gestión de la documentación e información en un CEIC | 43 |

Sección II Guías para la evaluación de ensayos clínicos en

| | |
|---|-----|
| 4. Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica y Asma Bronquial | 73 |
| 5. Urología | 101 |
| 6. Medicina Intensiva..... | 117 |

Sección III Criterios para la valoración de otros proyectos de investigación

| | |
|---|-----|
| 7. Estudios con muestras biológicas..... | 129 |
| 8. Estudios de terapia celular..... | 141 |
| 9. Estudios post-autorización de tipo observacional | 157 |
| 10. Evaluación de tecnologías sanitarias..... | 175 |

Sección IV Listas guía para la evaluación de protocolos de

| | |
|---|-----|
| 1. Ensayos clínicos..... | 187 |
| 2. Estudios post-autorización y otros estudios epidemiológicos..... | 197 |
| 3. Estudios con muestras biológicas..... | 205 |
| 4. Estudios de precisión diagnóstica y pronóstica..... | 211 |

Sección V Anexos

| | |
|---|-----|
| 1. Real Decreto 223/2004 , por el que se establecen los requisitos para la realización de ensayos clínicos con medicamentos..... | 219 |
| 2. Orden SCO/256/2007 , de 5 de febrero, por la que se establecen los principios y las directrices detalladas de buena práctica clínica y los requisitos para autorizar la fabricación o importación de medicamentos en investigación de uso humano..... | 249 |
| 3. Ley 14/2007 , de 4 de julio, de Investigación Biomédica..... | 261 |
| 4. Ley Orgánica 15/1999 , de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal..... | 307 |

Presentación

Inés Galende Domínguez

Coordinadora de la Guías Operativas para los CEI-II

La recientemente promulgada Ley de Investigación Biomédica va a suponer algunos cambios en el actual funcionamiento de los comités que realizan la evaluación de proyectos de investigación en los que participan seres humanos.

En España, desde la entrada en vigor del Real Decreto 922/1978, estos comités –entonces denominados Comités de Ensayos Clínicos (CEC)– han estado vinculados a la investigación de medicamentos. La Ley 25/1990, del Medicamento, primero, y la Ley 29/2006, de Garantías y Uso Racional de Medicamentos y Productos Sanitarios, después, –con sus respectivos reglamentos– mantienen a los que denominan Comités Éticos de Investigación Clínica (CEIC) en el citado ámbito.

Los CEIC, por tanto, tienen la obligación legal de evaluar y emitir un dictamen sobre los protocolos de ensayos clínicos con medicamentos principalmente, aunque pueden evaluar –y de hecho así lo hacen– otros proyectos de investigación en seres humanos (no sólo relacionados con medicamentos).

Aunque nadie duda que la investigación en seres humanos, sea de medicamentos o no, tiene que realizarse respetando una serie de normas y principios éticos básicos, reconocidos y aceptados internacionalmente –por ejemplo, la Declaración de Helsinki-Edimburgo 2000 y el Informe Belmont– sin embargo, en España, y en la Unión Europea, los Comités Éticos en In-

vestigación Clínica se siguen vinculando a los ensayos clínicos con medicamentos.

Era necesario, por tanto, que se reconociera que otros proyectos de investigación que se pretendan realizar en seres humanos fueran también evaluados por un grupo de personas independientes e imparciales respecto a los promotores e investigadores de los proyectos de investigación biomédica, y con una composición interdisciplinar. Estas son las condiciones mínimas que establece la Ley de Investigación Biomédica para los que denomina Comités de Ética en Investigación (CEI).

Aunque serán las Comunidades Autónomas (excepto para los organismos dependientes de la Administración General del Estado) las que establezcan los criterios adicionales que deben reunir los CEI para poder ser acreditados, algunas cosas ya han cambiado.

En primer lugar, la posibilidad de que organismos públicos o privados (Universidades y otros Centros de Investigación) que realicen investigación biomédica –básica o clínica–, cuenten con un CEI. Es decir, no es necesario que sean centros sanitarios.

Además, será obligado el informe previo, preceptivo y favorable de un CEI para todo proyecto de investigación que implique intervenciones en seres humanos o la utilización de muestras biológicas de origen humano. En este apartado se incluyen, en

un sentido amplio, todos los proyectos de investigación en los que se modifiquen las condiciones habituales de la práctica clínica, la investigación con células embrionarias y tejidos fetales –incluida la investigación «básica»–, y los estudios a partir de muestras biológicas humanas, incluidos los cribados genéticos.

Una mención aparte merecen los ensayos clínicos, que al tener legislación propia, quedan fuera del ámbito de la Ley de Investigación Biomédica. No así los CEIC, ya que en la disposición transitoria tercera se establece: «*Los Comités Éticos de Investigación Clínica dejarán de existir a partir del momento en que se constituyan los Comités de Ética en Investigación.*»

Las **Guías Operativas para los CEI-II: Evaluación de protocolos de investigación biomédica**, pretenden ser una ayuda para los nuevos miembros de estos nuevos Comités de Ética en Investigación. Al igual que en las *Guías Operativas para los CEIC: Evaluación de Ensayos Clínicos*– el libro está estructurado en cinco secciones:

La sección I incluye 3 capítulos: el primero sobre las consideraciones estadísticas que se deben tener en cuenta en todo proyecto de investigación; el segundo se refiere a las listas guía como ayuda en el proceso de evaluación y redacción de los informes de evaluación; y el tercero propone una serie de métodos y recomendaciones para la gestión de la documentación e información de un CEIC.

En la sección II se presentan, desde diferentes puntos de vista, la evaluación de los ensayos clínicos en: EPOC y Asma Bronquial, como patologías de alta prevalencia; patología urológica; y unidades de Medicina Intensiva. Esta sección complementa la evaluación de ensayos clínicos en materias que no fueron incluidas en las primeras Guías Operativas.

La sección III, es la que incluye temas más novedosos para los CEIC. Aunque algunos

comités ya están evaluando proyectos de investigación con terapia celular y estudios post-autorización de carácter observacional (con medicamentos), los estudios con muestras biológicas y la evaluación de tecnologías sanitarias apenas forman parte de su actividad, pero es esperable que sean mucho más frecuentes en el día a día de los futuros CEI.

La sección IV, en estas Guías, está formada por unas propuestas de listas guía para la evaluación de los diferentes tipos de estudios a los que se refieren los capítulos anteriores. Se ha pretendido que sirvan de ayuda para los que empiezan, por lo que pueden ser consideradas como demasiado extensas y poco operativas para las personas ya habituadas o con experiencia en la evaluación de estos proyectos de investigación. Para estos casos, se pueden simplemente considerar los epígrafes, sin necesidad de rellenar todos los sub-apartados. A partir de estas propuestas cada CEI podrá elaborar su propia lista guía adaptada a sus necesidades.

Finalmente, la sección V contiene como anexos la legislación aplicable a los diferentes tipos de estudios, incluida la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal y la nueva Ley de Investigación Biomédica.

Quiero expresar mi agradecimiento a los autores de los capítulos y de las listas guía por su excelente trabajo, y a la Fundación AstraZeneca en las personas que la representan, sin olvidar al Dr. Manuel Martín, que han compartido este proyecto desde sus inicios, y sin cuyo patrocinio este libro no hubiera sido posible.

Espero que las Guías Operativas para CEI-II sean de utilidad para todos los que han aceptado voluntariamente formar parte de un CEIC/CEI, y así contribuir a que la investigación biomédica, pero sobretudo la investigación clínica, sea cada vez de mayor calidad, basada en el respeto a las personas y orientada al beneficio de los pacientes.

SECCIÓN I

Guías operativas para los CEI

Consideraciones estadísticas 1

Ángel Asúnsolo del Barco

*Médico especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública.
Profesor Titular de la Universidad de Alcalá de Henares*

***En ocasiones, el hombre tropieza con la verdad pero,
casi siempre, evita caerse y sigue adelante.
W. Churchill***

1. Introducción
 2. Principios metodológicos
 - 2.1. Como evaluar el papel del azar.
 - 2.2. De la inferencia a la decisión.
 3. Revisión de protocolos
 - 3.1. Hipótesis inicial.
 - 3.2. El cálculo del tamaño muestral.
 - 3.3. Población en estudio.
 - 3.4. Muestra.
 - 3.5. Las variables del estudio.
 - 3.6. Estructura del análisis de datos.
 - 3.7. Análisis estadístico propuesto.
 4. Bibliografía
- Anexo. Lista guía de consideraciones estadísticas

1. Introducción

¿Qué hacer ante el análisis estadístico?, ¿cómo valorar si un análisis propuesto es adecuado?, ¿qué implicaciones éticas puede tener?. Estas y otras preguntas semejantes pasan por nuestra mente cuando nos llega la propuesta de un estudio y tenemos que abordar la valoración de este temible apartado «Análisis estadístico». No es infrecuente que, de manera más o

menos consciente, rehusemos el compromiso de la evaluación y asumamos que el análisis será el correcto (ellos sabrán más) o bien, que no tendrá muchas implicaciones éticas en el estudio. Total, eso lo hacen con los ordenadores. Además, todo análisis estadístico debe recaer en personal adecuadamente cualificado y con experiencia. La intención de las siguientes páginas es intentar llamar la atención sobre algunos problemas frecuentes. Evitar los

errores no requiere conocer el fundamento matemático. Este artículo no es una guía de uso de un método o procedimiento estadístico concreto. Es una guía de principios a tener en cuenta¹.

Ya que los procedimientos de diseño y análisis actuales están basados en estadística frecuentista, las siguientes páginas se centrarán en ellas. Otras aproximaciones como el uso de métodos bayesianos pueden ser apropiadas siempre que las razones de su uso estén claras y se justifiquen.

2. Principios metodológicos

2.1. Como evaluar el papel del azar.

Trabajo de la estadística.

Se dice habitualmente que la ciencia avanza planeando hipótesis y haciendo observaciones o experimentos que permitan decidir si son ciertas o falsas. Pero Popper en la línea de Hume, hizo notar que muy raramente los experimentos nos permiten confirmar que una hipótesis es cierta. Los resultados esencialmente nos permiten dos cosas²:

1. Si son incompatibles con nuestra hipótesis, nos llevan a concluir que es falsa
2. Si son compatibles, nos llevan a concluir que puede ser cierta (pero no nos aseguran que lo sean).

Partiendo del ejemplo más simple, nos planteamos si una exposición (un tratamiento, una técnica quirúrgica, un progra-

ma de educación sanitaria, ...) tiene un efecto beneficioso, es decir, es mejor que no hacer nada.

El contraste de hipótesis requiere que definamos la hipótesis nula (H_0) y la hipótesis alternativa (H_a). La H_0 asume que no existe relación entre la exposición estudiada y la enfermedad, y por tanto, que ambos tratamientos, intervenciones, técnicas o de lo que se trate, tienen un efecto similar. La H_a asume que si existe dicha asociación. Es decir, que no obtengo el mismo resultado con una intervención que con otra.

$$H_0 \equiv A = B$$

$$H_a \equiv A \neq B$$

El contraste de hipótesis implica realizar un test de significación estadística para cuantificar el grado en que la variabilidad de la muestra justifica los resultados de un estudio en particular.

Las técnicas que permiten evaluar el grado de compatibilidad de los datos muestrales con una hipótesis predeterminada se conoce genéricamente con el nombre de test (pruebas o contrastes) de hipótesis. Es decir, un test de significación no es más que un procedimiento estadístico mediante el cual se determina el grado en el que los datos obtenidos son compatibles con una hipótesis específica bajo estudio.

El resultado del proceso de evaluación se llama nivel de significación estadística (va-

lor p) de los datos con relación a la hipótesis. Mediante los tests estadísticos, aplicando teorías de probabilidad, decidimos cuál es la probabilidad de que diferencias tan grandes como las observadas sean debidas al azar si la eficacia de ambos (o más) «tratamientos» es la misma.

En general, en estadística se dice que unos valores o resultados tienen significación o son significativos cuando son poco probables y, por tanto, seguramente no son debidos al azar, sino a factores específicos.

El valor de p que consideramos estadísticamente significativo es arbitrario o mejor dicho, convencional. En la investigación médica, se suele aceptar, por convenio, un valor de 0,05. Una $p \leq 0,05$ indica que la probabilidad de encontrar una asociación tan grande o mayor que la observada en nuestro estudio y debida exclusivamente al azar (aceptamos la hipótesis nula) es como máximo de un 5%. Por lo que resulta lógico pensar que difícilmente el azar será el responsable de dicha asociación.

Pero no hay que olvidar que ningún valor de p , por pequeño que sea, excluye completamente al azar como posible responsable de la asociación; de igual manera, ningún valor de p por grande que sea, permite afirmar que el azar es el único responsable de la asociación; tan sólo, que el azar no ha podido ser excluido como una causa probable de la misma. No proporcionan absolutamente ninguna información sobre la posibilidad de que otros tipos de sesgos o

factores de confusión sean responsables de las asociaciones observadas.

El valor de p es función de dos factores: la magnitud de la diferencia entre los grupos estudiados o fuerza de la asociación, y el tamaño de la muestra. Consecuentemente es posible que diferencias muy pequeñas puedan resultar significativas si la muestra es suficientemente grande y, a la inversa, que diferencias muy grandes no resulten significativas si la muestra es pequeña.

2.2. De la inferencia a la decisión. Cómo podemos equivocarnos

Lo dicho hasta ahora, en términos generales, es que planteamos unas hipótesis, obtenemos unos resultados, realizamos unos test estadístico y calculamos una probabilidad. ¿Para qué? Para tomar una decisión: rechazar o no rechazar la hipótesis nula. Esa es la cuestión.

La hipótesis estadística pueden ser ciertas o no. Las hipótesis estadísticas se contrastan con la información extraída de las muestras y, tanto si se aceptan como si se rechazan, se puede cometer un error. Básicamente, hay solo dos formas: decir que son diferentes cuando son iguales, o decir que son iguales cuando son diferentes.

El error de tipo I (siendo α la probabilidad de cometerlo) se produce cuando el investigador rechaza la H_0 siendo ésta verdadera en la población. Es decir, concluimos

que nuestras intervenciones tienen efecto distinto (una mejor que otra) cuando no es así. Es equivalente a encontrar un resultado falso positivo, ya que el investigador concluye que hay una diferencia cuando en realidad no existe. Generalmente se acepta un riesgo de 0,05.

$$\alpha = \text{probabilidad (rechazar } H_0 | H_0 \text{ cierta)}$$

El error de tipo II (siendo β la probabilidad de cometerlo) se produce en la situación contraria, cuando el investigador no rechaza la hipótesis nula y ésta es falsa en la población. Es decir, que a pesar de que nuestras intervenciones tienen un efecto distinto concluimos que no es así. Es equivalente a un resultado falso negativo, ya que el investigador concluye que no ha encontrado diferencias cuando en realidad existen. Generalmente se acepta un riesgo beta entre 0,05 y 0,20. El suceso complementario de beta ($1 - \beta$) se le llama potencia estadística, que representa la probabilidad de observar en la muestra una determinada diferencia o efecto, si existe en la población.

$$\beta = \text{probabilidad (aceptar } H_0 | H_0 \text{ falsa)}$$

$$\text{Potencia} = 1 - \beta = \text{probabilidad (rechazar } H_0 | H_0 \text{ falsa)}$$

La situación se puede esquematizar:

| | H_0 cierta | H_0 falsa H_a cierta |
|--------------------|---------------------------|-----------------------------|
| H_0 rechazada | Error tipo I (α) | Decisión correcta (*) |
| H_0 No rechazada | Decisión correcta (*) | Error tipo II (β) |

(*) Decisión correcta que se busca

Como se puede observar el avance científico es conservador, solemos proponer niveles de exigencia mayor para evitar cometer un error tipo I que para evitar cometer un error tipo II.

En la revisión del apartado de estadística de los protocolos, nuestro objetivo será valorar que el diseño y análisis propuestos no cometerá estos errores.

3. Revisión de los protocolos

3.1. Hipótesis inicial. Objetivo del estudio

Dentro de la multitud de objetivos encontrados en los protocolos de investigación, hay dos situaciones muy diferentes que aparecen con frecuencia. Por un lado, están los estudios que quieren demostrar superioridad o inferioridad (es lo mismo) Por ejemplo, que un tratamiento es mejor que ninguno o que placebo. Y por otro, los que quieren demostrar no inferioridad. Por ejemplo, los ensayos clínicos que comparan un nuevo tratamiento con un grupo control activo. Es decir, con un tratamiento ya conocido.

Siguiendo el la terminología empleada anteriormente. Al primer tipo se les ha llamado contrastes de hipótesis bilaterales. Ya que albergas la posibilidad de que tanto una como otra intervención tenga una efectividad superior. En estos casos, el error tipo I lo podríamos cometer en dos situaciones, bien concluyendo que un tratamiento A

es mejor que otro B, bien concluyendo lo contrario (que B es mejor que A), si ambos tuvieran una efectividad igual. Por tanto, ese 5% de probabilidad de cometer el error tipo I (α) tienen que repartirlo «a mitades» en ambos sentidos.

$$\begin{aligned}H_0 &\equiv A = B \\H_a &\equiv A \neq B \\Z_{\alpha/2} &= 1,96\end{aligned}$$

En el segundo caso, se les ha llamado contraste de hipótesis unilaterales. En estos casos tu hipótesis alternativa es una sola. En estos casos, el error tipo I lo podríamos cometer únicamente concluyendo que el tratamiento A es mejor que otro B, si esto no fuera así. Por tanto, ese 5% de probabilidad de cometer el error tipo I (α) tienen es en un único sentido.

$$\begin{aligned}H_0 &\equiv A \leq B \\H_a &\equiv A > B \\Z_{\alpha} &= 1,645\end{aligned}$$

Los ensayos clínicos con controles activos, se han llamado también ensayo de equivalencia terapéutica o de no inferioridad. Términos hoy utilizados con frecuencia. Hay dos motivos fundamentales para plantear este tipo de estudio. El primero, demostrar que un nuevo tratamiento (**E**, experimental) es efectivo frente a no tratar o frente a placebo, pero no poder hacerlo. En el contexto de enfermedades graves, que conlleven un fuerte riesgo vital o consecuencias no reparables, si existe un tratamiento efectivo (**C**, control activo), no es justifica-

ble realizar un ensayo clínico aleatorizado comparando **E** con placebo o con ningún tratamiento. Consecuentemente, para conseguir demostrar la efectividad de **E** hay que realizar inevitablemente una comparación con **C**. Es deseable conseguir demostrar que **E** es equivalente a **C** y, ya que se sabe que **C** es efectivo, demostrar en consecuencia que **E** es efectivo.

El segundo motivo es demostrar que **E** es equivalente a **C** pero es más útil por otros motivos. Por ejemplo, **C** podría ser una mastectomía para el cáncer mama y **E** radiación; o **C** doce meses de quimioterapia adyuvante tras cirugía de cáncer de colon y **E** seis meses de quimioterapia. El planteamos demostrar que **E** es equivalente a **C** suele ocurrir cuando **E** es menos tóxico, debilita menos, tiene una vía de administración menos agresiva o una pauta más sencilla.

La equivalencia terapéutica no debe ser confundida con los ensayos de bioequivalencia. El objetivo de un ensayo de bioequivalencia es comparar las concentraciones en suero de moléculas específicas y su funcionamiento en dos tratamientos. Los tratamientos suelen representar diferentes rutas o programas de administración de un medicamento. Los estudios suelen ser conducidos en pequeños periodos de tiempo como dos encuestas transversales ya que el objetivo final permite usar estos diseños para eliminar la variabilidad individual, lo que se asocia a un número menor de individuos necesarios.

A diferencia de ellos los estudios con controles activos son problemáticos por dos problemas principalmente.

El primero es que nunca podemos establecer la equivalencia terapéutica entre **E** y **C**. En los test de hipótesis estadística, con frecuencia expresamos como hipótesis nula que **E** es equivalente a **C**. Es una falacia creer que si rechazamos la hipótesis alternativa, y por tanto aceptamos la nula, hemos demostrado su verdad.

El segundo gran problema es que si queremos realizar un estudio de equivalencia terapéutica **C** debe tener una efectividad conocida. Esto quiere decir que lo que llamamos efectivo debe ser una medida de beneficio en el paciente. Esto falla con excesiva frecuencia. Por ejemplo, en casos de cáncer se han llamado tratamientos efectivos porque se ha observado una reducción en el tamaño tumoral, pero no hay datos de supervivencia, remisiones o beneficio del paciente. Algo realmente necesario en particular, dados los efectos tóxicos de los tratamientos. Además, en general, nosotros hemos llegado la conclusión de que **C** es efectivo en estudio de comparación frente a placebo. En un estudio de equivalencia deberíamos asegurar que se trata de los mismos pacientes, ya que de otro modo podría darse el caso de que **C** no fuera efectivo en este nuevo grupo de pacientes. Y por tanto sólo estuviéramos demostrando equivalencia en «inefectividad».

El problema que subyace es que tradicionalmente en los «ensayos de superioridad»

aceptar la hipótesis nula significaba rechazar la terapia experimental. Si el ensayo clínico es inadecuadamente pequeño, tiene poco poder estadístico y resultado pobres (valores de p grandes, intervalos de confianza amplios) de manera consecuente se aceptaba la hipótesis nula y no se adoptaba el nuevo tratamiento. La estructura de decisión era «conservadora»; sin embargo, en controles activos aceptar la hipótesis nula es aceptar la equivalencia terapéutica. Esto nos podría permitir aceptar el tratamiento. De aquí que ensayos con muestras inadecuadas que me limiten el poder estadístico puede hacernos adoptar una decisión errónea sobre E. Por ejemplo, si se tienen muchas pérdidas en el seguimiento, muchas violaciones del protocolo, o se seleccionan pacientes en los que el beneficio del tratamiento C está sólo débilmente demostrado, podría dirigirnos a una situación semejante.

En este tipo de estudio deberíamos tener en mente que el error tipo II es al menos tan importante como el error tipo I. Debido a las estructuras de decisión, sin embargo no es habitual usar $\alpha = 0,1$ y $\beta = 0,05$. Por otro lado tengamos en cuenta que aquí los test son de una cola (contrastes unilaterales)^{3,4}.

El cálculo del tamaño muestral debe ser mayor ya que la consecución de objetivos secundarios (menos debilitamiento) es deseable sólo si se cumplen o demuestra la consecución de objetivos primarios (eficacia).

3.2. El cálculo del tamaño muestral

Lo cierto es que la subjetividad (algo bien diferente a la arbitrariedad o al capricho) es un fenómeno inevitable, especialmente en un marco de incertidumbre como el de la ciencia médica; siempre aparecerá en una u otra medida e independientemente del recurso estadístico que se emplee⁵.

Con frecuencia en el apartado de cálculo de tamaño de la muestra encontramos diversas fórmulas y letras griegas que dan una gran apariencia de ciencia exacta. Dónde no siempre se detiene nuestra atención es sobre las asunciones que se han llevado a cabo para la obtención de ese número.

En general, como ya hemos dicho, se trata de evaluar la hipótesis que afirma que dos porcentajes p_1 (tasa de curación de una intervención, digamos placebo) y p_2 (tasa de curación con otra intervención, digamos nuestro tratamiento) son iguales. La hipótesis alternativa es que son diferentes. Se quiere hallar el número mínimo de muestra que debe tomarse en cada grupo para que la prueba estadística sea capaz de detectar como significativa una diferencia (prefijada) entre ambas. Una fórmula útil es este caso es:

$$n = \frac{[Z_{\alpha} \sqrt{[2p(1-p)]} + Z_{\beta} \sqrt{[p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)]}]^2}{(p_1 - p_2)^2}$$

p = media ponderada de las proporciones p_1 y p_2

Pero, ¿cuál es la diferencia mínima clínicamente significativa?, ¿cuál es el valor de

p_1 y p_2 , especialmente en nuestro caso cuál es p_2 ? ¿Acaso no hacemos nuestro estudio para conocerlo?

La magnitud de la diferencia o asociación tiene una gran influencia sobre el tamaño de la muestra. Si la diferencia es muy amplia, se podrá detectar con más facilidad que si la diferencia es de escasa magnitud. Para calcular el tamaño muestral, debe definirse la mínima magnitud de la diferencia o asociación que se desea detectar y que se considera de relevancia clínica. Esta diferencia debe reflejarse en términos realistas, dentro del rango de valores esperables. Si se fija una diferencia muy amplia, esto conduce a un tamaño de muestra menor pero, si no existe en la población, no se va a detectar.

En otros casos, lo que se pretende es conocer el tamaño mínimo de muestra para estimar adecuadamente un parámetro poblacional con cierta precisión, es decir, sin equivocarnos mucho. Aquí podríamos aplicar diferentes fórmulas según pretendiésemos estimar una variable continua o cualitativa.

$$n_0 = \frac{(1,96)^2 s^2}{e^2}; n = \frac{n_0}{1 + \frac{n_0}{N}}$$

$$n_0 = \frac{(1,96)^2 pq}{e^2}; n = \frac{n_0}{1 + \frac{n_0}{N}}$$

El tamaño mínimo necesario estará en función del error máximo que se considere aceptable, modulado por los recursos dis-

ponibles. Asumiendo que conocemos el tamaño y la varianza poblacional, el problema es contestar a ¿cuál es el valor máximo que puede admitirse para el error?. Y eso tampoco nos lo dan las fórmulas.

Por tanto, la solución comienza por establecer el error admisible y si la estimación es absoluta o relativa. Por ejemplo, si se utiliza una precisión de 1 cm para medir algo, esto puede ser un error grande o pequeño dependiendo si el objeto a medir es una hormiga o una persona. Al calificar la magnitud de un error se piensa en términos relativos. Así, podemos calcular el error relativo de la estimación:

$$e_r = \frac{e}{\bar{x}}$$

Pero en cualquier caso, es el investigador quien decide cual es el error admisible.

Por último, el tamaño muestral seleccionado hay que corregirlo por la previsión de la no respuesta que se va a producir. La corrección es sencilla. Para ello podemos utilizar la fórmula siguiente.

$$n_2 = \frac{n_1}{1 - \beta}$$

β = Proporción de no respuestas

En cualquier estudio existirán personas que no cumplan los criterios de selección, no deseen participar o no nos respondan. De no hacerlo, al final no tendríamos pacientes suficientes para obtener resulta-

dos válidos, y por tanto para el propósito final de nuestro estudio. El problema es adelantarnos y saber cuantos van a ser. Una vez más, resulta una decisión del investigador.

Es natural que se reclamen argumentos para el tamaño muestral propuesto, ya que de él dependen la estimación de los recursos necesarios y, en la valoración del protocolo tenemos que tener en cuenta, tanto que el estudio tiene la capacidad de llegar a resultados útiles como que no va a exponer a una investigación a sujetos innecesarios. No es adecuado relegar nuestra responsabilidad según aparezca un artificio numerológico⁶. Hay que saber que no hay un tamaño de muestra «adecuado» ni un modo científicamente correcto de llegar a él. Esto es básicamente por la subjetividad en los datos iniciales, la elección de qué parámetro es el que se desea estimar y, finalmente, el carácter reductor de los tamaños muestrales inducidos por la necesidad de realizar estimaciones en subgrupos.

En resumidas cuentas, el problema del tamaño de muestra más adecuado no es de naturaleza técnica, susceptible de ser resuelto por vía de cómputos, sino ha de encararse mediante el juicio, la experiencia y la intuición⁷.

Recordar que cualquiera que sea el tamaño tanto los errores de muestreo como la probabilidad de rechazar erróneamente una hipótesis nula pueden ser calculados

con posterioridad. Y un tamaño, por grande que sea no garantiza la representatividad.

3.3. Población de estudio.

Los ensayos clínicos se realizan sobre poblaciones. Podemos distinguir al menos dos: población diana u objetivo, es aquella a la cual se quiere generalizar los resultados de la investigación; y población de estudio, un subconjunto de la población diana definida por los criterios de selección del protocolo. Es la población origen de la muestra.

Por ejemplo: se desea realizar un estudio sobre los alcohólicos de una ciudad X. Estos sujetos forman la población diana. Si para realizarlo se decide acudir al Servicio de Psiquiatría de un hospital y extraer una muestra de los alcohólicos que reciben tratamiento en ese hospital, la población de estudio la forman los alcohólicos que reciben tratamiento hospitalario. Ambas poblaciones son muy diferentes porque hay unos criterios de selección como son: gravedad y nivel socio-económico, que las diferencian.

Los ensayos clínicos deberían tener los criterios de inclusión y exclusión lo suficientemente exigentes para mantener la homogeneidad de los individuos y, por tanto, permitir estimaciones precisas de los efectos de los tratamientos; pero no tan excluyentes como para que la muestra obtenida sea sustancialmente diferente de la población objetivo de nuestro estudio.

Es cierto que ningún ensayo clínico puede representar la totalidad de los futuros usuarios o beneficiarios de la intervención, ya sea por diferencia e influencia de la localización geográfica, momento en el que se realizó el estudio o la práctica médica de un investigador particular. Es cierto que una excesiva heterogeneidad dificultará que encontremos diferencias estadísticamente significativas. Pero una excesiva exigencia disminuiría la generalización de los resultados. La llamada validez externa. Un estudio más detallado deberá tenerse en cuenta en el caso de poblaciones muy pequeñas⁸.

3.4. Muestra

La principal razón para estudiar una muestra, y no a toda la población, es el ahorro de tiempo y dinero, es decir, cuestión de eficiencia. Si se realiza bien, la estimación que se obtiene en los resultados estudiando a unos pocos individuos es similar a la que se obtendría estudiando a toda la población. Otra ventaja en el estudio de una muestra es que las mediciones pueden hacerse con un mayor rigor, al estudiar a un número reducido de personas, lo que aumenta la validez de las mediciones.

Todo estas ventajas se ponen de manifiesto cuando la muestra obtenida es representativa de la población objeto del estudio. La definición de muestra representativa no es equiparable a la de muestra aleatoria. De hecho es un concepto muy poco intuitivo. Una muestra representativa es aquella

que refleja la diversidad de características de la población. Conseguir reflejar las características de toda la población está relacionado tanto con el número de individuos participantes en el estudio como con el método seguido para seleccionar a estos individuos. En el caso de las muestras la técnica es tan importante como el tamaño. Si la selección de una muestra se realiza al azar y además es una muestra grande, probablemente sea representativa, pero no hay ningún método matemático que nos asegure la representatividad de los sujetos seleccionados. Por ejemplo la Unión Europea estudia el modo en que se pueden extrapolar los resultados de otros estudios a su población⁹.

Los métodos de selección de la muestra de estudio se conocen como tipos de muestreo. Existen dos grandes tipos de muestreo: los no probabilísticos y los probabilísticos. Los no probabilísticos (sin criterio, por cuotas, por autoridad o decisión del investigador, etc.) se diferencian de los probabilísticos en que en estos últimos las unidades de muestreo tienen una probabilidad conocida y diferente de cero, de ser incluidas en la muestra. Puede ser igual entre todos (equiprobabilísticos) o no, pero en cualquier caso conocida. Esto nos permitirá calcular el error de muestreo, el grado de precisión de nuestra estimación. La selección de los individuos se realiza al azar, evitando así la posible parcialidad de los investigadores (en este caso al azar le atribuimos las ventajas que hasta ahora le hemos negado) por esto, es posible que una muestra

al azar sea representativa de la población, aunque no estén exentas del error aleatorio. Los muestreos probabilísticos más usados son: simple aleatorio, estratificado, sistemático y por conglomerados.

Si la población diana coincide con la población de estudio y la muestra es extraída al azar, podemos asegurar la validez externa del estudio. Si no coinciden ambas poblaciones y la muestra se ha elegido al azar, las inferencias serán válidas para la población de estudio pero no para la población diana.

3.5. Las variables del estudio. Variable principal de resultado

La variable principal de resultado, es decir, cómo medimos el resultado principal de nuestra intervención, debería ser la variable de mayor relevancia clínica y poder de convicción. En general debería existir una única variable de resultado principal que sea fiable y válida, con experiencia en ensayos anteriores o que las publicaciones recomienden. La variable principal de resultado debería ser la utilizada en la estimación del tamaño muestral.

La relevancia clínica de la variable utilizada para medir el resultado y la validez de los procedimientos de medición deben estar justificados en el protocolo. La decisión de cómo y si hacer transformaciones (logarítmica, cuadrática, etc.) debería especificarse en el protocolo y el motivo debería ser la mejor interpretación clínica.

Cuando se pretenda medir el efecto de la intervención definido por el objetivo primario, en más de una forma, el protocolo debería identificar una de estas medidas como la variable principal en base a su relevancia clínica, importancia, objetividad y otras características.

Con frecuencia aparecen problemas debido a la elección de la misma o transformaciones de la misma. Los más frecuentes son:

El uso de variables sintéticas, resumen o globales. Entendemos por estas las que resultan de un procedimiento, cálculo o algoritmo de otras variables que se han medido en el estudio. Por ejemplo el test de Apgar, el coeficiente intelectual, el riesgo cardiovascular, etc. El uso de estas variables debe estar justificado previamente en estudios que hayan medido su fiabilidad y validez. De otra manera no sería improbable que el resultado de dos productos declarados como equivalentes ocultaran diferencias sustanciales en partes específicas, especialmente relevantes cuando queremos dar una medida global de utilidad de una intervención resumiendo, por ejemplo, efectividad y seguridad. Toda medida resumen implica una pérdida de información. Esta forma de actuar, requiere ajustar el error tipo I. El método por el cual se van a combinar diversas medidas debe estar especificado en el protocolo y la interpretación de los resultados debería darse en términos de relevancia clínica (beneficio).

Variables Intermedias. Entendemos por estas, las variables que utilizamos para predecir un resultado clínico que obtenerlo conllevaría muchas dificultades. Por ejemplo, el descenso de presión arterial como descenso de mortalidad cardiovascular, o la reducción de tamaño tumoral como aumento en la supervivencia de un tipo de cáncer. Con demasiada frecuencia el uso de variables intermedias no está suficientemente demostrado. Podría no ser cierto que predice el resultado clínico de interés, bien por falta de relación, bien porque podría no ser una variable en la que repercutieran el peso de los efectos adversos.

Por último, el uso de múltiples variable principales. No es infrecuente que en las variables de resultado aparezcan un listado de variables principales, todas ellas importantes. El estudio, como hemos dicho anteriormente, debería seleccionar una única como la variable principal de resultado. De no ser así, la probabilidad de encontrar alguna diferencia estadísticamente significativa aumenta lo que nos obligaría (como en el caso de medidas repetidas) a utilizar y especificar en el protocolo, el método de control del error tipo I. Si el objetivo es demostrar el impacto en todas podría no ser necesario ajustar el error tipo I pero debería extremarse el cuidado en el error tipo II¹⁰.

3.6. Estructura del análisis de datos

En esta sección del protocolo se deberían anticipar los problemas que se vayan a

producir en el sentido de cómo afectan a los sujetos y a los datos que van a ser analizados. También debería especificar que procedimientos van a llevarse a cabo para minimizar cualquier irregularidad que se pueda producir en el protocolo (violaciones del protocolo, pérdidas, valores perdidos.) Las decisiones concernientes al análisis de datos deben ir dirigidas a la consecución de dos objetivos: reducir la aparición de sesgo y evitar la inflación del error tipo I.

Existen dos planteamientos no excluyentes del análisis de datos. El análisis por intención de tratar y el análisis por protocolo.

El análisis por intención de tratar implica analizar a todos los sujetos incluidos en la aleatorización. De acuerdo con esto, sería necesario completar el seguimiento de todos los sujetos aleatorizados para las variables de resultado. En la práctica esta idea resulta difícil de cumplir. Por ello, este término se suele usar como sinónimo de «análisis tan completo como sea posible». Este tipo de análisis tiende a preservar la potencias de los test estadísticos y evitar sesgos. Además bajo determinadas circunstancias podría ser una estimación de la efectividad del tratamiento más cercana a la práctica habitual.

Hay algunas circunstancias en las que podríamos excluir cierto número de sujetos del análisis por intención de tratar (incluyendo fallos en el cumplimiento de algún criterio mayor, falta en la toma de alguna dosis o en datos post-aleatorización),

pero en términos generales, cuando ocurren después de la aleatorización pueden tener un impacto importante en las conclusiones sobre los datos, especialmente si se relacionan con un tratamiento concreto.

Medir la variable principal de resultado en el momento del abandono del estudio o posteriormente de acuerdo con el plan incluido en el protocolo se presenta como una solución razonable, para poder realizar al término del estudio un análisis por intención de tratar lo más completo posible. Esto es especialmente importante si la variable principal es una variable de mortalidad o enfermedad grave. La intención de recoger estos datos debería estar incluida en el protocolo.

El análisis por protocolo también llamado de casos válidos, muestra efectiva o sujetos evaluables, define subgrupos tales como, la cumplimentación de cierta pre-especificada mínima exposición al régimen de tratamiento, la presencia de medidas de la variable principal y la ausencia de violaciones del protocolo. El sesgo podría ser grande si la adherencia o permanencia en el estudio está en relación con el tratamiento y el resultado.

Las principales **desviaciones** del protocolo se pueden clasificar en tres tipos:

Pacientes que entran en el estudio y no cumplen los criterios de inclusión. Se identifican si el cuestionario pregunta acerca

de las variables que permiten valorar la aplicabilidad del protocolo.

Pacientes que no cumplen con las tomas de la medicación. Suele suceder en tratamientos a largo plazo, en los que es el propio paciente el que se toma la medicación oral. Se puede prevenir esta falta de cumplimiento explicando detalladamente al paciente el estudio, etiquetando bien cada tratamiento y acompañarlo de una explicación escrita que el paciente pueda entender bien. En ensayos clínicos a largo plazo se debe evaluar cada cuanto tiempo se realizarán visitas de control para comprobar el grado de cumplimiento y reforzar la toma de medicación. Puede ser útil realizar un estudio piloto para comprobar cómo va a ser este cumplimiento.

Pueden seguirse tres estrategias para la mejora del cumplimiento. la primera sería asegurarse de que no entre en el ensayo clínico ningún paciente potencialmente mal cumplidor. La segunda estrategia es conseguir que el porcentaje de mal cumplidores sea similar en los grupos a comparar, lo que se suele conseguir mediante la asignación al azar. La tercera estrategia está relacionada con la organización del estudio: cuanto más largo y más compleja la intervención, peor cumplimiento.

Y finalmente, pacientes que se retiran. En ensayos clínicos con enfermos graves es poco frecuente pero no ocurre así en enfermedades leves o crónicas. La tasa de abandonos en estos casos es mucho ma-

yor, especialmente si el estudio es largo. A veces el abandono está relacionado con la poca eficacia de la droga, o con los efectos secundarios que produce.

Los problemas que hacen a un sujeto excluirlo del análisis por protocolo deberían estar predefinidos tales como: errores en la medicación, uso de medicación prohibida, pobre cumplimiento, pérdidas en el seguimiento, datos perdidos. Siendo en general necesario comparar la frecuencia y momento de aparición de estos problemas entre ambos grupos de tratamiento.

Las técnicas de imputación, modelos matemáticos empleados en la compensación de los valores perdidos y manejo de valores extremos (*outliers*) deberían incluirse en el protocolo. No hay métodos universales que permitan aconsejar como manejar estos datos¹¹.

3.7. Análisis estadístico propuesto

Esta sección, más que una sucesión de nombres extraños sobre pruebas estadísticas, debería incluir la descripción de la intención de usar datos basales para ajustar posteriormente diferencias basales, clarificar si es un test de una o dos colas, modelo estadístico utilizado, especificando las variables que quiere introducir, por qué y el diseño.

El análisis principal debe ser diferenciado de posteriores análisis de la variable principal y otras secundarias. Debería especi-

ficar por tanto, cual es el análisis principal y si se van a hacer análisis intermedios o análisis de subgrupos, justificando su necesidad.

Con frecuencia, especialmente en ensayos de larga duración, se proponen a lo largo del estudio, realizar un análisis intermedio, provisional antes de finalizar el estudio, para valorar si el ensayo clínico continúa o no.

El principal problema que ocurren al analizar los datos repetidamente es que el nivel de significación global tiende a incrementarse, esto es, que la probabilidad de encontrar una asociación positiva sea mayor, cuando los tratamientos son iguales (falso positivo). Este nivel alfa puede, decidir el parar el ensayo clínico en ese paso

Los ajustes de error tipo I, como en el caso de múltiples variables, múltiples comparaciones, medidas repetidas, deben especificarse en el protocolo.

Otra situación frecuente es el análisis de subgrupos e interacciones. La variable principal se relaciona con frecuencia con otras variables distintas de la de tratamiento. Así, el efecto de un tratamiento puede variar en un subgrupo o covariable, por ejemplo, decrecer con la edad o ser mayor en una categoría diagnóstica determinada. Debería existir la discusión previa de cuales son los factores que se espera influyan en la variable principal y cómo lo tendremos en cuenta para compensar

cualquier falta de balance o equilibrio entre los grupos¹². Pero se debería extremar el cuidado con ajustar por variables post-aleatorización porque podrían estar influenciadas por el tratamiento previo.

4. Bibliografía

1. ICH Harmonised Tripartite Guideline statistical principles for clinical trials E-9, 1998.
2. Luis Prieto Valiente e Inmaculada Herranz Tejedor. ¿Qué significa «estadísticamente significativo»? La falacia del criterio del 5% en la investigación científica. Editorial Díaz de Santos, Madrid 2005.
3. Nancy L. Geller. Advances in clinical trials biostatistics. Marcel Dekker Inc. New York, 2004.
4. EMEA 2000. Points to consider on switching between superiority and non-inferiority. CPMP/EWP/483/99.
5. Luis Carlos Silva Ayçaguer, Alina Benavides Rodríguez. Apuntes sobre subjetividad y estadística en la investigación en salud. Rev Cubana Salud Pública 2003; 29(2): 170-73.
6. Carlos Silva Ayçaguer. Cultura estadística e investigación científica en el campo de la salud. Una mirada crítica. Editorial Díaz de Santos. Madrid 1997.
7. Rothman KJ, Greenland S. Modern Epidemiology. Second Edition. Philadelphia, 1998
8. EMEA 2006. Guideline on clinical trial in small populations. CHMP/EWP/83561/2005.
9. EMEA 2007. Concept paper on the development of a CHMP guideline on extrapolation results in clinical studies to the EU-population. CHMP/EWP/7799/2007.
10. EMEA 2002. Points to consider on multiplicity issues in clinical trials. CPMP/EWP/908/99.
11. EMEA 2003. Points to consider on adjustment for baseline covariates. CPMP/EWP/2863/99.
12. EMEA 2001. Points to consider on missing data. CPMP/EWP/1776/99.

Anexo. Lista guía de consideraciones estadísticas

| | SÍ | NO |
|---|--------------------------|--------------------------|
| Análisis estadístico | | |
| Detalla las variables que van a ser usadas para asegurar la comparabilidad de los grupos de intervención. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Detalla la forma en que serán comparadas (medias, medianas, proporciones). | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Detalla el plan de análisis estadístico, diferenciando el análisis principal de análisis secundarios. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Informa las medidas de resultado que desean obtener. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Justifica el método de análisis (las asunciones del método, la estructura de los datos –parados, no parados– etc.). | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Detalla el plan de manejo de valores perdidos, no cumplidores o retiradas. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Informa de los análisis de subgrupos que se desean realizar. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Informa de la intención de realizar un análisis por intención de tratar. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Justifica la realización de análisis intermedios y los criterios para la finalización precoz del ensayo clínico. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Detalla de la utilización de métodos de análisis no estadísticos que pueden ser usados (cualitativos). | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Informa de la persona que llevará a cabo el análisis estadístico. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Muestra | | |
| Define el método que llevarán a cabo para la obtención de la muestra. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| La muestra obtenida será presumiblemente representativa de la población objetivo del estudio. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| La estimación del tamaño muestral se ha realizado a partir de la variable principal de resultado. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| La utilización de la variable principal está suficientemente justificada. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Las estimaciones usadas para el cálculo (por ejemplo, diferencia mínima clínicamente relevante, error admitido) se justifican. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| El tamaño obtenido permite el análisis de subgrupos. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Realiza una estimación del periodo de reclutamiento (por ejemplo número de pacientes elegibles y reclutados por año) que, en consonancia con la práctica, justifique el tamaño propuesto. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Listas guía para la evaluación de protocolos de investigación clínica **2**

Inés Galende Domínguez

*Médica especialista en Farmacología Clínica. Magíster en Bioética.
Jefa de Servicio del Área de Investigación Agencia Laín Entralgo.
Consejería de Sanidad. CM.*

1. Introducción
2. Características básicas de las listas guía
 - 2.1. Estructura y contenido
 - 2.2. Escala de valoración
 - 2.3. Otras características
3. Características particulares de las listas guía
 - 3.1. Ensayos clínicos
 - 3.2. Estudios observacionales
 - 3.3. Muestras biológicas
 - 3.4. Estudios de precisión diagnóstica y pronóstica
4. Valoración de los aspectos locales del proyecto
 - 4.1. Hoja de información para los posibles participantes
 - 4.2. Idoneidad del equipo investigador
 - 4.3. Idoneidad de las instalaciones
5. Algunas recomendaciones
6. Bibliografía

1. Introducción

La evaluación de la calidad de un proyecto de investigación es el primer paso para intentar garantizar que ese proyecto es adecuado. Cuando además la realización del proyecto incluye a seres humanos, a sus datos de salud-enfermedad, o algún tipo de muestra biológica, es necesario valorar no sólo su justificación y adecuado diseño, sino otros aspectos metodológicos, éticos y legales.

Las listas guías de comprobación (*check list*), más o menos detalladas^{1, 2} se han utilizado para evaluar de forma rápida y sistemática la calidad de los ensayos clínicos, tanto por expertos que colaboran con las revistas en el proceso de revisión por pares (*peer review*)³ como por los expertos de las agencias reguladoras⁴. En ambos casos la decisión final, de su publicación o la autorización del ensayo, dependerá del resultado de la evaluación.

Las agencias públicas de financiación y, cada vez con mayor frecuencia, las organizaciones o entidades privadas que financian investigación clínica, piden a sus expertos y revisores que complimenten unos cuestionarios o listas guías cuando evalúan los proyectos que concurren a las convocatorias⁵.

Los miembros de los Comités de Ética en Investigación Clínica (CEIC), también frecuentemente, utilizan las listas guía para realizar su trabajo de evaluación⁶ sobre todo de los proyectos tipo ensayo clínico con medicamentos y, en menor medida, de otro tipo de estudios. Los modelos, generalmente, son adaptaciones de listas guías publicadas en las revistas⁷ o de listas guía utilizadas por otros comités⁸.

En este capítulo, específicamente dirigido a los miembros de los CEIC, pero que podría adaptarse a otras actividades de evaluación, se intentarán definir las características generales que deben cumplir las listas guía para la evaluación de los proyectos de investigación clínica que habitualmente son revisados por los CEIC, y se propondrán los contenidos mínimos, en función del tipo de proyecto de investigación a evaluar.

2. Características básicas de las listas guía

Para que una lista guía sea útil debe cumplir una serie de características entre las que se encuentra, en primer lugar, su fácil comprensión por todos los que la vayan a

utilizar y un formato atractivo, que permita una rápida cumplimentación por el evaluador. Por ello, son importantes: una correcta estructuración, definir bien sus contenidos y proponer una escala de valoración.

2.1. Estructura y contenido

La estructura de una lista guía debe permitir intuir los apartados fundamentales de la misma, así como a qué se refiere exactamente cada apartado (los conceptos que se manejan para valorar cada apartado, y lo que se considera correcto o incorrecto en cada uno de ellos).

En general y para el sistema más habitual de trabajo de los CEIC, en parte como consecuencia de las obligaciones legales, todas las listas guía utilizadas para evaluar proyectos de investigación deberían tener los siguientes apartados:

2.1.1. Datos administrativos

En él se consignaran las referencias necesarias para identificar de forma inequívoca cada proyecto (título, promotor, investigadores, centro-s, etc.), las fechas en las que se va recibiendo la documentación y se emiten informes, lo cual permitirá comprobar el cumplimiento de los plazos legalmente establecidos (fechas de entrada en la secretaría del CEIC, de evaluación, de emisión de informe de aclaraciones y de dictamen, modificaciones o enmiendas, por ejemplo). También es de gran importancia que se reserve un espacio para que se pueda identificar al eva-

luador y la fecha de la evaluación (ya que la aportación posterior de documentación puede modificar la valoración inicial).

2.1.2. Datos técnicos: aspectos metodológicos

En primer lugar debe comprobarse la justificación del estudio en función del objetivo, pregunta que se quiere contestar, y la importancia o relevancia de la respuesta esperada. El diseño más apropiado dependerá de ello y, a su vez, condicionará otros aspectos como la selección de los participantes y la elección del grupo de comparación.

En este apartado es donde realmente se evalúa la corrección del diseño propuesto y su idoneidad para responder a la pregunta planteada. En el caso de los estudios de diseño experimental, son muy importantes la asignación aleatoria, y la posibilidad de enmascaramiento de las distintas intervenciones (ambos relacionados con la validez interna), pero también la selección de los sujetos (para permitir la generalización de los resultados –validez externa–) y la elección de la variable adecuada (sensible, específica y objetiva) que permita valorar la respuesta clínicamente relevante. Los aspectos estadísticos, tanto la predeterminación del tamaño de la muestra, como el análisis previsto en función del tipo de variables de medida, también deben estar descritos y justificados en el protocolo.

En otros tipos de diseño, será importante considerar otros aspectos técnicos como

aquellos que pretendan controlar los posibles factores de confusión en el caso de estudios observacionales, o los que aseguren una correcta obtención-extracción, manejo y almacenamiento de las muestras biológicas.

2.1.3. Aspectos legales

Aunque la calidad de un estudio, en sentido estricto, no depende del cumplimiento de la legislación vigente, este es obligado. En algunos aspectos, la norma obliga a cumplir unos determinados trámites administrativos, pero en otros la norma exige una serie de requisitos que sí se relacionan con la corrección (metodológica), y también con la bondad (ética) del estudio. Un ejemplo es la exigencia legal de cumplir con las normas de buena práctica clínica (BPC)^{9, 10}.

Se debe comprobar, no sólo que cumple la legislación vigente aplicable a cada diseño –ensayo clínico o estudio observacional prospectivo con medicamentos– o tipo de elemento estudiado (muestra biológica, por ejemplo), sino también que la documentación aportada incluye todos los elementos necesarios (compromiso del investigador, póliza de seguro) e incluso la memoria económica.

Otras normas de carácter general, no específicas para la investigación, como la Ley 15/1999, Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal y la Ley 41/2002, de Autonomía del paciente, deben ser respetadas en lo que son aplicables.

2.1.4. Aspectos éticos

La evaluación ética de los protocolos de investigación¹¹ quizás, es la menos sistematizada por los miembros de los CEIC. Esto no quiere decir que no se valore, sino que no suele hacerse siguiendo un método, al menos en algunos CEIC. Se han propuesto algoritmos de decisión¹² o bien la incorporación de los aspectos éticos como un apartado específico en las listas de comprobación (véase anexos). En todo caso, es muy importante que se compruebe que la investigación propuesta respeta los principios o normas éticas básicas, siguiendo las recomendaciones internacionalmente aceptadas (Declaración de Helsinki, en la última revisión aprobada por la Asamblea Médica Mundial –actualmente Edimburgo 2000, y Convenio de Oviedo, por ejemplo).

En las ocasiones en las que se planteen conflictos entre los principios éticos básicos, será preciso analizar la jerarquía de los principios en conflicto y valorar las consecuencias que las distintas opciones pueden tener para cada grupo de sujetos y para la sociedad. Teniendo en cuenta que este apartado es difícil de sistematizar es conveniente que se reserve un espacio para observaciones y comentarios.

En la evaluación de los aspectos éticos suele incluirse la evaluación, pormenorizada del contenido y legibilidad, de la hoja de información al paciente, así como el procedimiento por el que se obtendrá el consentimiento informado. Puesto que la

información debe adaptarse al paciente (a su nivel de entendimiento para que sea más fácilmente comprensible) a veces se ha considerado que la hoja de información es un aspecto local, por ello se describe detalladamente más adelante.

2.2. Escala de valoración

No todos los cuestionarios o listas guía están diseñados para hacer una valoración. En ocasiones se trata de una serie de apartados en los que se van incorporando los distintos aspectos del protocolo o artículo revisado^{13, 14, 15} lo que conlleva a homogeneizar los formatos, pero sobre todo a mejorar la calidad de los informes de evaluación¹⁶. En otros casos permiten hacer una valoración sobre la adecuación de los distintos apartados y su contenido, permitiendo detectar los errores más frecuentes, por ejemplo en la publicación de los resultados de los ensayos clínicos^{17, 18}.

Sin embargo, y teniendo en cuenta la importante labor formativa que pueden tener las listas guía, es muy importante que se consigne la existencia o no de la información necesaria para, a continuación, hacer una valoración sobre la misma. El siguiente paso será cómo hacer dicha valoración, bien de forma cuantitativa (puntuando de 1 a 5, por ejemplo, cada apartado) o bien cualitativa (en términos de adecuado o inadecuado y dudoso, por ejemplo). Una valoración que necesariamente es subjetiva se adapta, generalmente, mejor a una es-

cala cualitativa, por ello la mayor parte de las listas guía propuestas suelen utilizar valoraciones de este tipo.

2.3. Otras características

Es deseable que la lista guía sea fácil de cumplimentar, es decir no sea muy extensa ni excesivamente detallada. Sin embargo, la necesidad de conciliar la homogeneidad de criterio (el saber qué se valora en cada apartado concreto), sobre todo en un grupo heterogéneo de personas con distinta formación y experiencia (lo que es un requisito irrenunciable en un CEIC: la multidisciplinaridad) y que ha de renovarse periódicamente, puede hacer necesario, o al menos conveniente, que la lista permita distintas opciones. Por ejemplo, con la incorporación de nuevos miembros utilizar una lista guía detallada y, cuando se haya producido esa aproximación de criterios en cuanto a lo que es importante considerar, se podría optar por un formato reducido de la lista guía.

3. Características particulares de las listas guía

3.1. Ensayos clínicos

3.1.1. Datos administrativos

Actualmente, la vigencia del procedimiento de dictamen único en la evaluación de los ensayos clínicos multicéntricos, obliga a los Estados Miembros a establecer un mecanismo para conseguir una única opinión de un CEIC denominado *Comité*

de Referencia. Hasta que se establezca legalmente el procedimiento por el que se seleccione dicho Comité de Referencia, el consenso entre las partes implicadas permite que sea el promotor quien lo elija. La experiencia acumulada desde el 1 de mayo de 2004 hasta la fecha, y la reciente entrada en vigor de la Ley de Investigación Biomédica van a obligar a las Comunidades Autónomas a desarrollar sus competencia respecto a los Comités de Ética en Investigación (CEIC) y a coordinar o re-organizar los actuales CEIC, por lo que este apartado de datos administrativos se deberá adaptar a la futura situación. En cualquier caso, es conveniente que se consigne: el título y código del protocolo, el promotor, el fármaco experimental y control (o placebo, si procede) y la patología en estudio, los investigadores, centros participantes y CEIC implicados, el CEIC de referencia, la fecha de solicitud, y la fecha prevista de evaluación.

3.1.2. Datos técnicos

La lista guía para la evaluación de ensayos clínicos son las más utilizadas. Dos factores pueden haber contribuido a ello: la primera que por ser un diseño experimental generalmente utilizado para la evaluación de la eficacia de los fármacos, es relativamente fácil de estandarizar; y por otro lado que la historia ha demostrado, y recientemente se ha vuelto a poner de manifiesto con el TGN1412¹⁹, que el riesgo potencial para los participantes en los ensayos clínicos con medicamentos puede ser muy

elevado y por tanto se ha de ser muy riguroso en la evaluación de estos proyectos de investigación.

La justificación de un determinado ensayo clínico debe no sólo contemplar la enfermedad en estudio y las opciones actuales de tratamiento (evidentemente no es igual una patología leve y autolimitada en su evolución, que una patología grave, potencialmente mortal para la que no existe un tratamiento eficaz), sino que debe considerar el conocimiento que se tiene sobre el tratamiento hasta ese momento (fase de desarrollo del fármaco I a IV) y el interés que desde el punto de vista científico aportará el ensayo propuesto.

Como en otros diseños, los objetivos principal y secundarios deben estar claramente especificados, y dónde se establezca la hipótesis a demostrar.

La selección de los pacientes (criterios de inclusión y exclusión, criterios de retirada), las intervenciones que son objeto de comparación (tratamiento experimental y control), los tratamientos permitidos y prohibidos, y los periodos de pre-inclusión y lavado –si proceden–, deben quedar perfectamente detallados en el protocolo para permitir su posterior reproducibilidad.

Sin embargo, lo que caracteriza a los diseños experimentales es la presencia de asignación aleatoria que pretende evitar los sesgos de selección, acompañada del enmascaramiento de las intervenciones (tratamientos) para controlar los sesgos

de valoración. Ambos procedimientos, necesarios para dar validez interna a los resultados, son a menudo infravalorados en los protocolos de ensayos clínicos y, generalmente, no está previsto en los mismos comprobar la eficacia de tales medidas.

La evaluación de la respuesta debe hacerse mediante variables lo más objetivas posibles, pero sensibles y a la vez específicas, que permitan mostrar diferencias –si existen– con relevancia clínica. Cuando las variables sean subjetivas, por ejemplo escalas o cuestionarios de calidad de vida, deben estar validados en el contexto en que se van a utilizar.

La aparición de acontecimientos adversos, su gravedad, su posible relación de causalidad con los fármacos estudiados, etc. son datos muy importantes para valorar la seguridad de los tratamientos, y por tanto ha de estar descrita en el protocolo la forma utilizada para su detección, manejo y método de valoración.

Otros apartados de gran interés en cuanto a los aspectos metodológicos, son los referidos al diseño estadístico: predeterminación del tamaño muestral; consideración de las posibles pérdidas o abandonos; tipo de pruebas estadísticas a utilizar en función de las variables de medida; y el tipo de análisis (por intención de tratar y/o por protocolo) así como la significación –o mejor los intervalos de confianza– que van a considerarse para aceptar o rechazar la hipótesis planteada.

3.1.3. Aspectos legales

Son de obligado cumplimiento en los ensayos clínicos con medicamentos la Ley 29/2006, de Garantías y Uso Racional de Medicamentos y Productos Sanitarios, el Real Decreto 223/2004, y la Orden SCO/256/2007, así como las normas específicas de cada Comunidad Autónoma al respecto, y en su ámbito territorial.

La recientemente publicada Ley de investigación Biomédica ha excluido de sus preceptos a los ensayos clínicos con medicamentos.

3.1.4. Aspectos éticos

La evaluación ética de los protocolos de ensayos clínicos puede ser sistematizada de acuerdo a los principios éticos básicos o formulados como normas éticas. Así, en relación con el **principio de autonomía o respeto por las personas**, es preciso valorar las medidas a tomar para intentar garantizar la confidencialidad de la información, y la pauta a seguir en caso de que esta pueda ser accidentalmente revelada; los procedimientos para obtener el consentimiento informado (por escrito); y, si procede, el consentimiento por sustitución (en menores e incapaces) o las posibles excepciones (situaciones de urgencia o pacientes inconscientes).

Considerando el **principio de beneficencia**, siempre vinculado a la voluntad del paciente, es necesario comprobar que los beneficios esperados para el participante supe-

ran a los posibles riesgos, y en cualquier caso que se han previsto medidas para maximizar el beneficio y minimizar los posibles riesgos.

Desde el **principio de no maleficencia** es muy importante, y quizás previo a cualquier tipo de análisis ético, comprobar la corrección metodológica. «Lo científicamente incorrecto es éticamente inaceptable», es una frase no por muchas veces repetida, menos cierta. La validez interna, es decir, la certeza de los resultados obtenidos es necesaria, aunque no suficiente para justificar un ensayo desde el punto de vista ético. Son muy importantes también: la justificación de la asignación aleatoria (en base a la *clinical equipoise*), del uso del placebo (sobre todo cuando se utiliza como comparador) y la calificación del equipo investigador (ver más adelante).

Aunque no es frecuente en nuestro medio que se lesione el **principio de justicia distributiva**, se deben analizar los aspectos con él relacionados: la selección equitativa de la muestra, sobre todo cuando en el ensayo se incluye a poblaciones vulnerables, la utilidad social de los posibles resultados de la investigación, y la compensación por daños, principalmente.

Es muy recomendable que, una vez concluido el análisis por principios se valoren las **consecuencias** que permitirían hacer una excepción en caso de incumplimiento de alguno de ellos. Desde las consecuencias también es obligado valorar la repercusión

que la realización y la no realización del estudio tendría para los sujetos del estudio y para la sociedad.

3.2. Estudios observacionales

(véase Capítulo 9)

Las listas guía para la evaluación de estudios observacionales, han sido algo menos utilizadas que las de ensayos clínicos por los CEIC, ya que hasta recientemente no ha sido legalmente establecido que estos estudios deban contar con un informe favorable del CEIC. De hecho, no todos los estudios observacionales son afectados por esta obligación legal.

Sin embargo, la corrección metodológica y el respeto por los pacientes (consentimiento informado y confidencialidad) desde un punto de vista ético, son aspectos críticos en su evaluación.

En este tipo de estudios epidemiológicos, en los que por definición el investigador observa (no realiza ninguna intervención diferente de la práctica clínica asistencial), es muy importante –desde el punto de vista metodológico– la descripción de la muestra del estudio (de ambos grupos de comparación) tanto en los diseños de tipo cohortes como en los de casos y controles, el tiempo de seguimiento y el diseño estadístico (medidas de cuantificación –asociación o frecuencia–; medidas para aumentar la validez interna –factores modificadores de respuesta y factores de confusión–) entre otros.

3.3. Muestras biológicas

(véase Capítulo 7)

La investigación con muestras biológicas se ha realizado tanto en el contexto de otros estudios (como pruebas complementarias o variable principal de respuesta) como de forma aislada. Dado que en muchas ocasiones no era necesaria la presencia de los pacientes, ni recoger información adicional a la reflejada en la historia clínica, estos estudios no han sido sometidos a la evaluación por los CEIC, salvo excepciones.

El descubrimiento del genoma humano cambió de forma drástica la aproximación a la investigación con muestras biológicas, al considerar a estas no sólo como contenedoras de datos personales desconocidos por el propio paciente en relación a su origen (paternidad) y su futuro (posible desarrollo de patologías o predisposición a padecerlas), sino también con implicaciones para terceros (familiares y descendientes). Por esta razón es muy importante diferenciar si las muestras son anónimas, están anonimizadas (datos disociados), codificadas o son identificables, y también quién o quiénes tendrán acceso a ellas.

En los estudios con muestras biológicas, además de los aspectos antes señalados adquieren capital importancia el manejo de las muestras: la obtención, conservación, traslado y almacenamiento deben hacerse de forma que estas no se deterioren y puedan originar falsos positivos o falsos negativos cuando sean analizadas (con las repercusiones que ello podría conllevar).

Los aspectos legales son otra de las características diferenciales de los estudios con muestras biológicas. Así, están legislados los requisitos necesarios para la exportación de muestras biológicas (por ejemplo para ser analizadas en un centro extranjero) ya que existe la posibilidad de transmitir a partir de ellas enfermedades infecciosas; los requisitos legales que deben cumplir los biobancos; y las condiciones necesarias para poder realizar estudios genéticos poblacionales. Como anexo a estas Guías se incluye el texto de la Ley 14/2007, de Investigación Biomédica, recientemente publicada y que está pendiente de desarrollar tanto a nivel de las competencias Estatales como de las Comunidades Autónomas.

3.4. Estudios de precisión diagnóstica y pronóstica

La evaluación de los estudios de precisión diagnóstica tiene algunas particularidades que es preciso destacar respecto a otros tipos de estudios como los comentados anteriormente.

En primer lugar los parámetros en los que se basan son la exactitud o precisión, la sensibilidad (pocos falsos negativos) y especificidad (pocos falsos positivos) del método y su capacidad de, en función de un valor dado, ser capaz de predecir la evolución de la enfermedad. Frecuentemente será necesario conocer las especificaciones técnicas del aparato de medida y un entrenamiento

en su manejo. Si se realiza con muestras biológicas será, además, de aplicación lo especificado en el apartado anterior.

En segundo lugar, los objetivos de estos estudios pueden clasificarse, sin ser exhaustivos, en estudios de exactitud diagnóstica, concordancia entre pruebas diagnósticas, desarrollo de biomarcadores o estudios de predicción. Además podrán realizarse de forma prospectiva o retrospectiva.

Para todos ellos es necesario valorar su justificación, objetivo principal y secundarios, criterios para la selección de la población o tipo de muestra (en base a síntomas, un valor analítico, otra prueba complementaria –imagen radiológica, por ejemplo– etc.). En ocasiones será aconsejable, e incluso obligado, enmascarar el método o los resultados al evaluador.

El diseño estadístico será fundamental siendo necesario describir los métodos para estimar la exactitud, fiabilidad y reproducibilidad, así como establecer los intervalos de confianza.

4. Valoración de los aspectos locales del proyecto

4.1. Hoja de información para los posibles participantes

En el proceso de consentimiento informado, es necesario que el paciente o sujeto de investigación conozca y comprenda lo que significa su participación (o su recha-

zo) a participar en el mismo. Por eso, e independientemente del tipo de diseño elegido para contestar a una pregunta de interés, el paciente debe tener claro que su participación es voluntaria, que puede retirarse una vez iniciado el estudio, necesita entender el objetivo perseguido, la repercusión que sobre él y su entorno supone su participación (beneficios potenciales y posibles riesgos e incomodidades), y que se respetarán todos sus derechos tanto en caso de que decida participar como en caso contrario. En este sentido, la legislación es bastante explícita al respecto.

Sin embargo, no sólo es importante el contenido, ya que llevado a sus extremos, una hoja muy completa, pero muy extensa o de gran complejidad –aunque sea de 2 páginas– no será adecuada al no permitir al participante tomar una decisión «informada y comprendida».

Es muy frecuente que las hojas de información sean traducciones (poco afortunadas) de una hoja redactada inicialmente en inglés, por personas sin experiencia clínica suficiente. Ello lleva a que los CEIC asuman la labor de corregir-redactar una nueva propuesta para su aprobación (y cada CEIC a su estilo). No parece que esta situación sea fácil de modificar, entre otras cosas por la burocracia interna de los promotores. Sin embargo, y es la razón por la que podría considerarse como un aspecto local, parece razonable que sea el investigador quién redacte la hoja de información para el posible participante, de acuerdo a

un contenido mínimo que es el exigido por la legislación. Si el médico (investigador) responsable redacta una propuesta en el lenguaje habitualmente utilizado en la consulta con sus pacientes, se podría asegurar que estos entienden la propuesta y otorgan un consentimiento válido.

La situación actual nos puede dejar muy contentos con cumplir la legislación, pero en realidad los pacientes siguen sin entender lo que quiere decir asignación aleatoria o el significado e importancia «científica» del uso del placebo, a pesar de las valiosas aportaciones de los miembros no sanitarios que forman parte de los Comités.

Cuando en un mismo protocolo se incluyen uno o varios sub-estudios, el consentimiento –y por tanto la información– ha de estar claramente separada. No se puede olvidar que el consentimiento en investigación no puede ser un «cheque en blanco», sino que está limitado conceptual (para qué) y temporalmente (ahora).

4.2. Idoneidad del equipo investigador

Otro aspecto que debe ser evaluado por un Comité de forma previa a la realización de un proyecto de investigación es quién o quienes van a llevarlo a cabo. Por un lado, su formación y experiencia, y por otro la capacidad real llevarlo a cabo cumpliendo con las exigencias de reclutamiento (en número de paciente y plazos establecidos).

En general, la valoración de este apartado por la mayoría de los CEIC institucionales

se ha venido realizando en base al conocimiento personal y la confianza en los investigadores propuestos. El procedimiento de dictamen único, así lo reconoce al dejar que sean los CEIC locales, más próximos al investigador los que decidan sobre este aspecto. Sin embargo, la parte negativa es que precisamente la relación personal y laboral entre los miembros de los CEIC y los investigadores de un mismo centro puede ser la que dé lugar a un conflicto de intereses.

Es necesario trabajar en criterios objetivos que permitan, al menos mínimamente, valorar la idoneidad del equipo investigador (no como individuo, sino investigador principal y colaboradores) mediante unas exigencias mínimas en formación acreditada y en colaboraciones previas contrastadas, por ejemplo.

4.3. Idoneidad de las instalaciones

Al igual que con la valoración del equipo investigador, sucede con la valoración de las instalaciones. No es frecuente utilizar un procedimiento objetivo por parte de los CEIC para emitir un juicio al respecto.

Tradicionalmente los promotores eran los que valoraban las condiciones del centro (infraestructura, pruebas diagnósticas, cartera de servicios, accesibilidad, logística en general, etc.) para la realización de un determinado estudio. Actualmente, tanto los investigadores como sus superiores jerárquicos (jefe de servicio, director médico,

gerente) pueden certificar la idoneidad de las instalaciones, muchas veces con desconocimiento total y absoluto de lo que supone el ensayo.

Como en el apartado anterior, es conveniente identificar aquellos aspectos concretos que se deben valorar para emitir un juicio al respecto. Por ejemplo, disponer de los aparatos y personal cualificado para realizar determinadas técnicas diagnósticas que serán variables de respuesta en el estudio, disponer de datos de fiabilidad y sensibilidad de, por ejemplo, técnicas analíticas sometidas a controles externos, acreditación mediante normas ISO u otras de los laboratorios y otros servicios, etc.

La no interferencia con las labores asistenciales y docentes del personal del centro, no llevar a discriminación con los pacientes no incluidos en el estudio (listas de espera) y otros aspectos relacionados con el funcionamiento interno del centro o servicio de salud, podrían ser incluidos en este epígrafe.

5. Algunas recomendaciones

La evaluación de la calidad de un proyecto de investigación es un proceso complejo pero necesario para evitar que los resultados estén sesgados o no sean generalizables, y para evitar que las personas que participan corran riesgos innecesarios o no admisibles. Las listas guía son instrumentos que pueden ayudar y, sobretodo, a sistematizar el proceso de evaluación.

Sin embargo una lista guía no asegura que la calidad de un proyecto sea valorada de igual forma por distintos grupos (CEIC) o individuos (expertos o pares).

La formación y experiencia del evaluador puede hacer que un mismo apartado sea valorado de diferente forma por dos evaluadores diferentes. Por ello es importante que estas listas guía sean sometidas a un proceso de revisión y validación periódica y que se vayan adaptando en función de los avances del conocimiento científico en cuanto a metodología, análisis ético y requisitos legales.

La utilidad de un formato reducido, solo con los epígrafes, haciendo una mención en letra pequeña o como manual de uso a los apartados que incluye cada uno, es una opción que, para personas entrenadas, puede ser más atractiva y de más fácil cumplimentación.

Agradecimientos

Mi agradecimiento al Dr. José Antonio Sacristán y al Dr. Javier Soto por sus comentarios y sugerencias.

6. Bibliografía

1. Chalmers T.C., Smith H. Jr., Balckburn B., Silverman B., et al. A method for assessing the quality of a randomized control trial. *Control Clin Trials* 1981; 2: 31-49.
2. Gardner M.J., Machin D., Campbell M.J. Use of check lists in assessing the statistical content of medical studies. *Br Med J* 1986; 292: 810-812.
3. British Medical Journal. Guidelines for writing papers. *Br Med J* 1988; 296:48-50.
4. Carcas A., Serrano M.A., Avendaño C., Galende I., Tristán C., y García-Alonso F. Ensayos clínicos con medicamentos: influencia del proceso de autorización. *Med Clin (Barc)* 1995; 104: 683-688.
5. Guallar E., Conde J., De la Cal M.A., Martín-Moreno J.M. Guía para la evaluación de proyectos de investigación en ciencias de la salud. *Med Clin (Barc)* 1997; 108: 460-471.
6. Galende I, Íñigo J. Procedimientos Normalizados de Trabajo del CEIC-R de la Comunidad de Madrid. Diciembre de 2002. Editado por: Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid. 2003.
7. Sacristán J.A., Soto J. y Galende I. Evaluación crítica de ensayos clínicos. *Med Clin (Barc)* 1993; 100: 780-787.
8. Galende Domínguez I. Procedimientos Normalizados de Trabajo. Comité Ético de Investigación Clínica, Área 1. Hospital General Universitario «Gregorio Marañón». Editado por: Fundación de Investigación Biomédica Gregorio Marañón. Madrid 2005.
9. Real Decreto 223/2004, por el que se establecen los requisitos para la realización de ensayos clínicos con medicamentos. BOE núm. 33, de 7 de febrero de 2004.
10. Orden SCO/256/2007, de 5 de febrero, por la que se establecen los principios y

- las directrices detalladas de buena práctica clínica y los requisitos para autorizar la fabricación o importación de medicamentos en investigación de uso humano. *BOE* núm. 38, de 13 de febrero de 2007.
11. Galende Domínguez I. Problemas éticos de la utilización de seres humanos en investigación biomédica. Consecuencias sobre la prescripción de medicamentos. *Med Clin (Barc)* 1993; 101: 20-23.
 12. De Abajo Iglesias F. Algoritmo para la evaluación de los aspectos éticos. En: *Guías Operativas para los CEIC. Evaluación de Ensayos Clínicos*. Coordinadora: Inés Galende Domínguez. Fundación AstraZeneca. Ergon Ed. Madrid, 2006.
 13. Cobós-Carbó E. Ensayos clínicos aleatorizados (CONSORT) *Med Clin (Barc)* 2005; 125(supl.1): 21-27.
 14. Fernández E. Estudios epidemiológicos (STROBE). *Med Clin (Barc)* 2005; 125 (supl.1): 43-45.
 15. Altman D.G., y Bossuyt P.M.M. Estudios de precisión diagnóstica (STARD) y pronóstica (REMARK). *Med Clin (Barc)* 2005; 125(supl.1): 49-55.
 16. Cobo E, Domínguez R., y Pulido M. Aspectos metodológicos comunes y específicos de las listas de comprobación. *Med Clin (Barc)* 2005; 125(supl.1): 14-20.
 17. Soto J, Galende I. y Sacristán J.A. Calidad de los ensayos clínicos publicados en España: valoración a través del análisis de 3 revistas durante el periodo 1985-1991. *Med Clin (Barc)* 1994; 102: 241-245.
 18. Galende I., Sacristán J.A., y Soto J. Cómo mejorar la calidad de los ensayos clínicos. *Med Clin (Barc)* 1994; 102: 465-470.
 19. Suntharalingam G., Perry M.R., Ward S., Brett S.J., Castello-Cortes A., Brunner M.D., y Panoskaltis N. Cytokine storm in phase I trial of the anti-CD28 monoclonal antibody TGN1412. *NEJM* 2006; 355: 1018-28.

Gestión de la documentación e información en un CEIC **3**

Mireia Cantero Caballero

*Médica especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública.
Técnico de Salud Área 8 de Atención Primaria. Vocal del CEIC A8-FHA.*

Alejandro Pérez Hernández

Ingeniero Informático. Director Técnico Esolva.com.

1. Introducción
 2. Principios para la gestión de documentos en una organización
 3. Sistema de gestión de documentos y de archivo en un CEIC
 - 3.1. Análisis de la organización y detección de necesidades
 - 3.2. Documentación
 - 3.3. Organización
 - 3.4. Archivo
 - 3.5. Expurgo
 - 3.6. Documentos electrónicos
 4. Sistema de Información
 - 4.1. Generalidades
 - 4.2. Sistema de información en un CEIC
 5. Bibliografía
- Anexo. Gestión de la documentación e información en un CEIC

1. Introducción

Actualmente hay acreditados en España 140 Comités de Ética en Investigación Clínica (CEIC)¹ cuyo fin último es velar por la protección de los derechos, seguridad y bienestar de los sujetos que participan en un ensayo clínico, y dar garantía pública al respecto. Para ello, según la legislación vigente, deben evaluar los aspectos metodológicos, éticos y legales de los ensayos

clínicos, evaluar las modificaciones relevantes de los ensayos clínicos autorizados y realizar un seguimiento del ensayo, desde su inicio hasta la recepción del informe final².

Estas tareas, que constituyen la razón de ser de los CEIC, serían impensables sin la existencia y el apoyo de una documentación adecuada. Así, la evaluación de un ensayo clínico o sus modificaciones requiere de di-

versos documentos que permitan a los CEIC disponer de la suficiente información para valorar de forma objetiva, justificada y razonada el protocolo. Por otro lado, el CEIC elabora diferentes informes, como las aportaciones y dictámenes en los que se da constancia de las decisiones adoptadas. Además, desde la aprobación de un protocolo hasta un año después de su finalización el CEIC recibirá, o en ocasiones deberá reclamar, aquellos datos que posibiliten el seguimiento del ensayo. No podemos olvidar que otra de las funciones de estos comités es la de custodiar la documentación como elemento probatorio ante posibles requerimientos legales.

La complejidad de la gestión de la documentación de un CEIC no se limita a la amplia diversidad de documentos que implica la evaluación y seguimiento de cada protocolo sino también a su importante cantidad. En este sentido, basta comprobar la actividad de los CEIC desde un punto de vista puramente administrativo: según los datos que remite mensualmente el «Área de apoyo y sistemas de información del Centro Coordinador de CEIC, del Ministerio de Sanidad y Consumo», desde marzo de 2005 hasta marzo de 2007 se han evaluado por parte de los CEIC un total de 1.139 protocolos, 1.026 aclaraciones y 2.588 modificaciones. Asimismo, la tendencia observada es ascendente cuando se comparan los datos respecto al mes anterior. Aunque sólo 10 CEIC (los CEIC de referencia) informan casi el 63% de los protocolos, el resto de CEIC a nivel nacional deben revisar un número muy elevado

de protocolos, aclaraciones y modificaciones en cada reunión, para poder emitir su opinión sobre los aspectos locales según le exige la legislación vigente. A estas cifras se deben añadir: la evaluación de proyectos de investigación, por ejemplo los proyectos de investigación biomédica que solicitan financiación pública; estudios epidemiológicos³; y también los estudios post-autorización de medicamentos⁴.

Para poder hacer frente a este trabajo el RD 223/2004 establece unos requisitos mínimos respecto a los medios e infraestructura que deben disponer los CEIC acreditados que incluyen instalaciones específicas, equipamiento informático con sistema de transmisión de datos, personal administrativo y técnico. A pesar de la exigencia legislativa, en general los medios con los que cuentan los comités son bastante limitados, hecho refrendado por las reiteradas y numerosas comunicaciones de los CEIC en diferentes foros y por los informes de las inspecciones realizados desde las Comunidades Autónomas, en los que es frecuente que se señale la escasez de personal administrativo y deficiencias en el espacio de archivo.

El gran volumen de información, referente tanto a temas administrativos como técnicos, que manejan los comités supone una notable carga de trabajo⁵. Ello, podría repercutir negativamente tanto en la evaluación y el seguimiento de los ensayos, como en el cumplimiento de los plazos establecidos o la pérdida de documentación, etc. Una gestión adecuada y ágil de esta

información resulta fundamental para el correcto funcionamiento de los CEIC.

2. Principios para la gestión de documentos en una organización

La gestión de documentos es el conjunto de tareas y procedimientos orientados a lograr una mayor eficiencia y economía en la explotación de los documentos por parte de las organizaciones, durante el tiempo en el que son necesarios para la gestión administrativa, la toma de decisiones y la obtención de pruebas⁶. La norma ISO 15489 sobre gestión de documentos, la define como el ámbito de la gestión responsable del control eficiente y sistemático en la creación, recepción, mantenimiento, uso y eliminación de los documentos, incluyendo procesos para capturar y mantener la prueba y la información de las actividades y transacciones en forma de documentos⁷.

Un documento es la combinación de un soporte y la información registrada en él, que puede ser utilizado como prueba o para consulta, y en el cual debemos diferenciar los siguientes elementos:

- Los documentos se producen uno a uno y con el paso del tiempo constituyen series.
- Los documentos se producen dentro de un proceso natural de actividad, surgen como producto y reflejo de las tareas de su productor.
- La información que contienen rara vez se encuentra en otro documento con idéntica extensión e intensidad, es exclusiva.

- Su razón de ser viene dada por su pertenencia a un conjunto, y por las relaciones establecidas entre sí.

Los documentos electrónicos son documentos que se diferencian de los convencionales en su soporte, y por lo tanto la mayoría de las consideraciones aquí realizadas les son de aplicación. Si bien debemos tener en cuenta que constituye un reto para cualquier archivo el solapamiento de los 2 sistemas, su conservación, mantener los vínculos entre unos y otros, y garantizar su autenticidad y durabilidad.

Los documentos son creados, recibidos y utilizados por las organizaciones en el desarrollo de sus actividades, y deben ser conservados íntegramente durante el tiempo necesario, con una triple utilidad:

1. Dar soporte y continuidad a las actividades.
2. Cumplir con la legalidad.
3. Proporcionar la responsabilidad necesaria.

La gestión de documentos persigue los siguientes objetivos:

- Asegurar una documentación adecuada.
- Simplificar los sistemas de creación y uso del papeleo.
- Evitar la creación de documentos innecesarios, la duplicidad y la presencia de versiones caducadas.
- Normalizar y simplificar los procedimientos.

- Organizar (clasificar, ordenar y describir) los documentos para su adecuada explotación y recuperación al servicio de la gestión y de la toma de decisiones.
- Controlar el uso y la circulación de los documentos.
- Conservar e instalar los documentos, a bajo coste, en los archivos intermedios.
- Valorar, seleccionar y eliminar los documentos que carezcan de valor para la gestión y para el futuro.
- Asegurar la disponibilidad de los documentos esenciales en situaciones de crisis o emergencia.

Para lograrlo, las organizaciones deben establecer y llevar a término un programa de gestión de documentos que incluya los siguientes principios:

- a) Determinar los documentos que deben ser creados en cada proceso y qué información es necesaria incluir en ellos.
- b) Decidir la forma y la estructura con la que los documentos deben ser creados, capturados, y las tecnologías aplicables.
- c) Determinar los metadatos* que se deben crear con cada documento y en los procesos documentales, y cómo deben ser vinculados y gestionados de forma constante.
- d) Determinar los requisitos para la recuperación, uso y transmisión de los documentos entre procesos y otros usuarios,

y durante cuanto tiempo deben mantenerse para satisfacer los requisitos.

- e) Decidir como organizar los documentos para satisfacer los requisitos de uso.
- f) Valorar los riesgos por fallo para los documentos vitales de cada actividad.
- g) Conservar los documentos y hacerlos accesibles en todo momento, para cumplir con los requisitos de la organización y las expectativas de la colectividad.
- h) Cumplir con los requisitos legales y reglamentarios, así como con las normas y políticas organizacionales aplicables.
- i) Asegurar la conservación de los documentos en entornos seguros.
- j) Asegurar la retención de los documentos sólo mientras sean necesarios.
- k) Identificar y evaluar las oportunidades para proporcionar la eficacia, eficiencia o calidad de los procesos, las decisiones y las acciones resultantes de una mejor creación o gestión de los documentos.

Con un sistema de gestión de documentos operativo una organización puede controlar la calidad y la cantidad de la documentación que crea, mantiene la información de forma útil a sus necesidades y puede seleccionarla de manera eficiente cuando ésta carece de valor a largo plazo.

3. Sistema de gestión de documentos y de archivo en un CEIC

La implantación de un sistema de gestión de documentos en un CEIC sin duda requiere recursos y esfuerzo, pero a la larga

* Los metadatos es la información que describe cada recurso del archivo.

supondrá una racionalización y economía de medios, y una mejora de la calidad y gestión de la documentación que repercutirá en una mejora del trabajo (cumplimiento de plazos, menor burocracia, eliminación de tareas innecesarias, ahorro de tiempo al consultar la documentación, disminución del coste de archivo, documentación actualizada, organizada y localizada para las auditorías, etc.).

La estrategia para planificar y poner en marcha un sistema de gestión de documentos y archivos en un CEIC debe contemplar los siguientes aspectos:

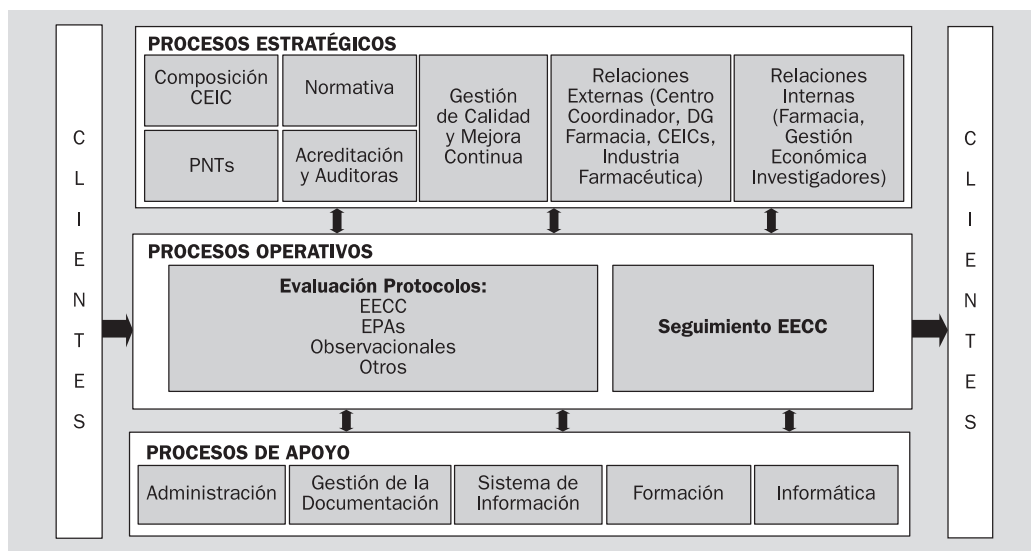
1. Análisis de la organización y sus necesidades.
2. Documentos.
3. Organización.
4. Archivo.

5. Expurgo.
6. Documentos Electrónicos.

3.1. Análisis de la organización y detección de necesidades

Previamente a la propuesta de un sistema de gestión de documentos es imprescindible conocer el propósito de la organización, en nuestro caso de los CEIC, su estructura, funciones, entorno legal y actividad, así como los puntos fuertes y débiles asociados con la gestión de la documentación. Estos datos han sido descritos en la introducción y pueden consultarse en la normativa correspondiente. Una aproximación a la misma se podría plasmar en esta propuesta de mapa de proceso (véase figura 1), y en el diagrama de flujo que describe el proceso de evaluación de un ensayo clínico en un CEIC (véase figura 2).

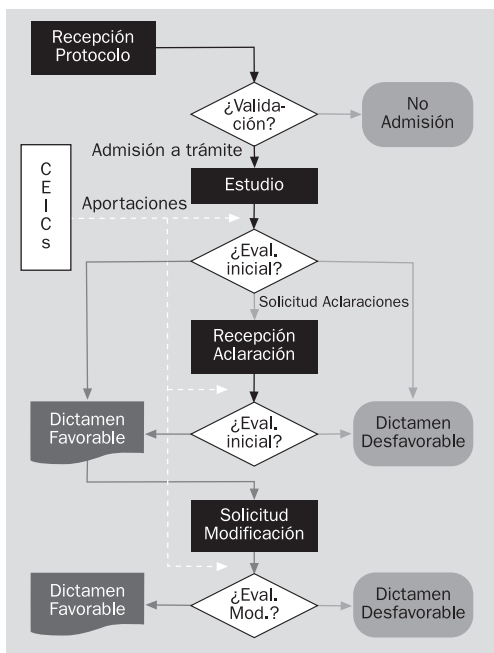
Figura 1. Mapa de procesos CEIC.



Entre la normativa que regula los ensayos clínicos merece la pena destacar:

- El RD 223/2004 en el cual se indican los documentos que deben acompañar la solicitud de evaluación que presenta el promotor al CEIC, los plazos establecidos para las evaluaciones, y se identifican los documentos más relevantes en el seguimiento del ensayo (finalización, informe final, cancelación, informe cancelación, autorización de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), comunicación de reacciones adversas graves e inesperadas)².
- La Orden SCO/256/2007, por la que se establecen los principios y las directrices detalladas de buena práctica clínica en la que se define el periodo de archivo de la documentación y se establece una relación de la documentación que el CEIC deberá custodiar en relación a los ensayos clínicos, y a su funcionamiento y actividad⁸.
- La Ley 29/2006, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios señala que los CEIC pueden requerir información completa sobre las fuentes y cuantía de la financiación del ensayo y la distribución de los gastos, y nuevamente señala los plazos de evaluación y el procedimiento de comunicación de reacciones adversas⁹.
- La guía de formato y documentación de la Comisión Europea indica cuáles son los documentos requeridos por

Figura 2. Diagrama de flujo - Evaluación protocolo EECC.



los CEIC en los diferentes países de la Unión Europea para la admisión a trámite de una solicitud de evaluación de un protocolo, evaluación de modificación, notificación y las características de algunos de ellos (carta de acompañamiento, formulario, protocolo, información del producto en investigación, reclutamiento, hoja de información, consentimiento informado, idoneidad de investigador e instalaciones, seguro y gastos)¹⁰.

- La guía de notificación de reacciones adversas de la Comisión Europea en la que se describe las actuaciones a realizar ante las reacciones adversas¹¹.

Toda esta información, junto con la legislación específica de cada Comunidad Autónoma, es clave para definir la relación que media entre los documentos y las actividades, y permitirá identificar las razones o requerimientos por los que un CEIC necesita crear, recibir y conservar documentos como resultado de su actividad. Disponer de los documentos apropiados facilita la adecuada conducción de las actividades, asegura que los individuos y las organizaciones son responsables de sus actuaciones en cuestiones legales y administrativas, y garantiza los derechos de terceros concernidos.

Una vez analizada esta información podemos clasificar y definir la documentación que maneja el CEIC:

1. Documentación relacionada con su actividad que hace referencia a:
 - Documentos que regula su funcionamiento (normativa y procedimientos normalizados de trabajo-PNTs).
 - Documentos de constitución y composición.
 - Documentos que dan constancia de la actividad (convocatorias y actas).
 - Documentos vinculados con la acreditación, inspección y auditorías.
 - Documentos de evaluación de la actividad (memorias e informes de actividad).
2. Documentación relacionada con la evaluación o seguimiento de los protocolos que incluye:

- Documentos referentes a la evaluación de un protocolo.
- Documentos referentes a la evaluación de una modificación.
- Documentos relacionados con el seguimiento de un ensayo (notificaciones y otros).

A su vez es necesario identificar cada documento de forma específica, y conocer si se trata de un documento que se crea en el CEIC, y por lo tanto es conveniente conocer sus destinatarios, es decir, se trata de un documento de salida, y aquellos documentos que se reciben, entradas, de los que nos interesará saber su origen.

3.2. Documentación

Una vez que hemos identificado la documentación necesaria en la actividad de un CEIC es preciso definir una serie de características y premisas que deberían regir su creación y manejo:

1. Normalización de documentos: El empleo de documentos normalizados permite un mejor control administrativo, incrementa la productividad y reduce los errores. El diseño de los documentos debe ser racional y lógico, requiriendo un conocimiento sobre el procedimiento en general y sobre cada uno en particular. Tanto la documentación relacionada con la actividad del CEIC como con los protocolos puede ser normalizada, teniendo presente los requisitos de contenido indicados en la normativa.

A este respecto, el Centro Coordinador ha realizado una propuesta de modelos de documentos con la finalidad de evitar la disparidad en la documentación y conseguir una normalización de la misma. Los documentos elaborados son los siguientes¹²:

- Modelo de hoja de información al sujeto participante del ensayo clínico.
- Modelo de obtención del consentimiento informado para sujetos participantes, para representante legal y consentimiento oral ante testigos.
- Listado con los apartados mínimos e imprescindibles que deben ser evaluados por los Comités Éticos.
- Carta de acompañamiento normalizada para la solicitud del dictamen.
- Resumen del protocolo.
- Modelo del *curriculum vitae* del investigador principal.
- Modelo de asunción de responsabilidad para caso de inexistencia de seguro.
- Modelo de certificado de seguro.
- Modelo de los informes relativos al dictamen único de protocolos de ensayo clínico.

Resulta de gran utilidad en este sentido el empleo de plantillas en los procesadores de texto o la automatización de la producción documental.

2. Registro: Todos los documentos que entran y salen de un CEIC deben es-

tar registrados, actividad que generalmente se realiza desde el Registro General. Como mínimo el Registro debería incluir número de entrada o salida, fecha, identificación del remitente o destinatario, y opcionalmente la materia de la que trata el documento.

3. Identificación: Se recomienda que la documentación relacionada con cada protocolo se encuentre correctamente identificada y para ello es conveniente la utilización de los códigos asignados a cada protocolo, ya sea mediante el código del promotor y/o el código interno. Toda la documentación de los ensayos clínicos debe identificarse con el número EudraCT, código del promotor, fecha y/o versión^{10, 13}. Otros elementos a incluir pueden ser el título, el promotor o monitor del ensayo.
4. La apariencia formal es muy importante, se deben tener en cuenta los márgenes, el número de líneas por página, los espacios interlineales, el tipo de letra, elementos muchas veces olvidados pero que influyen de forma decisiva a la hora de consultar los documentos.
5. Encabezamiento y pie de página: Los documentos deben contemplar un área de encabezamiento en el que conste la identidad corporativa, el título del documento y fecha de realización. Siempre que un documento tenga más de una página es conveniente su numeración utilizando el sistema doble, de página actual sobre el total (ejemplo: 2/5, página 2 de 5).

6. Control de documentos: tanto en el caso de la documentación de los protocolos como los PNT y los documentos de la composición del CEIC resulta crucial la correcta identificación de las versiones y poder determinar en todo momento cuál es la versión vigente, de forma que se asegure que sólo se están empleando documentos válidos.

El control documental también se extiende al control de la documentación dentro y fuera de la organización, para garantizar el acceso a las personas adecuadas y la inaccesibilidad a quienes nada tienen que ver con los procesos soportados en ellos. En los CEIC, la identificación cuidadosa de los destinatarios de la documentación y el disponer de un archivo bajo llave facilitan esta tarea.

7. Suprimir los documentos innecesarios: la simplificación documental se encuentra vinculada directamente con la reingeniería de procesos y la eliminación de tareas innecesarias que no aportan valor a la organización. Prescindir de la documentación redundante y superflua permite a su vez, reducir los tiempos de tramitación.

3.3. Organización

La clasificación, ordenación y descripción son herramientas fundamentales para la explotación de la información, se trata que los documentos se encuentran accesibles y localizables de forma que se permita su

fácil recuperación (ver figura 3). El acceso exclusivo a los archivos del CEIC sólo de miembros autorizados, facilita la organización del archivo y su mantenimiento.

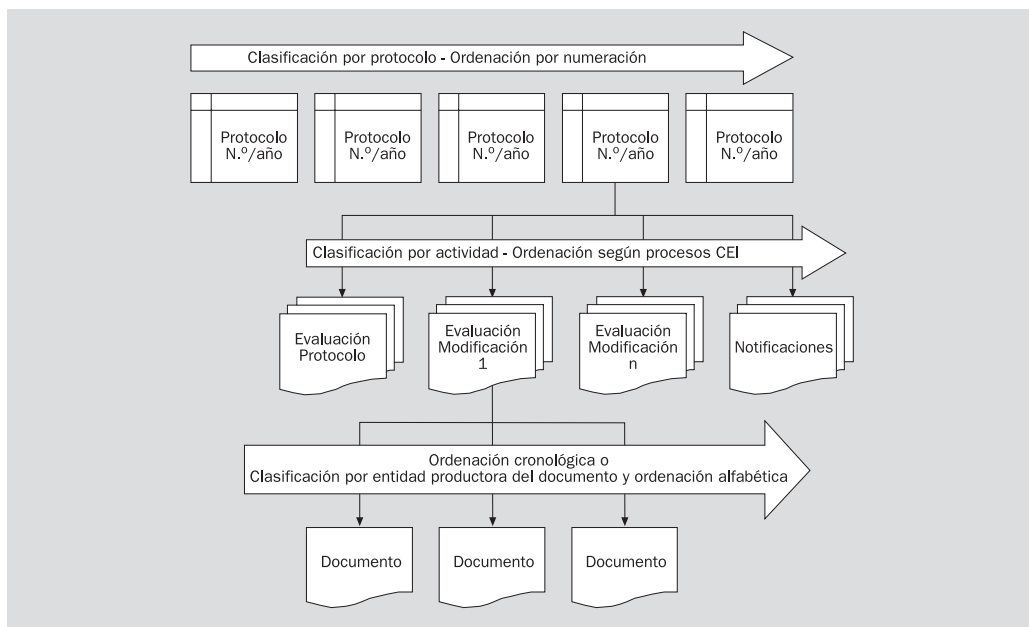
3.3.1. Clasificación

Clasificar consiste en agrupar jerárquicamente los documentos, estableciendo agregados o clases, desde los más específicos a los más amplios en diversos niveles. Se recomienda que los CEIC agrupen la información por protocolos⁸, si bien existen algunos comités que prefieren clasificar la documentación según el tipo de documento. La agrupación de la documentación por protocolos permite establecer fácilmente los vínculos entre los diferentes documentos relacionados, evaluar rápidamente toda la documentación y la situación del protocolo.

A un nivel más detallado, puede resultar de interés clasificar los documentos de un protocolo según se correspondan con la evaluación del protocolo, evaluación de una modificación, y notificaciones. Si además se establece una correspondencia de colores ya sea mediante carpetas o gomas elásticas su localización y archivo se facilita aún más.

A un nivel superior, algunos CEIC agrupan los protocolos según el tipo de estudio, distinguiendo principalmente entre ensayos clínicos, estudios post autorización y observacionales, y señalando de forma específica aquellos que cuentan con financiación pública. Esta clasificación puede resultar

Figura 3. Clasificación y ordenación de la documentación de protocolos.



ventajosa tanto para separar protocolos que presentan una regulación diferente como por el tamaño de los mismos que podría facilitar un archivo posterior más eficiente.

3.3.2. Ordenación

La ordenación consiste en relacionar unos elementos con otros de acuerdo a un criterio establecido (cronológico, alfabético, numérico), y se puede aplicar sobre diversos elementos o en diferentes niveles.

El criterio de ordenación de protocolos más frecuentemente utilizado por los CEIC es el código interno, que habitualmente hace referencia al número de protocolo del año en curso (ejemplo: 25/2007). El empleo del

código de promotor o EudraCT, no resulta muy práctico dado la extensión y complejidad de los mismos.

La ordenación de los documentos dentro de las subcarpetas propuestas (evaluación, modificación y notificación) en los protocolos puede obedecer a un criterio cronológico o de procedencia, siendo probablemente el primero más intuitivo para la búsqueda y archivo de los mismos. La ordenación de los protocolos por tipo de estudio, en caso de realizarse, puede ser simplemente alfabética.

El criterio cronológico parece el más adecuado para la ordenación de convocatorias y actas, así como PNTs y composición del CEIC.

3.3.3. Descripción

La descripción consiste en un conjunto de herramientas y de tareas encaminadas a informar acerca del contenido de los documentos con el fin de hacerlos eficazmente accesibles. La descripción debe adaptarse a las características de los documentos y a las necesidades de la organización. Se debe emplear un formato común de descripción y decidir la profundidad o detalle con el que es necesario describir cada agrupación documental.

Sería conveniente que la descripción de la documentación de un protocolo incluyera: código interno, código promotor, EudraCT, título, promotor, intervención en estudio (fármaco, producto sanitario, otros), fecha entrada, dictamen, fecha dictamen y fecha finalización. Esta información permite la elaboración de un catálogo documental en el que se describen los protocolos evaluados por el CEIC. La laboriosidad de describir individualmente cada uno de los documentos de un protocolo probablemente no resulte útil ni rentable para un CEIC, salvo en el caso que se disponga de un sistema informatizado.

3.4. Archivo

La conservación de los documentos, cualquiera que sea su antigüedad, constituye un aspecto crucial. Los documentos deben ser depositados en medios que, de acuerdo a su utilización, aseguren su manejabilidad y conservación.

Siguiendo las recomendaciones de Buena

Práctica Clínica –actualmente bajo la Directiva 2005/28/CE y la Orden SCO/256/2007⁸– los CEIC deben conservar para cada ensayo clínico, como mínimo la siguiente documentación:

- El protocolo, las modificaciones y toda la documentación presentada por el promotor o su representante legal.
- Los dictámenes o informes emitidos por el comité, especificando la versión de los documentos revisados.
- Copia de la correspondencia con el investigador y/o el promotor o su representante.
- La documentación relativa a las actividades de seguimiento del ensayo clínico.
- El informe anual sobre la marcha del ensayo clínico.
- Copia de cualquier correspondencia con la AEMPS y/o con las autoridades competentes de la comunidad autónoma donde esté localizado el comité.
- Copia de las notificaciones y correspondencia relevantes con los comités implicados y/o el comité de referencia, de un ensayo multicéntrico.
- Las sospechas de reacciones adversas recibidas y los informes de seguridad presentados por el promotor.
- Notificación de la finalización del ensayo clínico, ya sea prematura o programada.
- Resumen del informe final del ensayo clínico presentado por el promotor.
- Cualquier otra documentación relevante.

También es normativo el archivo de la siguiente documentación relacionada con el funcionamiento y actividad de los CEIC:

- Resoluciones de acreditación y de posteriores modificaciones.
- *Currículum vitae* de los miembros actuales o que hayan pertenecido al comité.
- Convocatoria y actas de las reuniones del comité.
- Procedimientos normalizados de trabajo del comité, versión actual y archivo histórico.

3.4.1. Instalación

La instalación es una tarea que consiste en la ubicación física de los documentos en las estanterías mediante unidades de instalación, y persigue que los documentos se encuentren accesibles en todo momento y circunstancia, en condiciones de seguridad tanto arquitectónica como ambiental por lo que pueda afectar a su seguridad física y de la información.

Los documentos se protegen desde el punto de vista físico mediante el empleo de cajas especiales de cartón no ácido y resistente, y el adecuado acondicionamiento de los locales que eviten la acción negativa de los factores climáticos, ambientales, biológicos y mecánicos.

Un metro lineal de documentos puede alcanzar los 100 kg por lo que es importante considerar la solidez de las estanterías, así como la solidez mecánica de las instalaciones debido a las cargas que soporta

rá la estructura. Una estimación teniendo en cuenta el tamaño de la documentación manejada en un CEIC y de las dimensiones de las estanterías convencionales fijas arroja unas necesidades de espacio de archivo aproximado de 1 m² por cada 40-50 protocolos.

La información se protege mediante la custodia del archivo y el uso de sistemas de identificación de las unidades de instalación que por sí misma no permita reconocer su contenido, al tiempo que facilita la localización de los documentos mediante la numeración continua de las cajas y el empleo del catálogo de documentos. Escribir el contenido de los documentos como por ejemplo el título, en los lomos de las carpetas o cajas de archivo es un sistema poco útil porque cada búsqueda obliga a leer un número importante de caracteres para conocer el contenido de las unidades de instalación y acceder a los documentos deseados.

En el caso de los CEIC resulta de gran utilidad, si el espacio y los recursos lo permiten, el archivo de cada protocolo en una carpeta AZ, y su identificación mediante el código interno. De esta forma el código interno actúa como una identificación codificada de la documentación y favorece por un lado su ordenación al establecerse una numeración correlativa y por otro agiliza la identificación de su contenido. Para hacer un uso eficiente del espacio sería deseable disponer de carpetas de diferentes grosores ya que probablemente ciertos protocolos (EPAs, observacionales) no requieran

ocupar el espacio de las tradicionales carpetas AZ de 12 cm de ancho.

La gestión de los documentos se debe desarrollar desde el mismo momento de su creación o ingreso, lo que requiere que no se espere a que los documentos sean considerados archivables, sino que se establezca claramente los circuitos y procedimientos de archivo que debe seguir cada uno de los documentos.

Es factible disponer de un archivo al día de los documentos si existe una organización del mismo. Ello puede resultar provechoso e incluso imprescindible, ya que repercutiría en una mayor disponibilidad de espacio en las oficinas, el archivo contaría con información actualizada y se evitaría la pérdida de documentación.

3.4.2. Subsistemas

En un archivo no podemos obviar la importancia económica de la optimización del espacio disponible, en la que la ubicación geográfica es uno de los factores más importantes. Debido al elevado coste por m² del espacio de oficina su uso como lugar de archivo no es rentable. Esta es la razón principal por la que en archivística se suelen distinguir 3 niveles de archivo o subsistemas no estancos, en los que la documentación puede pasar de un subsistema a otro:

— El **archivo de gestión**, o de oficina, comprende los documentos en fase de tra-

mitación, así como los de uso frecuente para la gestión de asuntos corrientes.

- El **archivo intermedio**: el importante volumen de documentos producidos en las organizaciones, más del que razonablemente se puede alojar en las oficinas, y la pérdida de la utilidad de los documentos con el paso del tiempo para la que fueron creados propicia su traslado a este archivo de menor coste. De hecho, transcurrido un año desde la fecha de creación de los documentos, un 90% de los mismos no vuelven a ser utilizados.
- En el **archivo histórico** se seleccionan aquellos documentos que por su valor informativo, histórico, o cultural se conservan para la perpetuidad.

El ciclo vital de los documentos de un CEIC viene determinado por la legislación que obliga a conservar la documentación de un protocolo, al menos hasta 3 años después de finalizado un estudio. La documentación del funcionamiento y actividad del CEIC también debe conservarse durante al menos 3 años desde la finalización del último estudio evaluado. En caso de cese de la actividad del CEIC, la institución en la que esté constituido el comité debe mantener el archivo de la documentación durante los plazos establecidos⁸. En función de esta normativa se propone la creación de los siguientes subsistemas en un CEIC (ver tabla 1):

1. **Archivo de gestión**: Se correspondería con la documentación actualmente en uso, es decir la documentación de

Tabla 1. Archivo de un CEIC y subsistemas.

| Archivo | Fase | Plazos: Protocolos | Plazos: Documentación actividad del CEIC |
|------------|--------------------|---|--|
| Gestión | Creación y Uso | Desde su recepción hasta la emisión del dictamen. | Mes en curso, y 2-3 meses anteriores. |
| Consulta | Uso y Consulta | Desde la emisión del dictamen de evaluación hasta la recepción del informe final. | Último año |
| Intermedio | Uso y Eliminación | Desde la recepción del informe final hasta 3 años después de su finalización. | De 1 al intervalo de tiempo en el que se realiza la reacreditación del CEIC |
| Histórico | Uso y Conservación | En casos excepcionales, a partir de 3 años después de su finalización. | A partir de 3 años hasta al menos 3 años desde la finalización del último estudio evaluado |

protocolos con evaluaciones en el mes en curso, evaluación pendiente de las aclaraciones solicitadas, evaluaciones de modificaciones del mes en curso, así como las actas de los 2-3 meses anteriores. Sería conveniente su ubicación a una distancia muy próxima o en la misma oficina puesto que su consulta será frecuente. La organización y archivo de la documentación desde un principio según las directrices propuestas (3.3. *Organización*) repercutirá positivamente en su gestión posterior.

2. **Archivo de consulta:** Incluiría la documentación de los protocolos desde la emisión del dictamen de evaluación hasta la recepción del informe final. Desde este archivo la documentación podría volver al archivo de gestión en caso de solicitud de evaluación de una modificación o recepción de documentación relacionada con el seguimiento. La situación de este archivo debe

establecerse a una distancia relativamente cercana a las oficinas del CEIC.

3. **Archivo intermedio:** Se trataría de un archivo más alejado de las oficinas en el que se archivarían los protocolos desde la recepción del informe final hasta 3 años después de su finalización.
4. **Archivo histórico:** Recoge los documentos relacionados con el funcionamiento y actividad del CEIC. Es poco probable que un CEIC deba mantener un archivo histórico de protocolos, en todo se podría contemplar únicamente para los dictámenes o para aquellos protocolos que por suponer un riesgo aumentado para los sujetos, haberse notificado reacciones adversas de consecuencias graves o a largo plazo, desarrollar intervenciones de especial riesgo (terapia celular xenogénica) o por estar implicado en posibles requerimientos legales se decida su conservación durante un periodo de tiempo más prolongado.

3.4.3. *Transferencia de fondos*

La transferencia o remisión de fondos es el conjunto de procedimientos mediante los cuales la documentación es remitida de una etapa a otra del archivo, siguiendo unas reglas y plazos establecidos. El traslado de los documentos de unos archivos a otros se debe realizar de forma ordenada, con una periodicidad y en unos plazos de tiempo determinados.

La transferencia entre el archivo de gestión y el de consulta, y viceversa, será bastante frecuente y no requerirá consideraciones especiales, más que la de asegurar la devolución de toda la documentación al archivo de consulta en las mismas condiciones y al lugar adecuado.

La transferencia del archivo de consulta al intermedio requerirá su registro y la destrucción de aquellos documentos inútiles tales como fotocopias de originales, borradores, etc. El momento para realizarlo puede ser inmediatamente al recibir el informe final o de forma anual en los periodos de menor actividad del CEIC.

El empleo de subsistemas y la transferencia de fondos debe considerar los recursos disponibles, (fundamentalmente el espacio) y la ubicación de los archivos (distancia y accesibilidad).

3.5. **Expurgo**

Los documentos presentan un ciclo de vida que se inicia cuando los documentos

ingresan en una organización o son creados por ella, y finaliza cuando se seleccionan aquellos que por su valor constituirán el patrimonio histórico de la organización, mientras que los demás se eliminarán. Son muchas y poderosas las razones por las cuales deben conservarse los documentos, como lo son también los motivos por los que resulta imposible conservarlos en su totalidad. Desde el momento en que el documento pierde su valor administrativo, legal o histórico su conservación no justifica los costes y problemas que ocasiona: destruir lo accesorio permite conservar lo útil. Además, cuanto mayor es el volumen de documentos más compleja es su gestión. En esta tarea es importante tener definido un calendario de eliminación y conservación.

El expurgo es un procedimiento que comprende 3 etapas sucesivas: valoración, selección y eliminación.

3.5.1. *Valoración*

Consiste en el estudio de los documentos: su origen, actividades que recoge, su valor administrativo, legal e histórico, de información y de investigación.

3.5.2. *Selección*

Con la selección se determina el destino de los documentos a partir de su valor y los plazos de conservación o destrucción. Como hemos comentado la legislación establece que la documentación de los proto-

colos debe conservarse hasta 3 años después de su finalización por lo que a partir de ese momento se podría destruir. Si se quiere realizar correctamente esta tarea es necesario identificar la fecha de finalización de cada protocolo de forma que se puedan detectar los protocolos que han alcanzado su fecha de caducidad. Dada la importancia de la documentación, la decisión de eliminarla debería tomarse en el seno del propio CEIC que podría revisar y registrar anualmente cuál es la documentación que se va a proceder a eliminar. La documentación que se decida conservar pasaría al archivo histórico.

3.5.3. Eliminación

La eliminación es el acto por el cual los documentos en función de su selección, son destruidos. El carácter confidencial de la información establece la conveniencia de emplear máquinas destructoras de papel o disponer de alguna empresa de destrucción de retirada de documentación física.

3.6. Documentos electrónicos

En principio, los documentos electrónicos y en papel deben ser gestionados siguiendo las mismas premisas si bien algunas características obligan a que se haga más o menos hincapié en ciertos aspectos:

- La legibilidad de los documentos electrónicos puede verse afectada por el hardware y el software empleado, debiéndose establecer mecanismos para que el contenido, contexto y estructura de los documentos puedan ser accesibles al margen de los cambios tecnológicos.
- Los documentos sean electrónicos o en papel, deben estar adecuadamente clasificados y organizados por categorías. El mismo sistema planteado previamente de carpetas y subcarpetas puede aplicarse a la documentación electrónica de los protocolos siendo imprescindible la asignación del código interno a las carpetas para su correcta identificación.
- Cada vez es más habitual que los documentos relativos a un mismo procedimiento se presenten en distintos soportes y formatos, estos sistemas mixtos plantean la dificultad de mantener los vínculos entre unos y otros. En los CEIC desde el momento en que identifiquemos la documentación electrónica y en papel con el código del protocolo esta relación ya se encuentra establecida.
- Los documentos electrónicos deben ser **conservados como documentos electrónicos**. La impresión en papel de los mismos ocasiona duplicidad de información y requiere el establecimiento de procedimientos para definir el carácter de copia de los documentos.
- El almacenamiento de documentos electrónicos requiere de planes y estrategias para prevenir su pérdida como es la realización de **copias de seguridad**.
- El archivo intermedio e histórico de los documentos electrónicos debe realizarse en un **archivo externo off-line** (CD).

— Los documentos electrónicos también ocupan volumen –en términos de memoria– por lo que también le son de aplicación las rutinas de expurgo.

4. Sistema de información

4.1. Generalidades

Un Sistema de información (SI) se define como el conjunto de procesos que, operando sobre una colección de datos estructurada según las necesidades de una organización, recopila, elabora y distribuye la información necesaria para sus procesos y para las actividades de dirección y control correspondien-

tes, apoyando al menos en parte, la toma de decisiones necesarias para desempeñar las funciones y procesos de negocios de la organización de acuerdo a su estrategia¹⁴.

En un SI se distinguen los siguientes componentes:

- El **equipo de soporte** formado por el hardware y software necesario para que el SI pueda operar.
- El **recurso humano** que interactúa con el SI, el cual está formado por las personas que utilizan el sistema, también conocidos como usuarios.

Tabla 2. Principales puntos débiles que afectan a la gestión de los documentos en un CEIC.

| Oportunidades de Mejora | Soluciones |
|---|---|
| Descontrol de versiones y copias | Control de versiones. Registro de la documentación. Identificación de la documentación. |
| Acumulación de documentación innecesaria | Definición de documentación adecuada. Eliminación de documentación superflua. Implantación de calendario de conservación y eliminación de documentos. |
| Pérdida de información | Control de la documentación. Archivo al día de la documentación. |
| Excesivo número de documentos | Definición de documentación adecuada. Normalización de la documentación. |
| Déficit de espacio de archivo | Establecimiento de subsistemas. Implantación de calendario de conservación y eliminación de documentos. |
| Excesiva carga de trabajo Escasos recursos humanos | Planificación. Simplificación de la documentación. Empleo de herramientas informáticas. |
| Desorganización de la documentación | Definir la clasificación, ordenación y descripción de los documentos. Mantener un archivo al día de la documentación. |

- Los **procedimientos y las prácticas habituales de trabajo**.
- La **información**, en la que los datos deben estar procesados de tal manera que resulten útiles o significativos para el receptor de los mismos. Resulta de suma importancia que la información sea relevante, precisa, completa, adecuada, comprensible y con un nivel de detalle óptimo.

Las actividades básicas que realiza un SI vienen definidas por: entrada, almacenamiento, procesamiento y salida de información:

- La **entrada** de información es el proceso mediante el cual el SI toma los datos que requiere para procesar la información. Las entradas pueden ser manuales o automáticas.
- El **almacenamiento** es una de las actividades más importantes que presenta una computadora, ya que a través de esta propiedad el sistema puede recordar la información guardada en la sección o proceso correspondiente.
- El **procesamiento de información** es la capacidad del SI para efectuar cálculos de acuerdo con una secuencia de operaciones preestablecida. Estos cálculos pueden efectuarse con datos introducidos recientemente en el sistema o bien con datos que están almacenados. Esta característica de los sistemas permite la transformación de datos fuente en información que puede ser utilizada para la toma de decisiones.
- La **salida** es la capacidad del SI para sacar la información procesada.

Los SI cumplen tres objetivos básicos dentro de las organizaciones:

1. Automatización de procesos operativos.
2. Proporcionar información que sirva de apoyo al proceso de toma de decisiones.
3. Lograr ventajas competitivas a través de su implantación y uso.

4.2. Sistema de información en un CEIC

El elevado volumen de trabajo, tanto administrativo como técnico y el importante número de protocolos evaluados por los CEIC constituyen una causa suficiente para reflexionar acerca de la introducción de un sistema de información en estos comités. Si además consideramos que los recursos con los que cuentan los CEIC son a menudo insuficientes, la optimización de las actividades y tareas a realizar pueden llegar a ser elementos vitales. La existencia de un entorno informático en un CEIC debería agilizar el trabajo administrativo, facilitar la evaluación y seguimiento de los ensayos y permitir un análisis de la actividad realizada.

La introducción de un SI debe sustentarse sobre la base de la obtención de un beneficio, ya sea mediante la automatización de tareas o la obtención de información de actividad relevante. Las bases de datos en las que prima el registrar por registrar se encuentran avocadas al fracaso debido a los problemas de subregistros, introducción de información no fiable y escasa fun-

cionalidad. Por el contrario, las aplicaciones que logran integrar la propia actividad en el registro y en el que todos los usuarios obtienen algún tipo de beneficio son las que presentan una mayor probabilidad de éxito, ya que todos los usuarios están interesados en el correcto funcionamiento de la aplicación.

Al igual que un sistema de gestión de documentos y archivos, la implantación de un sistema de información en un CEIC requiere de un estudio previo de sus funciones, de la norma que regula a estos comités, de los procesos implicados, etc.

Uno de los elementos clave en el diseño de un SI consiste en adoptar un enfoque sistémico, es decir adoptar una visión global de los procesos implicados, que se irá refinando progresivamente mediante una descomposición cada vez más detallada. En los CEIC se deberá tener en cuenta las actividades que se realizan, las interrelaciones entre ellas y entre los datos registrados, así como la participación de diferentes actores en el proceso de evaluación y seguimiento de los protocolos como la secretaría, miembros del comité, farmacia y gestión económica.

Es fundamental definir qué información se desea recoger, y establecer los criterios para que esta información sea fiable y precisa. Para ello será necesario establecer una codificación consensuada de los diferentes campos, definir filtros, campos condicionados y reglas de validación. La presencia de campos cerrados permite la

uniformidad de la información y la realización de memorias de actividad, mientras que también resultan útiles los campos de texto para comentarios y observaciones.

Se deben considerar las oportunidades de mejora y sus posibles soluciones (ver tabla 2), por ejemplo todas aquellas opciones que supongan un ahorro de trabajo como puede ser evitar la duplicación de información, eliminar las actividades que no aportan valor al proceso, automatizar al máximo las actividades como por ejemplo a través de avisos, elaboración automática de informes y memorias de actividad, etc.

Así mismo, es conveniente establecer las funcionalidades que debe cumplir una aplicación informática para los CEIC, entre las que podemos destacar:

- Gestión de la actividad del CEIC: calendario de reuniones y composición del comité.
- Registro de entrada y salida de documentos.
- Registro y acceso a la información de forma ágil y sencilla.
- Alta de protocolos y recogida de la información relevante: datos administrativos y técnicos.
- Gestión de protocolos unicéntricos y multicéntricos, ya sea la participación como CEIC local o de referencia.
- Gestión de evaluaciones de los miembros, aportaciones de CEIC y dictamen.
- Elaboración automatizada de informes estandarizados del CEIC y de los proto-

- colos (convocatorias, actas, dictamen, etc.).
- Obtención automatizada de memorias de actividad.
 - Avisos de tareas pendientes (documentos no remitidos al CEIC, protocolos pendientes de la emisión de aportaciones o dictamen, seguimiento, facturación).
 - Facilidad para realizar un seguimiento efectivo.
 - Posibilidad de incluir archivos adjuntos.
 - Capacidad de búsqueda de protocolos por diferentes criterios (administrativos, técnicos, económicos).
 - Enlace de correo electrónico y páginas Web.
 - Gestión de usuarios y contraseñas.
 - Herramientas para poder realizar copias de seguridad.

La Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios ha puesto a disposición de los CEIC una aplicación Web denominada Sistema Informático de Comunicación de CEIC (SIC-CEIC) que resulta útil como sistema para el intercambio de comunicaciones y experiencias entre la mayoría de los CEIC pero cuya función no es actuar como un SI en cada uno de los CEIC.

Una encuesta realizada en 2006 a los CEIC acreditados en la que se abordaban diferentes aspectos relacionados con los recursos de estos comités¹⁵ puso de manifiesto que un 15% de los comités no disponían de ninguna base de datos para la gestión de ensayos clínicos. Del 83% de

CEIC que afirmaron disponer de una base de datos un 80% contestaron que se trataba de bases de datos propias.

Con el objetivo de facilitar y apoyar el trabajo de los comités se propuso el desarrollo de una herramienta informática que lograra una gestión ágil y de calidad de la información, y permitiera la evaluación de su actividad de forma sistemática y periódica. La Fundación AstraZeneca acogió este proyecto con gran entusiasmo y financió el desarrollo de GIDEC (Gestión Informatizada de Comités y Ensayos Comités) durante el año 2005.

GIDEC es una potente herramienta de fácil manejo que ha sido especialmente diseñada para cubrir las necesidades específicas de los CEIC: evaluación de un protocolo y sus modificaciones, gestión del contrato, facturación, gestión de la dispensación de los medicamentos, seguimiento del ensayo, gestión de la actividad y composición del CEIC, etc.; realizándose una gestión integral y multidisciplinar del estudio¹⁶. La aplicación ha sido diseñada tras un exhaustivo estudio del funcionamiento de los CEIC y una amplia revisión tanto de la normativa vigente como de los procedimientos normalizados de trabajo de los CEIC, y siguiendo los criterios y requisitos expuestos a lo largo de este capítulo. Las aportaciones de profesionales directamente implicados en el funcionamiento de los CEIC han sido sin duda claves para enriquecer este proyecto.

Se trata de una aplicación cliente-servidor en la que los datos se ubican en uno de los

ordenadores del CEIC, y mediante la definición de usuarios y sus perfiles se permite el acceso a la aplicación desde diferentes puntos de la organización.

GIDEC fue pilotada durante varios meses en el CEIC del Hospital Universitario Gregorio Marañón de Madrid. Tras el pilotaje exitoso de la aplicación GIDEC se presentó a los CEIC durante la III Reunión Nacional de Comités de Ética e Investigación Clínica que tuvo lugar en Bilbao en Septiembre de 2005. La acogida de los CEIC fue excelente ya que se ponía a disposición de los CEIC y de forma gratuita, a través de www.astrazeneca.es/fundacion y de www.gidec.org, una aplicación profesional y adaptada al complicado proceso del trabajo de estos comités.

Desde su presentación en septiembre de 2005 en el Encuentro de Comités Éticos de Investigación Clínica en Bilbao se ha ido incorporando nuevas funciones y mejoras, y su uso se ha consolidado entre los CEIC españoles. Así, en la encuesta realizada en mayo de 2006 se constataba que el 13% de los CEIC empleaban GIDEC como su base de datos¹⁵ mientras que en las Guías Operativas para las CEIC: Evaluación de Ensayos Clínicos¹⁷, publicadas en octubre de 2006, se estima que cerca de la mitad de los CEIC emplean GIDEC como soporte informático. El servidor Web de GIDEC ha registrado durante 2006/2007 una media mensual de 15 descargas de la aplicación y 20 actualizaciones.

Una de las premisas en el desarrollo de GIDEC es el compromiso de mejora conti-

nua que se concreta con la publicación de nuevas versiones y actualizaciones periódica¹⁸. Además, se pretende que el esfuerzo de un comité repercuta en beneficio de todos, por lo que las sugerencias y aportaciones recibidas cuando se incorporan, se ponen a disposición gratuita de todos los demás.

5. Bibliografía

1. Anexo 4. Comités éticos de investigación clínica acreditados en España. Aclaraciones sobre la aplicación de la normativa de ensayos clínicos a partir del 1 de mayo de 2004 (versión 15 de julio de 2004). Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ministerio de Sanidad y Consumo. Ed. 07/2006 [actualizado 2006; citado 10 mayo de 2007], disponible en: <http://www.msc.es/profesionales/farmacia/CEIC/formDirectCEIC.jsp>.
2. RD 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos. *BOE* n.º 33, de 7 de febrero de 2004.
3. CIOMS. International guidelines for ethical review of epidemiological studies. Ginebra: Council for International Organisations of Medical Sciences, 1991.
4. Laporte J.R., Gómez A., Sacristán J.A., de Abajo F.J. Informe sobre los procedimientos de evaluación y control a emplear con los estudios de post-autorización. Comisión asesora del comité de seguridad de medicamentos, 2001.
5. García Saiz M., Boada J.N., Suárez. Adaptación de los Comités Éticos de Investigación

- Clínica (CEIC) tras la aplicación de la nueva legislación sobre Ensayos Clínicos (EC) con medicamentos. Resultados de una encuesta de opinión enviada a los CEIC acreditados. ICB Digital 2005; 29: 2-9.
6. Cruz Mundet J.R. La gestión de documentos en las organizaciones. Madrid: Pirámides, 2006.
 7. Norma ISO 15489-1 (2001): Information and documentation – Records Management.
 8. Orden SCO/256/2007, de 5 de febrero, por la que se establecen los principios y las directrices detalladas de buena práctica clínica y los requisitos para autorizar la fabricación o importación de medicamentos en investigación de uso humano. *BOE* n.º 38, de 13 de febrero de 2007.
 9. Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. *BOE* n.º 178, de 27 de julio de 2006.
 10. Detailed guidance on the application format and documentation to be submitted in an application for an Ethics Committee opinion on the clinical trial on medicinal use. Ed. February 2006. En: EudraLex The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. Vol. 10 - Clinical trials. European Commission - Enterprise and Industry Directorate General. [Citado 10 de mayo de 2007], disponible en: <http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/homev10.htm>.
 11. Detailed guidance on the collection, verification and presentation of adverse reaction reports arising from clinical trials on medicinal products for human use. Ed. April 2006. En: EudraLex The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. Vol. 10 - Clinical trials. European Commission - Enterprise and Industry Directorate General. [Citado 10 de mayo de 2007], disponible en: <http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/homev10.htm>.
 12. Documentos técnicos, difundidos como propuesta, en materia de evaluación de ensayos clínicos por los CEIC. Centro Coordinador. Ministerio de Sanidad y Consumo. [Citado 10 de mayo de 2007] Disponible en: <http://www.msc.es/profesionales/farmacologia/CEIC/documentosTec.htm>.
 13. Detailed guidance on the European clinical trials database (EUDRACT Database). Ed. April 2003. European Commission. [Citado 10 de mayo de 2007], disponible en: <http://eudract.emea.europa.eu/document.htm>.
 14. Piattini Velthuis M.G., Calvo-Manzano J.A., Cervera J., Fernández L. Análisis y diseño detallado de aplicaciones informáticas de gestión. Ed. Rama, 1996.
 15. Saldaña M. Recursos y logística de los comités éticos de Investigación Clínica. ICB Digital 2007; 46: 2-9.
 16. Pérez A., Cantero M., Galende I. GIDEC, gestión informatizada de ensayos y comités. IX Congreso Nacional de Informática de la Salud. Madrid, 2006.
 17. Galende I. Guías operativas para los CEIC: Evaluación de ensayos clínicos. 1.ª Edición. Madrid: Ergon; 2006.
 18. www.gidec.org. [Consultado 10 de junio de 2007], última versión disponible GIDEC 0.974-06/06/2007.

Anexo. Gestión de la documentación e información en un CEIC

Tabla A.1. Documentación relacionada con la actividad del CEIC.

| Actividad | Documentos | Entrada (E)/ Salida (S) | Origen/Destinatario | Observaciones |
|------------------|---|--------------------------------|---|--|
| Guía | Normativa | E | UE/ MSC/ CCAA | |
| | Procedimientos Normalizados de Trabajo | S | Miembros CEIC/ Autoridad sanitaria competente | Como mínimo se referirán a: composición y requisitos de sus miembros, periodicidad de las reuniones, procedimiento de convocatoria, aspectos administrativos (incluyendo documentación a presentar), casos en los que se podrá realizar una revisión rápida y su procedimiento, evaluación inicial y seguimiento, preparación y aprobación de las actas, archivo y conservación. |
| Composición | Solicitud altas y bajas de miembros del CEIC | S | Autoridad sanitaria competente | |
| | Currículo vitae de los miembros del CEIC | E | Miembros del Comité | |
| | Declaración de intereses e los miembros del CEIC | E | Miembros del Comité | |
| | Certificado composición CEIC | S | Autoridad sanitaria competente/Promotor/Monitor | |
| Actividad | Convocatorias reuniones | S | Miembros CEIC/ Promotor/Monitor/ | |
| | Actas reuniones | S | Miembros CEIC/ Autoridad sanitaria competente | A requerimiento en alguna Comunidad Autónoma. |
| Acreditación | Solicitud/Renovación acreditación | S | Autoridad sanitaria competente | |
| | Informe Auditorias al CEIC | E | Autoridad sanitaria competente | |
| | Informe de respuesta y/o alegaciones a la auditoria | S | Autoridad sanitaria competente | |
| | Resolución de acreditación | E | Autoridad sanitaria competente | |
| Evaluación | Memoria de actividad | S | Centro/ Publicaciones/ Autoridad sanitaria competente | Generalmente con periodicidad anual |

*Autoridad sanitaria competente u Autoridad sanitaria competente en cada Comunidad Autónoma.

Tabla A.2. Documentación relacionada con los protocolos.

| Actividad | Documentos | Entrada (E)/ Salida (S) | Origen/Destinatario | Observaciones |
|--|--|-------------------------|--------------------------|--|
| Evaluación Protocolo | Documento de confirmación del n.º EudraCT † | E | Promotor/Monitor | |
| | Carta de acompañamiento *† | E | Promotor/Monitor | |
| | Formulario de solicitud *† | E | Promotor/Monitor | |
| | Listado de autoridades a los que ha sido remitida la solicitud de evaluación y evaluación si se encuentra disponible † | E | Promotor/Monitor | |
| | Protocolo *† | E | Promotor/Monitor | Debe incluir al menos resumen en español. Pueden remitirse diferentes versiones al introducirse modificaciones. |
| | Manual del Investigador *† | E | Promotor/Monitor | |
| | Consentimiento Informado *† | E | Promotor/Monitor | Pueden remitirse diferentes versiones al introducirse modificaciones. |
| | Hoja de Información al paciente *† | E | Promotor/Monitor | Pueden remitirse diferentes versiones al introducirse modificaciones. |
| | Idoneidad del investigador y colaboradores *† | E | Promotor/Monitor | |
| | Idoneidad de instalaciones*† | E | Promotor/Monitor | |
| | Memoria Económica *† | E | Promotor/Monitor | |
| | Póliza seguro/ garantía financiera *† | E | Promotor/Monitor | |
| | Procedimiento reclutamiento pacientes *† | E | Promotor/Monitor | Generalmente incluido en Protocolo. |
| | Compromiso Investigadores *† | E | Promotor/Monitor | |
| | Cuaderno recogida de datos † | E | Promotor/Monitor | |
| | Tasas | E | Promotor/Monitor | |
| | Hoja notificación al Ministerio Fiscal - Menores | E | Promotor/Monitor | Solicitado por algunos CEIC. |
| Valoración ética realizada por el investigador coordinador, si no figura en el formulario de solicitud † | E | Promotor/Monitor | Habitualmente no en uso. | |

* RD 223/2004²† Detailed guidance on the application format and documentation¹⁰

Tabla A.2. Documentación relacionada con los protocolos. (continuación)

| Actividad | Documentos | Entrada (E)/ Salida (S) | Origen/Destinatario | Observaciones |
|------------------------------|--|-------------------------|--|---|
| Evaluación Protocolo (cont.) | Ficha técnica del producto, si se encuentra comercializado en la UE † | E | Promotor/Monitor | |
| | Conformidad del centro † | E | Promotor/Monitor | Generalmente se remite tras la evaluación y aprobación y su entrada se considera una notificación. |
| | Acuerdo entre investigadores y centro † | E | Promotor/Monitor | Habitualmente no en uso |
| | Notificación de la admisión a trámite (Validación de la solicitud) *† | S | Promotor/Monitor | Se debe informar de la adecuación o no de la documentación remitida y de la fecha de comienzo del periodo de revisión en un plazo de 10 días. |
| | Evaluación Dictamen | E E/S | Miembros del CEIC Promotor/Monitor/ CEIC implicados en caso de EECC multicéntricos | Dictamen motivado que puede ser de aprobación, rechazo o solicitud de aclaraciones. Dispone de un plazo de 60 días, de 90 días en caso de terapia génica, celular somática o con organismos modificados genéticamente e indefinido si terapia celular xenogénica. |
| | Aportaciones | E/S | CEIC | |
| | Respuestas a la solicitud de aclaraciones | E | Promotor/Monitor | Pueden venir acompañadas de nuevas versiones de protocolo, consentimiento u hoja de información. |
| | Solicitud de modificación (1. Modificaciones en protocolo, manual investigador, hoja de información, recogida de datos; 2. Cambio de centro o investigador, investigador coordinador, promotor o representante legal, monitor, datos de contacto, calidad medicamento en investigación; 3. Subestudio) | E | Promotor/Monitor | Debe ir acompañada de la documentación pertinente según la modificación solicitada. |

* RD 223/2004²† Detailed guidance on the application format and documentation¹⁰

Tabla A.2. Documentación relacionada con los protocolos. (continuación)

| Actividad | Documentos | Entrada (E)/ Salida (S) | Origen/Destinatarario | Observaciones |
|-------------------------------|---|-------------------------------|---|--|
| Evaluación modificación | Dictamen | E/S | Promotor/Monitor CEIC implicados en caso de EECC multicéntricos | Dictamen motivado que en el caso de evaluación de modificaciones sólo podrá ser de aprobación o rechazo. Dispone de un plazo de 35 días. |
| | Aportaciones | E/S | CEIC | Se remite a los CEIC a través de la aplicación SIC-CEIC. |
| | Acontecimiento adverso | E | Promotor/Monitor | Las graves e inesperadas deberían comunicarse en un plazo no superior a 15 días desde su conocimiento. |
| Seguimiento (Notificaciones) | Ampliación periodo de inclusión | E | Promotor/Monitor | |
| | Autorización Agencia Española de Medicamentos | E | Promotor/Monitor | |
| | Cambio ficha técnica | E | Promotor/Monitor | |
| | Cancelación Ensayo | E | Promotor/Monitor | |
| | Cierre centro | E | Promotor/Monitor | |
| | Comunicación al Ministerio Fiscal – sección menores | E | Promotor/Monitor | |
| | Conformidad del centro | E | Promotor/Monitor | |
| | Fin reclutamiento | E | Promotor/Monitor | |
| | Finalización ensayo | E | Promotor/Monitor | Debe notificarse en el plazo de 90 días tras su finalización. |
| | Inclusión primer sujeto | E | Promotor/Monitor Investigador | |
| | Información de seguridad | E | Promotor/Monitor | |
| | Informe anual | E | Promotor/Monitor | Cuando la duración del ensayo es superior a 1 año. |
| | Informe cancelación | E | Promotor/Monitor | Debe notificarse en el plazo de 15 días tras su cancelación. |
| | Informe final | E | Promotor/Monitor | Debe notificarse en el plazo de 1 año tras su finalización. |
| | Publicaciones | E | Promotor/Monitor | |
| Entradas y salidas de sujetos | E | Promotor/Monitor Investigador | | |

* RD 223/2004²† Detailed guidance on the application format and documentation¹⁰

Tabla A.2. Documentación relacionada con los protocolos. (continuación)

| | | | |
|--|-----------------|-----|--|
| Seguimiento (Notificaciones) (cont.) | Correspondencia | E/S | Promotor/Monitor Investigador Agencia Española Medicamento CEIC implicados y referencia |
| Correspon- dencia | | | |

* RD 223/2004²

† *Detailed guidance on the application format and documentation*¹⁰

SECCIÓN II

Guías para la evaluación de ensayos clínicos en

Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica y Asma Bronquial **4**

Luis Puente Maestu

*Jefe de Sección de Pruebas Funcionales y Broncoscopias.
Hospital General Universitario Gregorio Marañón*

José María Zubeldia Ortuño

*Médico Adjunto del Servicio de Alergia.
Hospital General Universitario Gregorio Marañón*

1. Introducción
2. Consideraciones generales
 - 2.1. Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC)
 - 2.2. Asma Bronquial (AB)
3. Diseños experimentales en EPOC y AB
 - 3.1. Ensayos clínicos controlados aleatorizados con grupo placebo
 - 3.2. Ensayos clínicos controlados aleatorizados con comparador activo
 - 3.3. Diseño cruzado
 - 3.4. Diseño sin grupo control
 - 3.5. Estudios observacionales o postautorización
4. Variables relevantes en los ensayos clínicos de EPOC y AB
 - 4.1. Mortalidad
 - 4.2. Variables fisiológicas
 - 4.3. Variables orientadas al sujeto
 - 4.4. Nutrición
 - 4.5. Herramientas multidimensionales
 - 4.6. Biomarcadores
 - 4.7. Variables farmacoeconómicas
5. Bibliografía

1. Introducción

La evaluación ética de los protocolos de investigación se fundamenta en la aplicación de forma objetiva y consistente de una serie de normas legales y principio ético.

cos. Algunos aspectos de las normas son claros y no se prestan a interpretaciones, pero muchos de los principios son difíciles de aplicar en situaciones complejas en las que pueden entrar en conflicto diferentes aspectos.

No vamos a entrar en la interpretación de la normativa legal sobre investigación biomédica y confidencialidad, cuyo conocimiento debería ser obligatorio para cualquiera que se plantee evaluar ensayos clínicos y otros estudios, pero sí describiremos en esta introducción los principios éticos que determinan la licitud de determinados aspectos de la investigación. Estos principios son los de beneficencia, no-maleficencia, justicia y autonomía. De ellos el más difícil de interpretar es primero. En ocasiones un nuevo producto puede suscitar la esperanza de un avance significativo para la mejoría o curación de una enfermedad, pero es más frecuente que el beneficio esperable sea discreto, incierto para el sujeto o no exista, como por ejemplo en los grupos con placebo, si exceptuamos la posible mayor atención que al sujeto se le suele prestar por participar en un estudio. En estos casos, la interpretación del **principio de beneficencia** podría hacerse desde la perspectiva kantiana, según la cual nunca sería ética la investigación si no beneficia al sujeto, o desde la utilitarista en la que el beneficio del individuo debe supeditarse a la utilidad social. Sin embargo, hay un punto más próximo a la primera postura que a la segunda, según el cual cuando se han minimizado los perjuicios (maleficencia) y no hay otra forma de obtener evidencia científica, sería lícito llevar a cabo la investigación si el sujeto está adecuadamente informado y lo acepta.

El **principio de no-maleficencia** significa que en ninguno de los brazos de un estudio

el sujeto pueda padecer efectos indeseables, particularmente si suponen riesgo mortal, daños permanentes o dolor, según el conocimiento científico disponible en el momento de la investigación. Conforme un producto se vaya desarrollando se dispondrá de más información de seguridad, pero está claro que, sobre todo en las primeras fases, siempre hay riesgos. Es bueno considerar en estos casos si el balance riesgo/beneficio esperable por el producto o técnica en estudio es mucho mayor que el de otros tratamientos aceptados para la misma enfermedad, o el de otras situaciones reales en las que se admiten riesgos individuales a la espera de beneficios sociales como las curvas de aprendizaje de los profesionales sanitarios en formación o de los equipos que instauran técnicas novedosas.

El **principio de justicia** consiste en que los perjuicios y beneficios de la investigación se distribuyan equitativamente entre los sujetos, promotores, investigadores y proveedores de asistencia sanitaria. Este principio implica que no se discrimine a nadie por razones de edad, sexo o raza y justifica el tomar medidas para que la investigación no perjudique económicamente al sujeto que participa, el pago a los investigadores por el esfuerzo invertido, que no se utilicen recursos del sistema sanitario en perjuicio de otros usuarios o el control por los comités de ética para que no existan carteras de sujetos que se recluten reiteradamente en los distintos ensayos de los grupos investigadores.

Finalmente está el **principio de autonomía**. Es importante que el paciente esté informado y aquí nuevamente hay dos posturas: que al sujeto se le dé una información escrita exhaustiva, o sencillamente que se le informe de los aspectos principales de la investigación –para evitar abrumarlo– y que acabe por no entender ni lo esencial (que participa en una investigación y su objetivo, los prejuicios más relevantes y frecuentes, su derecho a abandonar sin dar explicaciones ni represalias, y su consentimiento para que sus datos sean vistos y usados exclusivamente por las personas involucradas en el proyecto). Es nuestra experiencia que en este aspecto cada comité tiene su librito y a veces se piden modificaciones puntillosas. Hay que entender que la exhaustividad reduce el espacio para la interpretación por terceras personas de si la información ha sido suficiente o no, y también que en los estudios de sujetos con asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), cuyos objetivos no sean el tratamiento de situaciones agudas, el paciente tiene tiempo para analizar despacio el documento aunque sea «razonablemente» largo.

Es necesario ser especialmente cuidadosos con los estudios que involucran a poblaciones cuya autonomía este disminuida como menores, fetos (embarazadas), incapaces o disminuidos mentales y personas con dificultad de comunicación. La hoja de información y el consentimiento informado deben en cualquier caso cumplir lo establecido en el RD 223/2004, de 6 de

febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos¹.

Además de aplicar objetivamente estos cuatro principios el evaluador debe dejar a un lado sus prejuicios personales o culturales, los más frecuentes en nuestra experiencia son: los contra o a favor de determinados grupos investigadores o ciertos temas de moda; el de suponer que si hay intereses –sobre todo si son económicos– hay injusticia; la presunción –sin pruebas– de intereses ocultos (a veces se suponen o intuyen intereses comerciales, pero hay que tener pruebas); el intento de controlar el gasto farmacéutico por el método de dificultar la investigación; o también la idea –muy extendida– de que cualquier producto nuevo será bueno para el paciente (véase más adelante en estudios de continuación). Los estudios con remedios naturales, ciertas tecnologías curiosas o los productos alimentarios, deben evaluarse con el mismo rasero que los productos farmacéuticos.

2. Consideraciones generales

2.1. Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

La **prevalencia** de la EPOC oscila entre 4% y 10% en la población de más de 40 años y puede llegar a más del 15% en los mayores de 65 años^{2, 3}. Tan sólo una cuarta parte de la población EPOC tiene un diagnóstico médico⁴. Esto supone que en España hay entre 600.000 y 800.000 personas diag-

nosticadas de EPOC y cifras similares, en proporción a su población, en los demás países de Europa o Estados Unidos en los que se suelen llevar a cabo la mayoría de los estudios clínicos. Por su historia natural la EPOC no afecta a niños ni, salvo excepciones, a mujeres en edad fértil, pero afectar a poblaciones geriátricas (entendida a efecto de los ensayos clínicos como mayor de 65 años⁵).

La EPOC **se define** como una enfermedad pulmonar crónica progresiva asociada a una respuesta inflamatoria patológica del pulmón al humo de tabaco y otros agentes inhalados, con efectos sistémicos significativos y caracterizada por la limitación al flujo aéreo que no es totalmente reversible⁶. Debido a que a día de hoy no se ha identificado ninguna otra variable funcional o biológica que permita definir la EPOC igual o mejor que el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁), **el diagnóstico** suele basarse en 4 criterios:

1. Edad superior a 40 años,
2. Antecedente de exposición al tabaco (aunque también se producen casos en no fumadores expuestos de forma prolongada a vapores y humos industriales o humo de lumbre),
3. Expectoración mantenida al menos 3 meses al año durante más de dos años, y
4. Patrón obstructivo en la espirometría forzada (FEV₁/FVC inferior a 70% tras broncodilatadores). En muchos estudios se exige una prueba de broncodila-

tadores negativa para homogeneizar la población, esto excluye a un 15-30% de los EPOC en los que dicha prueba resulta positiva⁶ y no garantiza diferenciar los EPOC de los pacientes asmáticos⁷, pero esta diferenciación es también difícil en la práctica clínica en ciertos casos.

También puede ser relevante para algunos estudios valorar la respuesta a glucocorticoides inhalados u orales⁸, pues se ha visto que los que responden a ellos son una sub-población particular que puede sesgar el efecto en respuesta a ciertos tratamientos y en particular los propios glucocorticoides inhalados^{6,9}. Esta discriminación no es en general necesaria salvo que sea importante evitar dicho sesgo para los objetivos del estudio.

Los pacientes con EPOC que vayan a participar en estudios de terapias de mantenimiento deben estar estables durante un periodo previo suficiente, definido en el protocolo de investigación que, además, debe concretar qué se considera situación estable. Es admisible incluir fumadores si los objetivos del estudio así lo requieren, pero se debe estratificar a los pacientes como fumadores o no y registrar si dejan de fumar durante el estudio ya que es un factor de confusión que puede sesgar el efecto de las intervenciones⁸.

Con independencia de la función pulmonar, los pacientes con EPOC son muy heterogéneos en cuanto a su sintomatología, limitación de las actividades de la vida diaria y la

velocidad de progresión de la misma. A pesar de ello, la forma más extendida de clasificar la gravedad de la EPOC es mediante la espirometría⁶ (tabla 1). Se sabe que hay otros factores que afectan al pronóstico de forma independiente como el estado nutricional, la capacidad funcional medida por una prueba de esfuerzo, la insuficiencia respiratoria y las comorbilidades⁶.

Tabla 1. Clasificación espirométrica de la gravedad de la EPOC basada en el FEV₁-post-BD

| | |
|-------------------------------|--|
| Estadio I: leve | FEV ₁ /FVC < 70% FEV ₁ ≥ 80% predicho |
| Estadio II: Moderado | FEV ₁ /FVC < 70% 50% ≤ FEV ₁ < 80% predicho |
| Estadio III: Severo | FEV ₁ /FVC < 70% 30% ≤ FEV ₁ < 80% predicho |
| Estadio IV: Muy severo | FEV ₁ /FVC < 70% FEV ₁ < 30% predicho FEV ₁ < 50% predicho + insuficiencia respiratoria crónica |

Post-BD: Postbroncodilatadores. **FEV₁:** Volumen espiratorio forzado en un segundo; **FVC:** Capacidad vital forzada; **Insuficiencia respiratoria:** Presión parcial de oxígeno en arteria (**PaO₂**) < 8,0 kPa (60 mmHg) con o sin presión parcial de dióxido de carbono (**PaCO₂**) > 6,7 kPa (50 mmHg) respirando aire a nivel del mar.

Recientemente se ha publicado un índice, el BODE¹⁰, que integra varios de estos aspectos, aunque su aplicación clínica no está a día de hoy muy difundida, pues requiere una prueba de marcha para obtenerlo, lo que complica notablemente la evaluación de la gravedad e introduce un factor más de (mucho) variabilidad entre sujetos y centros (tabla 2). De hecho, un

panel de expertos que analizó multitud de variables pronósticas en la EPOC consideraba difícil estandarizar la prueba de marcha a pesar de existir recomendaciones publicadas^{11, 12}. Dicho panel, basándose en un análisis de componentes principales de más de 40 variables, se llegó a la conclusión de que una escala muy similar al BODE, llamada PCA (de *Principal Component Analysis*), en la que no se incluía la prueba de marcha, pero sí la gasometría arterial en los pacientes más severos, era mejor método de pronóstico que el FEV₁¹¹ aunque según los autores del BODE puede que no tan buena como la suya¹¹.

Tabla 2. Variables para el cálculo del Índice BODE

| Variable | Puntos del índice BODE | | | |
|-----------------------------------|------------------------|---------|---------|------|
| | 0 | 1 | 2 | 3 |
| FEV ₁ % predicho | ≥65 | 50-64 | 36-49 | ≤35 |
| Distancia andada en 6 minutos (m) | ≥350 | 250-349 | 150-249 | ≤149 |
| Escala de disnea MMRC | 0-1 | 2 | 3 | 4 |
| Índice de masa corporal | >21 | ≤35 | | |

El acrónimo **BODE** procede de las palabras en inglés *Degree of airflow Obstruction and Dyspnea, and Exercise capacity*; **FEV₁:** Volumen espiratorio forzado en un segundo; **MMRC** Escala Modificada de la del *Medical Research Council*³.

En los estudios de pacientes con EPOC se debe considerar inapropiado limitar la inclusión de mayores de 65 años o con comorbilidades, pues pacientes de estas características constituyen una buena parte de la población real que necesita asistencia^{5, 6} y solamente observándoles se podrán de-

tectar interacciones de los fármacos con las enfermedades concomitantes de los pacientes. Dado que la EPOC afecta también a mujeres, y es previsible que en el futuro aumente la frecuencia en población femenina, tampoco está justificado excluir mujeres de los estudios de EPOC. Puede ser razonable, sin embargo, hacer estudios farmacodinámicos o de seguridad que incluyan sólo mayores de 65 años⁵.

2.2. Asma Bronquial

El asma es una enfermedad inflamatoria crónica de las vías aéreas, asociada a hiperreactividad que lleva a episodios recurrentes de disnea, tos o sibilancias, generalmente con obstrucción variable del flujo aéreo que revierte espontáneamente o con medicación. La prevalencia del asma oscila entre el 1 y el 15% de la población según el criterio epidemiológico empleado y el grupo de edad^{14, 15}. En España existen más de dos millones de asmáticos, siendo el 45-65% de causa alérgica¹⁶.

La mayoría de los estudios definen a los pacientes asmáticos basándose en los síntomas y una prueba de reversibilidad, casi siempre un cambio en el FEV₁ superior a 12%-15% tras la inhalación de un beta-agonista de corta acción¹⁷. En pacientes con medicación de control (también llamada de mantenimiento) este dintel de reversibilidad puede ser difícil de obtener, pero sólo será aceptable un criterio alternativo si se justifica suficientemente en el protocolo de investigación.

Para asegurarse de que un sujeto es asmático puede ser apropiado un periodo de lavado previo si se justifica que los datos clínicos previos conocidos no son suficientes para establecer que el paciente cumple la definición de asma en el momento de entrar en el estudio. Otros aspectos de los periodos de lavado se discuten más adelante. Dada la variabilidad de la enfermedad, los pacientes incluidos en estudios con tratamiento de mantenimiento deben estar estables (definido en el protocolo) durante un periodo suficiente, concretado, para determinar la situación basal previa a la aleatorización, de manera que no se contemple únicamente una situación puntual sino que refleje la gravedad típica del paciente. Los participantes no deben tener evidencia de infección intercurrente al entrar en los estudios. En la caracterización de la población asmática se debe además evaluar el estado atópico, si éste es relevante para el producto a estudio, por ejemplo la eosinofilia o concentraciones de IgE basales¹⁷.

La gravedad del asma se ha definido de distintas formas en los últimos años, aquí reflejamos la definición de la *Global Initiative for Asma (GINA)* en su última revisión del 2006¹⁸ (tabla 3).

En principio, es esperable que los productos se estudien por separado en pacientes con los distintos grados de gravedad, aunque no es siempre posible definir con claridad tal separación^{14, 15}. Existen dos temporadas en las que los asmáticos sufren más

Tabla 3. Grados de Control del Asma

| Características | Controlada (todo lo siguiente) | Controlada parcialmente (Cualquiera de los siguientes presente en una semana dada) | Descontrolada o No controlada |
|--|-----------------------------------|---|--|
| Síntomas diurnos | <2 veces por semana | <2 veces por semana | |
| Limitación de actividades | Ninguna | Alguna | ≥ 3 de las características de asma parcialmente controlada presentes en una semana |
| Síntomas nocturnos o despertares | Ninguno | Algunos | |
| Necesidad de medicación de alivio | <2 veces por semana | <2 veces por semana | |
| Función pulmonar (PEF o FEV₁)* | Normal | <80% del mejor valor personal | |
| Exacerbaciones | Ninguna | ≥1 al año | Una la semana |

* Salvo en niños de menos de 5 años.

reagudizaciones: durante la temporada de polinización de las gramíneas (primavera)¹⁹, en la que en la zona centro de la península se producen una cuarta parte de las crisis que se producen en el año, y el otoño-invierno, en relación con los brotes de infecciones virales respiratorias^{14, 15}. Esto implica la posibilidad de sesgos de clasificación y de confusión según la etiología y la época en que se recluten pacientes.

El asma afecta a poblaciones especiales ya que es la enfermedad crónica más frecuente en la infancia y se observa también en embarazadas. El criterio para la inclusión de mayores de 65 años en los estudios es el mismo que para la EPOC.

La elevada incidencia de asma en niños los hace una población de especial relevancia, existiendo directrices europeas específicas para los estudios en pediatría²⁰.

En general, las poblaciones pediátricas en el asma se diferencian en grupos de menos de 5 años, entre 5-12 años y más de 12 años¹⁷. Los estudios en niños deben tener en cuenta las definiciones de enfermedad y dificultades para realizar la función pulmonar en los más jóvenes¹⁸.

Durante el embarazo, la medicación para el asma entra dentro del grupo de tratamientos esenciales para el beneficio de la madre y del feto, sin embargo no existe ningún tratamiento específico para la embarazada con asma que justifique los ensayos que incluyan esta población. Por ello, además de la información que se pueda obtener en los estudios en animales de experimentación y la proporcionada por mujeres asmáticas que se quedan embarazadas tras la inclusión en estudios preclínicos, pueden ser una población de interés en estudios postautorización²¹.

En pacientes con asma bronquial de etiología alérgica, pueden diseñarse un tipo especial de ensayos clínicos en los que se utilice en el tratamiento las vacunas o extractos antialérgicos, mejor llamados **inmunoterapia específica** (ITE). La inexistencia de ningún tipo de regulación de la EMEA al respecto, ha motivado que la Sociedad Española de Alergia e Inmunología Clínica elabore unas recomendaciones, de mínimo cumplimiento, para aquellos investigadores que pretendan realizar este tipo de ensayos²² Así, los pacientes que sean incluidos deben tener: la indicación del tratamiento, según la normativa de la Academia Europea de Alergia²³; una edad comprendida entre 4 y 55 años; reclutarse un número no inferior a 200; y proceder de distintos centros del máximo de Comunidades (preferible cierta dispersión geográfica y la inclusión de Comunidades en las que se haya constatado diferente carga alérgica ambiental).

En los casos que se quiera estudiar una pauta con un alérgeno muy específico de una región concreta, se valorará la posibilidad de reducir el número centros y de pacientes participantes. Además, se elegirán preferiblemente individuos monosensibilizados. Se excluirán los pacientes sensibilizados a otros alérgenos relevantes que pudieran interferir durante la fase de observación y aquellos en los que se esté realizando inmunoterapia simultánea con otro extracto. Respecto a los extractos a emplear, deben de estar estandarizados, al menos biológicamente, siendo deseable que tengan cuantificada la composición de

alérgenos. Nunca se utilizarán mezclas incompatibles de alérgenos.

Finalmente, si el ensayo pretende la obtención de datos de eficacia se realizará con diseño doble ciego frente a placebo si no hubiera datos previos ó, en su defecto, un ensayo aleatorizado con grupo control activo.

3. Diseños experimentales en EPOC y Asma Bronquial

3.1. Ensayos clínicos controlados aleatorizados con grupo placebo

Siempre que sea posible los nuevos productos debe compararse con placebo, pues es la única manera de medir el verdadero efecto del tratamiento. En este diseño los participantes se dividen en dos o más grupos aleatoriamente y el tratamiento a probar se compara con placebo o una combinación de placebo y tratamiento estándar. El uso de placebos es ético siempre que no haya evidencia indiscutible de la existencia de un tratamiento de probada eficacia. El uso de placebo no es ético si se dispone de tratamientos que hayan demostrado en estudios controlados la reducción de la mortalidad o prevención de la morbilidad grave o irreversible. Este es el caso, a día de hoy, de los broncodilatadores y corticoides en las reagudizaciones del asma o la EPOC^{6, 18} y con los glucocorticoides inhalados más broncodilatador en el asma no controlada y en la EPOC en estadios III y IV^{6, 18, 24, 25}. En la EPOC es posible que los anticolinérgicos pudieran

ser un tratamiento mínimo razonable^{26, 27}. En el resto de las situaciones, la decisión del placebo dependerá de la importancia de los potenciales inconvenientes esperables para el sujeto incluido en el grupo placebo, la toxicidad, eficacia y la adherencia al tratamiento activo conocido, la duración del estudio, de la existencia de información sobre la seguridad y factibilidad (frecuencia de abandonos) en estudios previos con hipótesis similares en los que se ha usado placebo, de la naturaleza de la variable (el efecto placebo es más esperable con variables subjetivas), las posibilidades de obtener un placebo adecuado que no sea detectable fácilmente por los investigadores por su aspecto, efectos o toxicidad, de la atención del protocolo a la seguridad (medicación de rescate, seguimiento estrecho, buena práctica clínica²⁸, análisis intermedios).

Hay que tener en cuenta que aunque haya un tratamiento eficaz puede no ser suficiente comparar los nuevos fármacos exclusivamente con el tratamiento conocido, o incluso puede ser una forma de pasar los requerimientos administrativos con ensayos diseñados para ser favorables al producto nuevo²⁹.

No parece ético usar placebo si el estudio no es ciego, al menos para los participantes, y es muy difícil de justificar también si no es aleatorizado. Siempre que se utilicen placebos debe quedar perfectamente claro en la hoja de información que al paciente le puede tocar una sustancia sin efecto farmacológico (tabla 4).

Una forma de usar placebo, aceptable en muchos de estos casos, es mantener un tratamiento suficiente al que se añade el fármaco o técnica a estudio o el placebo según el brazo. En estos casos si se requiere reducir la medicación hay que hacerlo de acuerdo con los esquemas aceptados en las guías terapéuticas^{6, 18}.

Un caso particular del uso de placebo son los periodos de pre-inclusión (*run-in*) o de lavado (*washout*), generalmente breves (de una semana a un mes), en los que se suministra placebo a todos los sujetos. Los objetivos de este periodo son alguno o varios de los siguientes: clasificar adecuadamente a los sujetos, detectar a los participantes no elegibles o no cumplidores, eliminar a los que responden al placebo antes de la aleatorización, asegurarse de que los pacientes están estables, lavar tratamientos previos para determinar la situación basal de los participantes y maximizar la posibilidad de detectar efectos y así reducir en número de expuestos a un producto nuevo necesarios para demostrar un efecto. Estos periodos se consideran particularmente relevantes para los estudios de equivalencia y de no-inferioridad (ver más adelante), donde la clasificación incorrecta de la gravedad, los abandonos y pérdidas o el incumplimiento pueden llevar a un resultado falsamente negativo.

La ética de estos periodos es tema de cierto debate³⁰, fundamentalmente por la desconfianza en que el investigador aclare de verdad al paciente que le va a dejar por un

Tabla 4. Requerimientos de un protocolo y el consentimiento para usar placebo

Justificar el uso del placebo.

Describir la metodología que se usará para minimizar los riesgos de los participantes.

Si se incluyen poblaciones vulnerables, el investigador debe justificar su participación y dar detalles de como se dará protección adecuada a dichos sujetos.

Algunos aspectos metodológicos que pueden minimizar riesgos asociados con el uso de placebo:

1. *Excluir sujetos con mayor riesgo de morbilidad.*
2. *Incluir en el protocolo un seguimiento estrecho del posible deterioro del sujeto y el uso de medicaciones de rescate.*
3. *El protocolo debe disponer de mecanismos de retirada precoz y dejar explícitos los criterios para salir del estudio de forma que los participantes no sufran un tratamiento prologado con placebo si no van bien.*
4. *Reducir al mínimo el tamaño de la muestra con placebo (quizá puede ser menor que el de los participantes con tratamientos activos).*
5. *Mantener el tratamiento mínimo imprescindible al que se añade el fármaco o técnica a estudio o el placebo (según el brazo).*
6. *Reducir la duración del estudio para reducir los riesgos por el retraso en instaurar un tratamiento activo. En situaciones en las cuales no es aceptable el uso de placebo a largo plazo, puede ser ético utilizar placebo al principio del estudio por un periodo razonablemente corto para establecer los efectos a corto plazo y seguir el estudio sin grupo placebo.*
7. *Llevar a cabo análisis intermedios por un comité de seguridad independiente, particularmente en estudios multicéntricos.*

Si se usa placebo la hoja de información para el consentimiento de contener:

1. *Declaración explícita de que al sujeto se le va a dar placebo y la probabilidad de que esto ocurra.*
2. *Definición en términos comprensibles de qué es un placebo.*
3. *La justificación del uso de placebo en forma entendible.*
4. *Las alternativas de tratamiento al placebo.*
5. *El plazo que el sujeto va a estar con el placebo y las molestias y efectos potenciales de no recibir medicación.*
6. *Las consecuencias de retrasar el tratamiento activo.*
7. *Una declaración explícita de que la enfermedad del paciente puede empeorar si está en grupo placebo (si puede ser así).*
8. *Una declaración de que el sujeto en el grupo placebo puede no obtener ningún beneficio.*

periodo de tiempo sin tratamiento o le va retirar el que tenía. El caso de los periodos de pre-inclusión es similar a lo mencionado más arriba para el placebo. A la hora de juzgar estos periodos, hay que tener en cuenta que la Agencia Europea del Medicamento los recomienda en los estudios de equivalencia con inhaladores^{31, 32}. La decisión es más difícil cuando se requiere retirar el tratamiento que tenía previamente el paciente y que le estaba siendo eficaz, por eso es

preferible, aunque no siempre factible, que en estos estudios sólo se incluyan pacientes que no estaban recibiendo tratamientos con fármacos de grupo del estudiado.

3.2. Ensayos clínicos controlados aleatorizados con comparador activo

Cuando en vez de placebo se usan comparadores activos, el grupo control recibe un tratamiento de demostrada eficacia. Sería conveniente que todos los nuevos

fármacos además de demostrar su eficacia (frente a placebo) se comparasen con el tratamiento estándar³³. Para que la comparación entre dos tratamientos sea razonable debe poderse justificar que existe una metodología de estudio (diseño, población, variabilidad de las variables principales, duración) que se ha demostrado eficaz históricamente para evaluar la hipótesis estadística del estudio y atenerse estrictamente a estos diseños. Idealmente la comparación activa debe hacerse también doble ciego, aunque el enmascaramiento es a veces complicado. Los estudios que comparan dos tratamientos no siempre pretenden la demostración de igual o mayor eficacia, sino que puede haber otros objetivos razonables como, por ejemplo, estudiar que pueda ser más seguro, más barato, proporcione más calidad de vida, ser más factible o incrementar la adherencia del paciente, aun siendo menos eficaz.

En la EPOC y el asma no se puede alegar que un tratamiento comparador es eficaz basándose en evidencia que no se haya obtenido en ensayos controlados. La elección de comparador depende de la gravedad de la enfermedad y de si se estudia un fármaco de alivio o de control. En pacientes con asma intermitente la opción deseable para comparar los fármacos de alivio son estudios de tres brazos en que la nueva opción se compare con placebo y un beta agonista de corta acción¹⁷. En asma más severo se recomienda el uso de comparadores activos, siendo el preferible un beta agonista de corta acción¹⁷. En estos casos, la medi-

cación de alivio se debe administrar junto con un tratamiento de control adecuado. Si se evalúan tratamientos de control en pacientes con asma estable, se recomienda un estudio de tres brazos con placebo, aunque en estos casos el uso de placebo puede reducirse a un periodo menor que la duración del estudio. En asma más severo se debe utilizar corticoide inhalado a dosis adecuada y si se evalúan fármacos que no pretenden sustituir los glucocorticoides inhalados, se pueden utilizar diseños con placebo o fármaco experimental añadido al corticoide¹⁷.

Una forma especial de comparación activa son los **estudios de equivalencia y de no inferioridad** cuya hipótesis estadística es que el fármaco experimental no muestra diferencias significativas con el comparador, distinguiéndose ambos en que la hipótesis estadística sea bilateral o unilateral. Estos diseños pueden ser aceptables por ejemplo para comparar el mismo fármaco con nuevos inhaladores, propelentes (p.e. sustituir los compuestos cloro-fluoro carbonados (CFCs)³⁴ o cambiar formulaciones, dado que los estudios de rendimiento de aerosoles *in vitro* o de deposición de aerosoles *in vivo* no están validados como subrogados adecuados de eficacia y seguridad³¹.

La conclusión en los estudios de equivalencia y no inferioridad es que si no se pueden demostrar diferencias no las hay, lo cual es discutible³⁵ desde el punto de vista probabilístico, pero aceptado por las autoridades regulatorias porque facilitan la

evaluación científica de productos equivalentes u homólogos más baratos.

Las deficiencias metodológicas en estos estudios puede llevar a falsos positivos (suponer equivalencia cuando no la hay) y por tanto se debe exigir que se atengan estrictamente a un diseño de eficacia demostrada para comparar fármacos y que se extremen las medidas de calidad (asegurar la adherencia al tratamiento, la sensibilidad y fiabilidad de las variables y minimización de las pérdidas).

En este tipo de estudios hay que cuidar mucho el que no se elija el peor de los tratamientos estándar posibles, quizá ya en desuso en la práctica habitual, a las dosis más bajas posibles y que los participantes sean de características similares de edad, gravedad, plazo de respuesta y otros factores de confusión para el objetivo que se pretende. Otro aspecto a vigilar es que la diferencia estimada como de no inferioridad no pueda ser tan grande que se determine como no inferior cuando su efecto este por debajo del menor efecto que se pudiera considerar eficaz con una droga activa³⁶.

En la práctica, la diferencia mínima a detectar para considerar equivalencia es un tema muy debatible por lo que las agencias a veces han dado indicaciones, pero no es el caso de los tratamientos para la EPOC o el asma.

En los estudios de equivalencia o no-inferioridad además del análisis por intención

de tratar, se debe plantear un análisis por grupo de tratamiento, al objeto de evaluar diferencias entre los que verdaderamente han recibido el fármaco en estudio. Todos los tratamientos concomitantes admitidos durante el ensayo deben tenerse en cuenta en el análisis estadístico para evitar confusiones.

Existen dos aspectos de particular interés en los ensayos controlados:

3.2.1. Aleatorización y cegado

El propósito de la aleatorización es minimizar los sesgos de selección. La aleatorización de los participantes es un método potente para ello, particularmente si se acompaña de «doble cegado» y si el número en cada brazo es suficiente para que los factores pronósticos se distribuyan aleatoriamente. El protocolo debiera declarar el método de aleatorización (no sólo cómo se consigue el código, sino cómo se determina la probabilidad de que es sujeto sea asignado a uno u otro grupo), aunque es una práctica demasiado extendida no especificarlo.

No es aceptable que el estudio para la indicación principal u otras indicaciones importantes del producto no sea doble ciego, sin embargo puede ser razonable hacer estudios simple ciego o no cegados cuando ya hay información positiva de estudios previos similares correctamente diseñados y se pretende confirmar los resultados. Estos estudios complementarios de confirmación deberían realizarse por in-

investigadores que no hubiesen participado en el estudio original y podrían aproximarse más a la práctica habitual. También es razonable hacer estudios simple ciego o no cegados cuando es imposible enmascarar el tratamiento como ocurre con ciertas tecnologías o ciertos procedimientos no éticos sin conllevar placebo.

3.2.2. Duración

Cualquier indicación de alivio sintomático en la EPOC debe estar basada en datos de estudios de al menos 6 meses de duración⁸. Si se pretende averiguar si detienen la progresión de la enfermedad debe demostrarse que el beneficio persiste a suficientemente largo plazo con el tiempo, evaluando el efecto de retirar o cambiar la medicación. En los pacientes con asma pueden plantearse objetivos a corto plazo, pero en general se espera que los estudios particularmente con medicación de control duren al menos 6 meses¹⁷.

3.3. Diseño cruzado

En este diseño cada paciente sirve como su propio control recibiendo tanto el tratamiento de estudio y el de control, separados por un periodo de lavado. Puede ser adecuado en estudios precoces de seguridad, de escalada de dosis, estudios de biodisponibilidad con niveles de fármaco a diferentes dosis, estudios de bioequivalencia, estudios farmacocinéticos o farmacodinámicos o de interacciones entre fármacos u otros productos.

Su ventaja es que requiere menos sujetos, por lo que tradicionalmente se les ha asignado una mayor utilidad en las fases I y II de desarrollo de productos. Son más difíciles de enmascarar, particularmente si se usa placebo como control. Un aspecto importante a considerar en estos estudios es si el periodo de lavado entre los dos tratamientos es adecuado para evitar un efecto residual (efecto secuencia) particularmente si las variables son subjetivas. No tienen utilidad en la evaluación enfermedades afectadas por la temporada del año o inestables como el asma (efecto periodo).

Este diseño es muy sensible a las pérdidas por eso no es recomendable que se aplique a tratamientos largos, como suelen ser los necesarios para evaluar la seguridad y eficacia en el asma o la EPOC.

3.4. Diseños sin grupo control

Este diseño puede ser inevitable cuando se estudian los primeros sujetos con un nuevo producto (fases I y II). Sin embargo, dado que no hay escasez de sujetos con EPOC o asma, no son aceptables los diseños sin grupo control para evaluar la eficacia y la seguridad en estas patologías.

3.5. Estudios observacionales o postautorización

Se denominan así a aquellos en los que el médico prescribe los medicamentos en condiciones normales de la práctica clínica, sin

aleatorización, y en los que no exista ningún tipo excepcional de intervención diagnóstica o terapéutica¹. Aunque definidos en el Real Decreto se encuentran expresamente excluidos de su ámbito de aplicación.

El objetivo de estos estudios es generar información adicional, con registros a largo plazo sobre efectividad, seguridad, adherencia y patrones de uso de los medicamentos autorizados, en la práctica habitual de la medicina. Según la normativa son las comunidades autónomas las que legislan sobre este tipo de estudios^{37, 38, 39}.

Estos estudios están regulados estrictamente por las autoridades sanitarias por el temor a que sean una forma de inducir a la prescripción. Se exige una autorización administrativa por la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. En ocasiones es difícil decidir si inducen a la prescripción. Entre los criterios a considerar están: que haya definidas unas indicaciones claras y científicamente probadas para el uso del fármaco; que no haya equivalentes sensiblemente más baratos; que no supongan la modificación de tratamientos previos; que el protocolo no sea poco cuidadoso; que los objetivos no estén claros o no sean alcanzables o que ya haya estudios similares y por tanto no avancen en el conocimiento.

3.6. Estudios de continuación

Estos estudios pueden ser la única forma, administrativamente válida, de conseguir

el acceso a nuevos fármacos para aquellos participantes en los que el tratamiento ha resultado efectivo y es apropiado seguirlo a largo plazo tras finalizar el estudio. A veces se incluyen como un sub-estudio de otro protocolo de investigación. No es infrecuente que al solicitar su evaluación todavía no esté claro el beneficio del nuevo fármaco (es decir, resultados positivos de investigaciones previas), por lo que se debe exigir que estos protocolos tengan objetivos científicos como evaluar la seguridad a un cierto plazo.

4. Variables relevantes en los ensayos clínicos de EPOC y asma bronquial

Aunque el número de variables potencialmente relevantes es muy grande analizaremos en esta sección las más importantes, sus problemas y su potencial uso como variables principales.

4.1. Mortalidad

Es probablemente la mejor variable principal para evaluar el efecto de los tratamientos. Es consistente, relativamente fácil de medir y de gran importancia. El problema es que la mayoría de los tratamientos, sobre todo los de mantenimiento, tienen poco o ningún impacto sobre ella, por lo que identificar diferencias pequeñas obliga a estudiar un número grande de pacientes durante varios años (habitualmente más de tres), lo que complica y encarece mucho su estudio. No obstante, sigue siendo

el patrón de referencia para evaluar factores de predicción⁴⁰. Existen ciertas variables se relacionan con la mortalidad (tabla 5) y pueden considerarse sus subrogados en ciertos casos.

Tabla 5. Variables que predicen la mortalidad en enfermedades respiratorias.

| Variable | Grado de evidencia | Estadio |
|--|--------------------|---------|
| Índice de masa corporal (IMC) ⁴² | A | I-IV |
| FEV ₁ ⁴² | A | I-IV |
| IC/TLC ⁴³ | B | I-IV |
| Ejercicio | A | I-IV |
| Consumo máximo de oxígeno ⁴⁴ | A | I-IV |
| Distancia caminada en 6 minutos ⁴² | A | I-IV |
| ↓ de FC < 12 en el 1 ^{er} min. tras ejercicio ⁴⁵ | A | I-IV |
| Disnea ⁴² | A/B | II-IV |
| PaO ₂ ↓ crónico a ⁴² | A | II-IV |
| BODE ⁴² | A | O-IV |
| PCA ¹¹ | B | II-IV |
| Proteína C reactiva ⁴² | B | I-IV |

FEV₁: Volumen espiratorio forzado en un segundo; **IC/TLC** relación capacidad inspiratoria-capacidad pulmonar total; **FC**: Frecuencia cardiaca; **PaO₂**: Presión arterial de oxígeno; **BODE**: *Body Mass Index, Degree of airflow Obstruction and Dyspnea, and Exercise capacity*; **PCA**: *Principal Component Analysis*.

El asma es una enfermedad con una mortalidad menor, en términos generales. Su mortalidad está relacionada con la falta de control de la enfermedad¹⁸, en general, asociada a una falta de control sintomático y al mal uso de la medicación⁴¹ (tabla 3).

4.2. Variables fisiológicas

4.2.1. Espirometría

La espirometría forzada es una medición bien estandarizada y con ella se obtiene el FEV₁, la capacidad vital forzada (FVC) y la relación FEV₁/FVC⁴⁶. Es una variable asequible. Se conoce la asociación del FEV₁ con la mortalidad de la EPOC desde hace tiempo⁴² y se ha mostrado sensible a algunas intervenciones terapéuticas como dejar de fumar o el uso de broncodilatadores⁴², por lo que es la variable principal para valorar la gravedad de la enfermedad y la respuesta a diferentes modalidades de tratamiento⁶.

La EMEA recomienda que el FEV₁ esté siempre entre las variables principales⁸. Recordemos que para evaluar el pronóstico y modificaciones del curso natural de la EPOC se considera el FEV₁ tras broncodilatadores. Se consideran cambios relevantes en el FEV₁ una variación mayor de 190 ml y/o del 12%⁴⁶ o bien una reducción de la tasa de declinar de 25-30 ml año⁴⁷. El momento de medición del FEV₁ debe estar estandarizado y se debe registrar el tiempo desde la última dosis de la medicación del ensayo y de los tratamientos concomitantes.

En el asma las variaciones funcionales son aún más importantes que en la EPOC y, por tanto, la medida del FEV₁ y el flujo espiratorio máximo (PEF) son buenas variables de eficacia. También en el asma es muy importante estandarizar el tiempo transcurrido desde la última dosis de tra-

tamiento y anotar los tratamientos concomitantes¹⁷.

En la terapia sintomática (de alivio) los cambios funcionales son la principal variable de valoración, y se consideran relevantes mejorías del FEV₁ de 12-15%⁴⁶. En los tratamientos de mantenimiento es además trascendental evaluar la variabilidad, midiendo el FEV₁ o el PEF dos o más veces al día. Los medidores de PEF suelen ser más sencillos y baratos, pero hoy en día hay también disponibles espirómetros con señales acústicas que avisan al paciente de cuando está correctamente realizada la maniobra y el paciente pueda registrarla en un diario los resultados lo que puede. Cuando los resultados son recogidos por el paciente y anotados en un diario su fiabilidad puede ser un problema^{48, 49}.

4.2.2. Hipereactividad bronquial

La hiperreactividad bronquial es una característica del asma que puede también observarse en algunos pacientes con EPOC⁵⁰. En el asma, está relacionada con la actividad inflamatoria y se ha evaluado en algunos estudios⁵⁰. Esta prueba puede disminuir acusadamente la función en pacientes inestables o con FEV₁ menor del 70% de lo previsto y es difícil de comparar si hay diferencias en la función inicial ya que la respuesta depende de dicho valor⁵¹.

4.2.3. Hiperinsuflación

Recientemente, este fenómeno fisiológico ha despertado gran interés por guardar

una mejor correlación con la capacidad de ejercicio que el FEV₁^{42, 52} e implicada, también, en la descompensación aguda hipercápnica⁵². Una forma de evaluar la hiperinsuflación es midiendo la IC en reposo⁵², que incluso se ha postulado como una forma de medir la respuesta a broncodilatadores⁵², sin embargo a día de hoy no hay criterios estandarizados para evaluar los cambios en la IC. Se tiende a considerar que variaciones del 15% son relevantes⁵². Otros índices útiles para medir el atrapamiento aéreo son: la capacidad residual funcional, el volumen residual, la capacidad pulmonar total y sus relaciones⁵³, pero son más complejas de obtener y requieren equipos más caros y menos disponibles que la espirometría.

4.2.4. Capacidad de esfuerzo

La espirometría forzada es el método principal para el diagnóstico y estadificación de la EPOC, sin embargo, guarda poca correlación con la disnea y la capacidad de ejercicio^{42, 54, 55} y tiene poco valor para predecir la evolución de esta tras intervenciones⁵⁶.

La capacidad de esfuerzo se mide fundamentalmente de dos formas: con las pruebas de campo (la de marcha de 6 minutos o la de *shuttle*) o bien en ergómetros, como un tapiz rodante o una bicicleta, en los que se puede hacer pruebas de duración a una carga submáxima o pruebas máximas. La prueba de marcha se ha hecho muy popular por su aparente sencillez, pero es bastante susceptible al efecto aprendizaje y para

ser homologable entre centros debe estandarizarse escrupulosamente¹², por lo que cada día son más populares las pruebas constantes submáximas en ergómetro⁵⁷. Las pruebas andando (de campo o en tapiz rodante) son más sensibles para detectar desaturación que el ejercicio en bicicleta⁵⁷. Una descripción detallada del uso de las pruebas de esfuerzo para evaluar el pronóstico e intervenciones se encuentra en las recomendaciones de la Sociedad Europea de Aparato Respiratorio⁵⁷.

4.2.5. Hipoxemia

El mantenimiento de niveles adecuados de oxigenación es uno de los objetivos principales del manejo hospitalario de las exacerbaciones en EPOC y asma. Además la terapia con oxígeno es una estrategia importante en el manejo de pacientes con hipoxemia crónica⁴². La presión arterial de oxígeno se relaciona con la gravedad de la EPOC^{42, 58}.

4.3. Variables orientadas al sujeto

Hasta la fecha, salvo el dejar de fumar, los tratamientos para la EPOC son incapaces de alterar el proceso fundamental de la enfermedad, por lo que los objetivos de tratamiento han vuelto a incidir sobre la mejoría de los síntomas y la calidad de vida relacionada con la salud. Estas variables se modifican con frecuencia de forma independiente al FEV₁. La EMEA recomienda que, además del FEV₁, se incluya entre las variables principales una cuya validez esté

documentada y que mida la reducción de los síntomas tanto en la EPOC⁸ como en los tratamientos de control en el asma¹⁷.

Cualquiera de las siguientes podría ser aceptable.

4.3.1. Disnea

La disnea es un síntoma fundamental de la EPOC y tiene relación directa con la calidad de vida relacionada con la salud (QOL) y la supervivencia⁵⁹. Se ha observado que la disnea es un método válido y sensible de evaluar respuesta al tratamiento^{42, 60}. Se puede valorar con escalas que pretenden medir la disnea en las actividades de la vida diaria como la MMRC mencionada anteriormente, los índices de disnea basal o de transición de la disnea⁶¹ o con métodos como las diferentes escalas (visuales analógicas o escalas numéricas, como la Escala de Borg)⁶². Estas últimas son más precisas para medir cambios agudos en la disnea o la disnea en ejercicio, pero miden peor la disnea global del paciente en su vida diaria⁶².

4.3.2. Calidad de vida relacionada con la salud

Para la mayoría de las personas el término «calidad de vida» tiene un significado difícil de definir con precisión. En el ámbito de la salud se puede definir como «el grado en que el bienestar físico, emocional o social acostumbrado o esperado por el paciente se afecta por un proceso médico o su tra-

tamiento»⁶³. La QOL representa pues una valoración subjetiva. Existen varios cuestionarios validados y reproducibles que son de tres tipos: 1) Instrumentos genéricos de salud, 2) Instrumentos genéricos de enfermedad y 3) Instrumentos específicos de la enfermedad⁶⁴.

Instrumentos genéricos de salud

Son aplicables a todas las poblaciones con o sin enfermedades. Proporcionan puntos de referencia para comparar grupos diversos como poblaciones sanas y enfermas o diferentes grupos de edad. Son, por ejemplo, el *Nottingham Health profile (NHP)* y el *Short-form-36 (SF36)* o su modelo abreviado el SF-12.

Instrumentos genéricos de enfermedad

Son aplicables a poblaciones enfermas y pueden usarse para comparar diferentes enfermedades, estadios de gravedad o tipos de intervenciones. Ejemplos de este tipo de instrumentos son el *Sickness impact profile (SIP)* y el *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT)*.

Instrumentos específicos de enfermedad

Están diseñados para valorar la QOL de individuos con enfermedades EPOC o asma (*SGRQ: Saint George's Respiratory Questionnaire* o el *CRQ: Chronic disease Respiratory Questionnaire*). En comparación con otros tipos de instrumentos, estas medidas proporcionan valoraciones más deta-

lladas de las enfermedades, tratamientos o síntomas para los que están diseñados. Es probable que también sean más sensibles a cambios relacionados con el tratamiento. Una descripción exhaustiva de los cuestionarios utilizados en las enfermedades respiratorias se puede encontrar en la página *Quality of Life Resourece* de la *American Thoracic Society*⁶⁴.

Síntomas: como tos, sibilancias, despertares nocturnos o uso de medicación de alivio es una variable relevante en la EPOC y fundamental en la evaluación de los tratamientos de control asma ya que en ella se basa la definición de control del asma¹⁸. Se recomienda registrar en los ensayos clínicos la frecuencia de determinados síntomas o tablas de puntuación de síntomas validadas¹⁷. También es importante registrar las veces que se usa la medicación de alivio.

4.3.3. Exacerbaciones

Las exacerbaciones son, a diferencia del asma, poco frecuentes en la EPOC, siendo excepcionales en los estadios precoces de la enfermedad y son sobre todo una característica de las formas avanzadas⁶⁵. Las exacerbaciones deterioran la QOL y no está claro su impacto en la pérdida de función pulmonar. Existe abundante literatura que demuestra que las exacerbaciones pueden ser modificadas por el tratamiento en su frecuencia o en su gravedad. Así, la gravedad y frecuencia de las exacerbaciones merecen una evaluación separada⁶⁵.

Las reagudizaciones graves que requieren ingreso, generan elevados costes⁶⁶ y pueden asociarse a mortalidad²⁵. Se define exacerbación como el empeoramiento sostenido de la situación habitual del paciente, con EPOC correctamente diagnosticada, mayor que las variaciones diarias, de establecimiento agudo y que requiere tratamiento adicional. En estudios con antibióticos es frecuente definir la exacerbación de acuerdo con tres condiciones: aumento de volumen, aumento de la purulencia del esputo o aumento de la disnea. En general, se requieren dos de estas condiciones o al menos una más otra evidencia como síntomas sugestivos de infección de las vías aéreas superiores, fiebre sin otra causa, aumento de las sibilancias o de la tos, o de la frecuencia cardiaca o respiratoria sobre las mediciones en fase estable.

Las exacerbaciones se suelen medir a partir de los registros médicos o con fichas que incluyen los síntomas y signos mencionados más arriba y que los pacientes rellenan a diario, considerándose exacerbación por los menos dos días de deterioro. Hasta en un 50% de los casos los pacientes no reportan sus reagudizaciones⁶⁷. La duración de la exacerbación es muy difícil de definir. Recientemente, la *American Thoracic Society* junto con la *European Thoracic Society* han propuesto una clasificación de las exacerbaciones: **leve**: un aumento de los síntomas controlado por el paciente mediante el aumento de su medicación habitual; **moderada**: requiere el uso de corticoides inhalados o antibióticos, y **grave**: requiere

hospitalización o visita a la urgencia. Estos criterios son muy heterogéneos dependiendo del paciente, del hospital y de la zona geográfica. Aunque ha habido algunos intentos, no se ha encontrado ningún marcador funcional o biológico que permita definir con precisión la exacerbación^{58, 68}. Entre las variables fisiológicas, sólo los cambios en la presión arterial de anhídrido carbónico y la frecuencia respiratoria parecen identificar la gravedad de las exacerbaciones⁶⁸.

En el asma tampoco hay una definición aceptada de exacerbación y se define igual que en la EPOC⁶⁹. No obstante, se debe diferenciar las exacerbaciones de los empeoramientos episódicos de síntomas que pueden ser resueltos con la inhalación de un beta-2 agonista de acción rápida.

Como pasa en la EPOC, el método de los diarios del paciente puede no cuantificar adecuadamente la frecuencia y gravedad de las exacerbaciones⁶⁹. En los estudios del asma también se usa como criterio la necesidad de introducir glucocorticoides o un criterio funcional, como la disminución del PEF mayor del 25%-30% del mejor valor personal, al menos 2 días consecutivos⁶⁹. Estas definiciones son susceptibles de interpretación y varían según el paciente y las zonas, por lo que es recomendable que en estudios en los que las exacerbaciones se definan por el uso de corticoides se estratifique a los pacientes, o por lo menos se registre como variable de confusión, por unidades en las que la asistencia es similar (países, ciudades, áreas sanitarias o incluso por médico).

La caída del PEF superior a un 30% dos días consecutivos, es un criterio menos estricto que los clínicos. Por ejemplo, en el estudio *Formoterol And Corticosteroids Establishing Therapy (FACET)* se mostró que algunos pacientes con exacerbaciones definidas por PEF no llegaron a ser tratados con corticoides sistémicos⁷⁰. Estas exacerbaciones fueron menos sintomáticas y la caída del PEF menor que las que sí se trataron. En el asma también la frecuencia de exacerbaciones depende de la gravedad del paciente¹⁸.

4.4. Nutrición

La pérdida de peso es relativamente prevalente en pacientes con EPOC (20% de pacientes estables y 35% de los pacientes hospitalizados⁶. Se suele medir con el índice de masa corporal (altura en cm/peso en kg al cuadrado). Se ha visto que es un factor independiente modificable de mortalidad en pacientes con EPOC⁷¹).

4.5. Herramientas multidimensionales

La aplicabilidad de la PCA o el BODE, mencionados anteriormente, en estudios con medicamentos está aún por demostrar⁵⁸.

4.6. Biomarcadores

Los biomarcadores son indicadores de procesos biológicos, patogénicos o de respuestas farmacológicas a intervenciones terapéuticas. Se pueden determinar en suero o en productos exhalados como el aliento, el condensado espiratorio, el lavado bronquioalveolar o el esputo inducido.

En el suero, la lista de biomarcadores a estudiar puede ser enorme^{11, 40, 42, 58, 68, 72}. Algunos biomarcadores, como el TNF-alfa y la Proteína C Reactiva, pueden guardar relación con la gravedad de la EPOC⁵⁸. No se han identificados marcadores específicos de la reagudizaciones^{42, 68}. Los niveles de IgE y la eosinofilia son unos marcadores importantes para ciertos tipos de asma y sus terapias específicas^{73, 74}.

La medición de biomarcadores en el aliento o en el condensado exhalado es un método muy atractivo para el seguimiento de la inflamación en el asma y la EPOC porque no es invasor y permite mediciones repetidas. Sin embargo, hay aspectos importantes sobre su reproducibilidad, sensibilidad y variabilidad que deben resolverse antes de que puedan ser considerados variables principales de estudios⁷⁵. Mención aparte merece la medición de la fracción exhalada de óxido nítrico (F_{EON}) en aliento. En el asma, parece correlacionarse predominantemente con la inflamación eosinofílica y su respuesta a la terapia con corticoides⁷⁵. Siguiendo las recomendaciones de las Sociedades Americana y Europea de Aparato Respiratorio⁷⁶ las mediciones son muy reproducibles. Actualmente, está en desarrollo medidores de F_{EON} portátiles que pueden cambiar el manejo, la valoración clínica y la investigación del asma.

El esputo inducido, consiste en la inhalación de aerosoles de salino hipertónico al 3-5% durante unos minutos⁷⁷. A continuación, el esputo es recogido y se determinan biomar-

cadres o recuentos celulares. Se debe tener precauciones especiales en pacientes con FEV₁ bajo o en situación inestable debido a que la solución hipertónica puede producir broncoespasmo. Esto se minimiza utilizando aerosolizadores ultrasónicos y administrando previamente 200 µg de salbutamol. No se han identificado marcadores en esputo que detecten exacerbación de la EPOC^{40, 42, 58, 68}. En el asma el análisis de esputo permite distinguir la inflamación eosinófila o neutrófila⁷⁸. La neutrofilia en esputo o los niveles elevados de IL-8 se han relacionado con la gravedad. A pesar de lo dicho, no se ha demostrado mejor que los criterios clínicos como marcador de gravedad o de control¹⁸.

4.7. Variables farmacoeconómicas

La estimación de costes en la EPOC no es diferente de otras enfermedades y la definiciones de los distintos estudios de evaluación económica (minimización de costes; coste-eficiencia; coste-utilidad y coste-beneficio) es similar. El cálculo de costes se puede llevar a cabo de dos formas. En la primera los costes se calculan a partir del coste real de una cohorte de pacientes (*bottom up*) y luego se multiplica por el número de pacientes afectados^{79, 80}. Otra aproximación es medir el coste global de la enfermedad en una zona determinada y dividirlo entre el número de sujetos atendidos o estimados en la zona (*top-down*)⁸¹. Ambos métodos dan resultados distintos.

Al evaluar estudios económicos se debe tener en cuenta que el coste directo de

la EPOC avanzada está determinado fundamentalmente por los ingresos, mientras que en las formas precoces así como en el asma depende sobre todo de la medicación^{80, 81}, ya que estos pacientes ingresan con menos frecuencia. Uno de los retos pendientes en la investigación de la EPOC es el desarrollo de modelos económicos que permitan estimar bien los Años de Vida Ajustados a la Calidad (AVAC) en función de la gravedad. Actualmente, no se disponen de buenos modelos que delimiten la calidad (definida por las utilidades) y cantidad (expectativa de vida) para calcular los AVACs (en Inglés QALY's). Las utilidades son particularmente importantes puesto que muchos tratamientos no aumentan la supervivencia. Los instrumentos actualmente utilizados para calcular la utilidad (por ejemplo el EQ-5D o el *quality of well being*⁶⁴) son poco sensibles^{82, 83}.

5. Bibliografía

1. Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos <http://www.boe.es/boe/dias/2004/02/07/pdfs/A05429-05443.pdf>
2. Halbert R.J., Sharon Isonaka, Dorothy George, Pharm D., and Ahmar Iqbal. Interpreting COPD Prevalence Estimates. What Is the True Burden of Disease? *Chest*. 2003;123:1684-1692.
3. Sobradillo V., M. Miravittles, C.A. Jiménez, R. Gabriel, J.L. Viejo, J. Fernando Masa, L. Fernández-Fau y C. Villasante. Estudio IBERPOC en España: prevalencia de síntomas respiratorios habituales y de limitación

- crónica al flujo aéreo. Arch Bronconeumol 1999; 35: 159-166.
4. Izquierdo J.L. The burden of COPD in Spain: results from the Confronting COPD survey. Respir Med. 2003 Mar;97 Suppl C:S61-9.
 5. Studies in Support of Special Populations : Geriatrics. <http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA483.pdf>
 6. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2006. En: <http://www.goldcopd.org>
 7. Chhabra S.K. Acute bronchodilator response has limited value in differentiating bronchial asthma from COPD. J Asthma. 2005;42:367-72.
 8. Points to Consider on Clinical Investigation of Medicinal Products in the Treatment of Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/056298en.pdf>
 9. Burge P.S., Calverley P.M., Jones P.W., Spencer S., Anderson J.A., Maslen T.K. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. BMJ. 2000 13;320(7245):1297-303.
 10. Celli B.R., Cote C.G., Marin J.M., Casanova C., Montes de Oca M., Mendez R.A., Pinto Plata V., Cabral H.J. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med. 2004; 350:1005-12.
 11. Celli B.R., Calverley P.M., Rennard S.I., Wouters E.F., Agusti A., Anthonisen N., Macnee W., Jones P., Pride N., Rodriguez-Roisin R., Rossi A., Wanner A. Proposal for a multidimensional staging system for chronic obstructive pulmonary disease. Respir Med. 2005;99:1546-54.
 12. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. Am J Respir Crit Care Med. 2002;166:111-7.
 13. Brooks S.M. Surveillance for respiratory hazards. ATS News. 1982;8:12-16.
 14. Grupo español del estudio europeo de asma. Estudio europeo del asma. Prevalencia de síntomas relacionados con el asma en cinco áreas españolas. Med Clin (Barc). 1995;104:487-92.
 15. Grupo español del estudio europeo del asma. Estudio europeo del asma. Prevalencia de hiperreactividad bronquial y asma en adultos y jóvenes de cinco áreas españolas. Med Clin (Barc). 1996;106:761-7.
 16. Epidemiología del asma. En: Asma: Clínica y Terapéutica. Volumen I. MRA Ediciones. Madrid, 2005.
 17. Note for Guidance on the Clinical Investigation of Medicinal Products in the Treatment of Asthma . <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/292201en.pdf>
 18. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2006. En: <http://www.ginasthma.org>
 19. Tobias A., Galan I., Banegas J.R., Aranguiz E. Short term effects of airborne pollen concentrations on asthma epidemic. Thorax. 2003;58:708-10.

20. Clinical Investigation of Medicinal Products in the Paediatric Population. <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ich/271199en.pdf>
21. Guideline on the exposure to Medicinal Products during pregnancy. <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/phvwp/31366605en.pdf>
22. Bases para la realización de un ensayo clínico sobre inmunoterapia. Comité de Inmunoterapia de la Sociedad Española de Alergia e Inmunología Clínica. Rev Esp Alergol Inmunol Clin. 1993;8:37-42; Guía de criterios mínimos para el ensayo de nuevas pautas de administración de Inmunoterapia. Comité de Inmunoterapia de la Sociedad Española de Alergia e Inmunología Clínica. 2005. En: http://comunicados.seaic.es/comites/docs/comunicados/2005060323_INMUNOTERAPIA%20CONTROLADA.%20GUIA.doc
23. Standards for practical allergen-specific immunotherapy. E. Alvarez-Cuesta, J. Bousquet, G. W. Canonica, S. R. Durham, H.-J. Malling, E. Valovirta. EAACI, Immunotherapy Task Force. Allergy 2006, 61 Suppl 82:1-20.
24. Sin D.D., Wu L., Anderson J.A., Anthonisen N.R., Buist A.S., Burge P.S., Calverley P.M., Connett J.E., Lindmark B., Pauwels R.A., Postma D.S., Soriano J.B., Szafranski W., Vestbo J. Inhaled corticosteroids and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. Thorax. 2005;60:992-7.
25. Calverley P.M., Anderson J.A., Celli B., Ferguson G.T., Jenkins C., Jones P.W., Yates J.C., Vestbo J; TORCH investigators. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med. 2007;356:775-89.
26. Suissa S. Inhaled steroids and mortality in COPD: bias from unaccounted immortal time. Eur Respir J. 2004;23:391-5.
27. Aaron S.D., Vandemheen K.L., Fergusson D., Maltais F., Bourbeau J., Goldstein R., Balter M., O'Donnell D., McIvor A., Sharma S., Bishop G., Anthony J., Cowie R., Field S., Hirsch A., Hernandez P., Rivington R., Road J., Hoffstein V., Hodder R., Marciniuk D., McCormack D., Fox G., Cox G., Prins H.B., Ford G., Bleskie D., Doucette S., Mayers I., Chapman K., Zamel N., FitzGerald M.; Canadian Thoracic Society/Canadian Respirator y Clinical Research Consortium. Tiotropium in combination with placebo, salmeterol, or fluticasone-salmeterol for treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. Ann Intern Med. 2007;146:545-55.
28. Good Clinical Practice: Consolidated Guideline. En: <http://www.ich.org/cache/compo/475-272-1.html#E6>
29. Miravittles M., Torres A. No more equivalence trials for antibiotics in exacerbations of COPD, please. Chest. 2004;125:811-3.
30. Senn S. Are placebo run ins justified? BMJ. 1997;314:1191-3.
31. Points to consider on the requirements for clinical documentation for orally inhaled products (OIP). <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/415100en.pdf>
32. Recommendations on the need for revision of (CHMP). Points to consider on the requirements for clinical documentation for orally inhaled products(OIP) (CPMP/EWP/4151/00) <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/ewp/4423807en.pdf>

33. Gomberg M., Frison L., Halperin L. Active control clinical trials to establish equivalence or non-inferiority: Methodological and statistical concepts linked to quality. *Am Hearth J.* 2003; 146: 398-403.
34. Matters related to replacement of CFC's in medical product\$. En <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/swp/3br2aen.pdf>
35. Argimon J.M.: La ausencia de significación estadística en un ensayo clínico no significa equivalencia terapéutica. *Med Clin (Barc)* 2002; 118:7013.
36. Choice of Control Group and Related Issues in Clinical Trials. <http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA486.pdf>
37. Real Decreto 711/2002, de 19 de julio, por el que se regula la Farmacovigilancia de medicamentos de uso humano. En: <http://www.google.es/search?hl=es&q=RD+711%2F2002&meta=>
38. Procedimientos de comunicación en materia de farmacovigilancia de medicamentos de uso humano entre la Industria Farmacéutica y el Sistema Español de farmacovigilancia de medicamentos de uso humano. <http://www.agemed.es/actividad/documentos/circulares/home.htm>
39. Estudios post-autorización de tipo observacional con medicamentos de uso humano. <http://www.agemed.es/actividad/invClinica/estudiosPostautorizacion.htm>
40. Franciosi L.G., Page C.P., Celli B.R., Cazzola M., Walker M.J., Danhof M., Rabe K.F., Della Pasqua O.E. Markers of disease severity in chronic obstructive pulmonary disease. *Pulm Pharmacol Ther.* 2006;19:189-99.
41. Alvarez G.G., Schulzer M., Jung D., Fitzgerald J.M. A systematic review of risk factors associated with near-fatal and fatal asthma. *Can Respir J.* 2005 Jul-Aug;12:265-70.
42. Cote C.G. Surrogates of mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med.* 2006; 119:54-62.
43. Casanova C., Cote C., de Torres J.P., Aguirre-Jaime A., Marin J.M., Pinto-Plata V., Celli B.R. Inspiratory to-total lung capacity ratio predicts mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171:591-7.
44. Oga T., Nishimura K., Tsukino M., Sato S., Hajiro T. Analysis of the factors related to mortality in chronic obstructive pulmonary disease: role of exercise capacity and health status. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167:544-9.
45. Lacasse M., Maltais F., Poirier P., Lacasse Y., Marquis K., Jobin J., LeBlanc P. Post-exercise heart rate recovery and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med.* 2005; 99:877-86.
46. Miller M.R., J. Hankinson, V. Brusasco, F. Burgos, R. Casaburi, A. Coates, R. Crapo, P. Enright, C. P. M. van der Grinten, P. Gustafsson, R. Jensen, D. C. Johnson, N. MacIntyre, R. McKay, D. Navajas, O. F. Pedersen, R. Pellegrino, G. Viegi and J. Wanger. Standardisation of spirometry *Eur Respir J* 2005; 26:319-338.
47. Omori H., Nonami Y., Morimoto Y. Effect of smoking on FEV decline in a cross-sectional and longitudinal study of a large cohort of Japanese males. *Respirology.* 2005;10:464-9.

48. Anees W., Huggins V., Burge P.S. Reliability of PEF diaries. *Thorax*. 2001;56:742.
49. Reddel H.K., Vincent S.D., Civitico J. The need for standardisation of peak flow charts. *Thorax*. 2005 Feb;60:164-7.
50. Grootendorst D.C., Rabe K.F. Mechanisms of Bronchial Hyperreactivity in Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. The Proceedings of the American Thoracic Society 2004 1:77-87 (2004).
51. Popa V. ATS guidelines for methacholine and exercise challenge testing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163:292-3.
52. Puente Maestu L., Stringer W.W. Pathophysiology and Management of Expiratory Flow Limitation and Dynamic Hyperinflation in COPD. *International Journal of COPD*. 2006;1:1-20.
53. Diez Herranz A. RV/TLC ratio: alternative criteria of normality. *Eur Respir J*. 1995 Oct;8(10):1812-3.
54. Hay J.G., Stone P., Carter J., Church S., Eyre-Brook A., Pearson M.G., Woodcock A.A., Calverley P.M. Bronchodilator reversibility, exercise performance and breathlessness in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 1992; 5:659-64.
55. Bauerle O., Chrusch C.A., Younes M. Mechanisms by which COPD affects exercise tolerance. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157:57-68.
56. Tobin M.J., Hughes J.A., Hutchison D.C. Effects of ipratropium bromide and fenoterol aerosols on exercise tolerance. *Eur J Respir Dis*. 1984 ;65:441-6.
57. ERS Task Force; Palange P., Ward S.A., Carlsen K.H., Casaburi R., Gallagher C.G., Gosselink R., O'Donnell D.E., Puente-Maestu L., Schols A.M., Singh S., Whipp B.J. Recommendations on the use of exercise testing in clinical practice. *Eur Respir J*. 2007 Jan;29(1):185-209.
58. Cazzola M. Outcomes and endpoints in COPD clinical trials. En: http://www.clinical-consensus-copd.com/files/pres_2007_Mario_Cazzola.pdf
59. Nishimura N., Izumi T., Tsukino M., and Oga T. Dyspnea is a better predictor of 5-year survival than airway obstruction in patients with COPD. *Chest*. 2002; 121: 1434-1440.
60. Buist A.S., Sullivan S.D., Weiss K., Measurement and Evaluation of Outcomes in COPD. *Eur Respir J*; 21: 1s-51.
61. Mahler D.A., Weinberg D.H., Wells C.K., Feinstein A.R. The measurement of dyspnea. Contents, interobserver agreement, and physiologic correlates of two new clinical indexes. *Chest*. 1984;85:751-8.
62. Ruiz de Oña Lacasta J.M., Puente Maestu L., Rodríguez Hermosa J.L., Tatay Martí E., Cubillo Marcos J.M. A comparison of several measurement scales for assessing dyspnea in their daily activities in patients with chronic obstructive lung disease. *Arch Bronconeumol*. 2000 ;36:25-8.
63. Cella, D.F. Measuring quality of life in palliative care. *Semin Oncol* 1995; 22:73.
64. American Thoracic Society. Quality of Life Resource. En: <http://www.atsqol.org/>
65. Burge S., Wedzicha J.A. COPD exacerbations: definitions and classification. *Eur Respir J*. 2003;21;46s-53s.

66. Miravittles M., Murio C., Guerrero T., Gisbert R. DAFNE Study Group. Decisiones sobre Antibioticoterapia y Farmacoeconomía en la EPOC. *Pharmacoeconomic evaluation of acute exacerbations of chronic bronchitis and COPD*. *Chest*. 2002 May; 121:1449-55.
67. Seemungal T.A., Donaldson G.C., Paul E.A., Bestall J.C., Jeffries D.J., Wedzicha J.A. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998 May; 157(5 Pt 1):1418-22.
68. Franciosi L.G., Clive P. Page C.P., Celli B.R., Cazzola M., Walker M.J., Danhof M., Rabe K.F., Della Pascua OE Markers of exacerbation severity in chronic obstructive pulmonary disease. *Respiratory Research* 2006, 7:74.
69. Pauwels R.A. Similarities and differences in asthma and chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Proc Am Thorac Soc*. 2004;1:73-6.
70. Tattersfield A.E., Postma D.S., Barnes P.J., Svensson K., Bauer C.A., O'Byrne P.M., Löfdahl C.G., Pauwels R.A., Ullman A.I. Exacerbations of asthma: a descriptive study of 425 severe exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160:594-599.
71. Schols A.M., Slangen J., Volovics L., and Wouters E.F. Weight loss is a reversible factor in the prognosis of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998; 157: 1791-1797.
72. Wark P.A., Gibson P.G. Clinical usefulness of inflammatory markers in asthma. *Am J Respir Med*. 2003;29:11-9.
73. Owen C.E. Immunoglobulin E: role in asthma and allergic disease: lessons from the clinic. *Pharmacol Ther*. 2007 Jan;113: 121-33.
74. Holgate S., Casale T., Wenzel S., Bousquet J., Deniz Y., Reisner C. The anti-inflammatory effects of omalizumab confirm the central role of IgE in allergic inflammation. *J. Allergy Clin Immunol*. 2005;115:459-65.
75. Kharitonov S.A., Barnes P.J. Exhaled Biomarkers. *Chest*. 2006; 130: 1541-1546.
76. ATS Workshop proceedings: exhaled nitric oxide and nitric oxide oxidative metabolism in exhaled breath condensate. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3:131-145.
77. Crapo R.O., ensen R.L., Hargreave F.E. Airways inflammation in COPD: Physiological outcome measures and induced sputum. *Eur Respir J*; 2003;21:19s-28s.
78. Pizzichini M.M., Popov T.A., Efthimiadis A., Hussack P., Evans S., pizzichini E., Dolovich J., Hargreave F.E. Spontaneous and induced sputum to measure indices of airway inflammation in asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;154:866-9.
79. Figueras M., Brosa M., Gisbert R. El coste de la bronquitis crónica en España. Enfoque incidencia. *Rev Esp Farmacoeconomía*. 1999; 2: 33-43.
80. Miravittles M., Murio C., Guerrero T., Gisbert R. Costs of chronic bronchitis and COPD: a 1-year follow-up study. *Chest*. 2003 Mar;123(3):784-91.
81. Comité de expertos de la SEPAR. Impacto social y económico de la EPOC en España. Estudio macroeconómico. Madrid: Bernard Krief, 1995.

-
82. Rutten-van Molken M., Lee T.A. Economic modeling in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc.* 2006;3:630-4.
83. Halpin D.M. Health economics of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc.* 2006;3:227-33

Joaquín Carballido Rodríguez

*Profesor Titular y Jefe de Servicio de Urología.
Hospital Universitario Puerta de Hierro. Universidad Autónoma de Madrid.*

1. Marco actual de la investigación farmacológica en urología. Consideraciones generales
2. Requisitos ético-legales en la realización de ensayos clínicos. Aplicabilidad en urología
3. Fases de la investigación clínica con fármacos. Aplicabilidad en urología
4. Consideraciones metodológicas. El ensayo clínico en urología
 - 4.1. Consideraciones diagnósticas
 - 4.2. Consideraciones relativas al diseño
 - 4.3. Consideraciones en la evaluación de la respuesta al tratamiento
5. Calidad metodológica de los ensayos clínicos en urología. Factores modificadores
 - 5.1. Asignación aleatoria
 - 5.2. Enmascaramiento
 - 5.3. Fases conceptuales del ensayo clínico y tamaño de la muestra
 - 5.4. Medidas especiales de seguridad en población de edad avanzada
6. Bibliografía

1. Marco actual de la investigación farmacológica en urología. Consideraciones generales

La Urología es una de las Áreas de Conocimiento de las Ciencias Biomédicas con mayor expansión y desarrollo en los últimos veinte años, de tal manera que se acepta una relevante transformación paulatina y modernización de la especialidad. Los factores determinantes para estable-

cer esta afirmación son la incorporación de una innovación tecnológica en la especialidad, el envejecimiento poblacional con el incremento paralelo de la prevalencia de enfermedades localizadas en órganos genitourinarios, la revitalización y generalización de los conceptos de calidad de vida y del nivel de bienestar que se asocian a la sintomatología miccional, y toda la relacionada con la función sexual y, finalmente, el creciente desarrollo e incorporación de

nuevas moléculas a las opciones terapéuticas farmacológicas de la patología genitourinaria.

En el análisis de los factores determinantes en la evolución y desarrollo de la Urología resulta muy fácil identificar un paralelismo con el desarrollo e incorporación de fármacos y diferentes tecnologías sanitarias a la práctica clínica urológica. En el caso concreto de los medicamentos se escalonan cronológicamente la incorporación de los agentes antiinfecciosos, agentes citostáticos y otros específicos de patologías tan prevalentes como la hiperplasia prostática benigna (HPB), la disfunción eréctil y todavía más reciente, la expansión de fármacos susceptibles de modificar la función vesical y esfinteriana (tabla 1).

Tabla 1. Desarrollo de medicamentos relacionados con órganos genitourinarios. (Grupos terapéuticos)

| | |
|-----------------------------|--|
| Acidificantes | Hiperplasia Prostática Benigna |
| Alcalinizantes | Anti-enuréticos |
| Analgésicos y combinaciones | Disfunción Eréctil |
| Anti-Infecciosos | Función Vesical y Esfinteriana (Neurofarmacología) |
| Anti-neoplásicos | Litiasis Urinaria |
| Anti-espasmódicos | Miscelánea |

En este sentido, es oportuno establecer que el contenido de la investigación clínica en Urología no se limita a la farmacológica, sino que además, contempla la re-

lativa a los procedimientos quirúrgicos que incorporan la utilización de diversos dispositivos (*medical devices...*), nuevas tecnologías (crioterapia, robótica, ondas de radiofrecuencia de alta intensidad, nuevos procedimientos con láser de diferente potencia a los actuales...) y también, modernos test diagnósticos; si bien, debe reconocerse que el desarrollo y los procedimientos técnicos y la regulación legislativa en estos dos últimos supuestos están todavía, por el momento –aunque posiblemente por poco tiempo–, mucho menos desarrollados (tabla 2).

Tabla 2. Modelos potenciales de investigación clínica en Urología

INVESTIGACIÓN FARMACOLÓGICA

INVESTIGACIÓN CON DISPOSITIVOS E INSTRUMENTOS

- Modernas tecnologías con aplicación quirúrgica
- Sondas/Catéteres/Mallas
- Prótesis
- Neuromodulación

INVESTIGACIÓN CON TEST DIAGNÓSTICOS

- Marcadores tumorales
- Diagnóstico citológico en orina y variantes

En cualquier caso, se puede afirmar que el desarrollo permanente de los programas de investigación clínica con medicamentos ha posibilitado, en los últimos años, alcanzar curaciones, mejorar la calidad de vida y prolongar significativamente la supervivencia en múltiples enfermedades, incluidas las de localización de órganos genitourinarios.

Como en cualquier otra especialidad de las Ciencias Biomédicas, la contribución y

participación del urólogo en el desarrollo y extensión terapéutica de moléculas con potencial utilización en el arsenal terapéutico de la práctica clínica habitual es trascendental, sin menoscabo de la complementaria participación de otras especialidades y, de una manera más concreta, la Farmacología Clínica, Oncología Médica y Oncología Radioterápica. La elevada incidencia y prevalencia de la patología oncológica localizada en órganos genitourinarios, así como las peculiaridades clínicas de los pacientes con estas patologías –tanto en el momento del diagnóstico inicial como en su evolución crónica– en muchos de los casos, refuerzan el protagonismo clínico del urólogo en la planificación estratégica y asistencial de estos pacientes^{1, 2}. En este contexto, es preciso destacar que, no sólo posee el patrimonio y la responsabilidad que deriva de ocupar una posición de privilegio, al estar sentado frente al paciente, sino que además es el responsable último del beneficio o de los efectos adversos que pueden derivarse de una determinada indicación terapéutica.

Por todo lo mencionado es fácil deducir el interés y protagonismo creciente de la investigación clínica en Urología, un camino obligado que debe protagonizar el urólogo desde el inicio de la investigación para poder liderar el acto final de la relación asistencial que es la decisión terapéutica. Esta circunstancia justifica discutir los aspectos prácticos que rigen actualmente la metodología de la investigación farmacológica en Urología.

2. Requisitos ético-legales en la realización de ensayos clínicos. Aplicabilidad en urología

Para la realización de ensayos clínicos en Urología es cardinal considerar el cumplimiento de los requisitos éticos y legales vigentes en su ámbito de desarrollo. Lo cierto es que las características de la investigación clínica en Urología no contemplan en la práctica casi ninguna consideración especial desde este punto de vista, ya que las situaciones de inclusión de pacientes incapacitados o sin capacidad para otorgar su consentimiento informado se puede considerar excepcional.

Acorde con la normativa general es preciso considerar que el proceso de autorización, para finalmente disponer en la práctica clínica de un determinado fármaco, se reconoce como «un proceso de evaluación» por parte de las Agencias Reguladoras de un determinado país o comunidad⁶. En este sentido, se puede afirmar que la legislación es cada vez más exigente en respuesta a la prevención de efectos negativos de los fármacos de los que existen antecedentes históricos concretos y muy bien documentados como el de la talidomida.

En España, la Constitución (1978), la Ley General de Sanidad (1986) y la Ley de Garantías y Uso Racional de Medicamentos y Productos Sanitarios (Ley 29/2006), con sus Reglamentos y desarrollos, recogen la necesidad de la evaluación, tanto preclínica como clínica de los medicamentos, pre-

via a la autorización de comercialización y, después de ella, para establecer mejor su relación beneficio/riesgo y la comparación de las alternativas disponibles^{6,7}.

No obstante, fue la Ley del Medicamento del año 1990 (Ley 25/1990) la que introdujo un verdadero cambio en la normativa de los ensayos clínicos en España y su Título III estaba íntegramente dedicado a los ensayos clínicos con medicamentos⁸. El Reglamento que lo desarrolló fue el Real Decreto 561/1993 y en el se incorporó con carácter, de momento, definitivo la acreditación de los Comités Éticos de Investigación Clínica (CEICs) estableciendo los criterios relativos a composición, funciones y normas de funcionamiento, ámbito de actuación, competencias de las Comunidades Autónomas, así como la necesidad de cumplir la norma de buena práctica clínica (BPC).

Posteriormente, la entrada en vigor de la Directiva Europea 2001/20/CE obligó a revisar la legislación previa y a incorporar una serie de cambios en la Ley del Medicamento que permitieron promulgar el Real Decreto 223/2004, que modifica la composición, las funciones y las normas de funcionamiento, y que es el actualmente vigente⁹. Existen algunas corrientes de opinión como las expresadas en las reuniones organizadas por la Fundación para la Investigación en Salud (FUINSA), en el sentido de que este nuevo Real Decreto no parece haber mejorado los planes de aprobación, ni la evaluación técnica y ni la ética de los estudios, circunstancias que restan

nuestra capacidad competitiva en materia de investigación farmacológica frente al resto de los países de la UE.

3. Fases de la investigación clínica con fármacos. **Aplicabilidad en urología**

De acuerdo con la definición de ensayo clínico de nuestra legislación, para establecer la eficacia de una intervención sanitaria de carácter preventivo, terapéutica o profiláctica su realización debe ajustarse a un desarrollo planteado en fases de acuerdo al carácter exploratorio (fases I, II) o confirmatorio (fase III) y no necesariamente con un carácter consecutivo estricto

Las características de las diversas fases de la investigación se esquematizan en la tabla 3 y derivan directamente de la mayor o menor información disponible del fármaco y que, a su vez, determina el número de pacientes que deben incorporarse a las distintas fases del estudio^{1, 6}. Alternativamente, y de forma prácticamente superponible, la nomenclatura fase I-IV puede sustituirse por estudios de farmacología humana, estudio terapéutico exploratorio, estudio terapéutico confirmatorio y uso terapéutico.

En la investigación en Urología las características más relevantes, en lo que se refiere a las fases de la investigación, introducen muy pocas variables. En relación con los estudios en fases iniciales, todavía experimentales los modelos en las patologías

Tabla 3. Fases de la investigación clínica en Urología

| Fase I | Fase II | Fase III | Fase IV |
|--|--|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Voluntarios sanos o • Pacientes muy especiales. • Evalúa farmacocinética y seguridad. • No tiene un objetivo terapéutico. • N.º reducido de pacientes. • Duración corta (<12 meses). | <ul style="list-style-type: none"> • Pacientes. • Evalúa eficacia. Tolerancia (IIa). Búsqueda de dosis. • N.º de ptes. 100-200 muy homogéneos. • Duración corta. | <ul style="list-style-type: none"> • Pacientes. • Evalúa lo mismo que en la fase II en mayor n.º de ptes. • N.º de ptes. 500. • Larga duración (3 años). | <ul style="list-style-type: none"> • Evalúa los efectos adversos en n.º alto de ptes. • N.º superior 1.000. • Larga duración (durabilidad). |

más comunes están bien establecidos de tal forma que los estudios de toxicidad en esta fase tienen escasas limitaciones.

En las fases iniciales de la investigación clínica, la tendencia en fases II es utilizar variables clínicas muy relevantes entre las que la evaluación de la sintomatología –valorada a partir de medidas objetivas de escalas convenientemente validadas– juegan un papel determinante, ejemplos representativos son la utilización como variable principal en ensayos fase II de la escala del *IPSS (Internacional Prostatic Symptoms Score)* en casos de investigación del efecto sobre la sintomatología miccional o del *IIEF (Internacional Index Eréctil Function)* en casos de investigación de la disfunción eréctil.

Actualmente es común la búsqueda de potenciales interacciones entre diversos fármacos así como su efecto sobre el sistema nervioso central, todo ello como consecuencia de las características farmacocinéticas de cualquier nueva molécula objeto de investigación en relación con la

edad habitualmente avanzada de los candidatos a la inclusión en los estudios y tan bien a la frecuente polimedicación a la que habitualmente están expuestos estos pacientes.

4. Consideraciones metodológicas. El ensayo clínico en urología

La metodología que rige el desarrollo de cualquier fármaco o modalidad de tratamiento en la fase de investigación, ha avanzado considerablemente en los últimos treinta años. Hoy día, se puede establecer que los estudios clínicos prospectivos, controlados y aleatorizados, representan el paradigma de la mejor investigación posible, es decir, la protagonizada por el ensayo clínico.

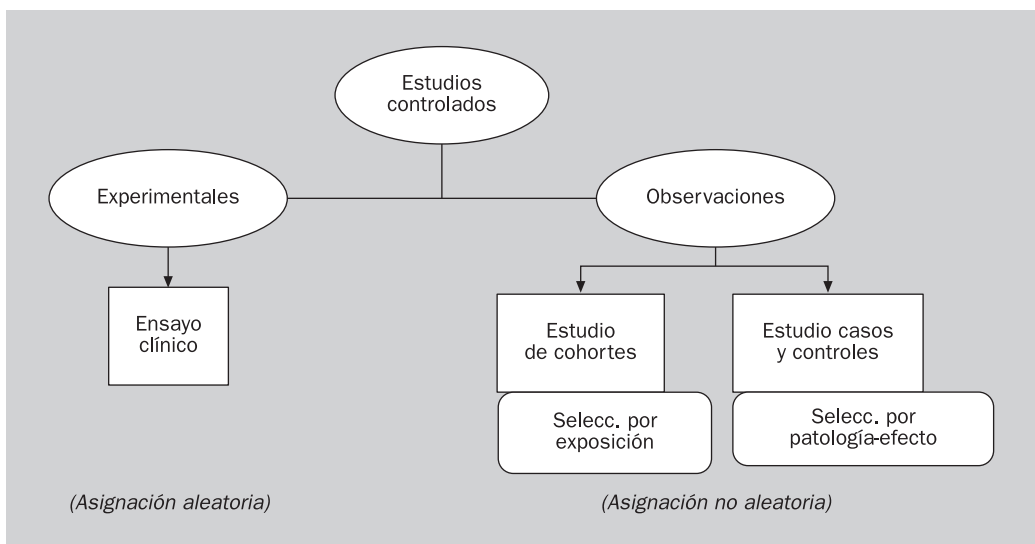
El ensayo clínico representa el modelo de investigación clínica programada con medicamentos más habitual. Su rigor y diseño metodológico ha evolucionado considerablemente en los últimos años y su incorporación en la Urología se ha producido de forma escalonada^{1, 2}.

El objetivo final de la investigación de cualquier intervención terapéutica es poner de manifiesto la eficacia y seguridad, a lo largo de su desarrollo clínico. El carácter de investigación clínica aplicada al paciente con patología genitourinaria aglutina por un lado la metodología científica *per se* y por otro la correspondiente al método clínico, obviamente próximo al paciente. La importancia del ensayo clínico es crucial en el desarrollo y aparición de moléculas trascendentales para el tratamiento de las enfermedades con localización en órganos genitourinarios. En la práctica, este se lleva a cabo introduciendo una peculiar metodología de trabajo que posibilite la rigurosa y formal obtención de datos experimentales con los que, finalmente, se pueda constituir, la formación del conocimiento científico³ (figura 1). Se llevan a cabo en

determinados períodos que se denominan «fases», en base a su carácter temporal, las cuales son comunes en la investigación en seres humanos y que difieren en sus objetivos, diseño y duración de la investigación en pacientes con enfermedades urológicas como luego se especificará.

El ensayo clínico implica, en su desarrollo, la utilización, por parte del investigador, de algún tipo de «intervención terapéutica» en contraposición a otros tipos de estudios donde no se interfiere con el desarrollo de los acontecimientos (estudios post-comercialización u observacionales), esta circunstancia implica que en este tipo de investigación tiene su fundamento más próximo en el bien común y en el interés general⁴. En contraposición, encuentra sus límites en el respeto a los derechos funda-

Figura 1. Tipos de estudios



mentales del individuo que ha de situarse en un plano de supremacía absoluta, cualesquiera que sean los beneficios que pudieran derivarse de la experimentación.

El diseño de un determinado ensayo clínico presupone una planificación muy rigurosa y, por esta circunstancia, la definición de sus objetivos es uno de sus pilares más significativos, ya que lo condicionan absolutamente⁵.

En Urología no se identifican problemas especiales para el desarrollo de la investigación clínica. La investigación en edad pediátrica, la relacionada con la utilización de placebo y la que se deriva de la extrapolación de resultados a la práctica clínica habitual, es común a la de los ensayos clínicos que se implementan en otras patologías. De manera especial, en la investigación en Urología es relevante considerar la problemática que se deriva de la edad avanzada de los pacientes, de la imperativa necesidad en muchos casos de disponer de resultados a largo plazo, y de la incorporación progresiva en los objetivos de muchos estudios del efecto preventivo sobre determinados eventos clínicos, como pueden ser la necesidad de un tratamiento quirúrgico en patología prostática benigna, o de radioterapia externa en eventos esqueléticos del cáncer de próstata.

4.1. Consideraciones diagnósticas

La correcta definición y caracterización de la enfermedad objeto de investigación es

trascendental en el diseño de los ensayos. Una recomendación sencilla sería recurrir a los sistemas de clasificación internacional de las enfermedades de acuerdo a la última edición del CIE. En realidad para las enfermedades objeto de investigación común con fármacos en Urología existen definiciones muy ajustadas de las diferentes entidades clínicas de acuerdo a las recomendaciones promulgadas en las guías de la mayoría de ellas, y que están elaboradas por autoridades sanitarias, sociedades científicas como la Asociación Americana de Urología (AAU), o la Asociación Europea de Urología (AEU) u organismos de carácter institucional como la *ICS (Internacional Continent Society)* o el *SIC (Scientific Internacional Consultation)* en patología prostática maligna y benigna esponsorizado por la *UICC* y la *WHO*.

4.2. Consideraciones relativas al diseño

Los diseños que se adoptan en la investigación clínica son variables y están condicionados por el tipo de investigación de acuerdo a la patología en estudio, los objetivos planteados y por tamaño muestral.

En el caso concreto de los **estudios controlados y comparativos**, los sujetos participantes son seleccionados a partir de una determinada población y su asignación, a un brazo de tratamiento experimental o brazo control, se realiza al azar, de forma que ni el paciente ni el investigador influyen en su asignación. En esta *asignación* denominada *aleatoria*, se constituyen

grupos comparativos entre el o los fármacos, objeto de evaluación y el grupo control, que recibe el tratamiento habitual o de referencia para una determinada patología, o un placebo.

La incorporación del *placebo* en los estudios controlados, y en el caso concreto de determinadas patologías en órganos genitourinarios como es el caso de la hiperplasia prostática benigna, de algunas disfunciones miccionales y de enfermedades neoplásicas con nuevas moléculas, adquieren una trascendencia relevante, ya que son diseños de investigación frecuentes en Urología.

El placebo se define como una sustancia sin actividad farmacológica, pero con apariencia y características iguales al preparado objeto de investigación, tiene efectos psicológicos inespecíficos y/o efectos psico-fisiológicos y su utilización siempre plantea controversias éticas. En la práctica, la utilización del placebo en el diseño de un ensayo clínico está metodológicamente justificada y se limita a aquellas situaciones en las que, en la condición clínica objeto de estudio, no existiera terapia establecida con eficacia probada.

En los estudios controlados experimentales, ensayo clínico, la asignación aleatoria de los sujetos participantes es crucial. Este modelo de asignación cuando proporciona tamaños muestrales adecuados proporciona verdadera relevancia al estudio, ya que asegura que las diferencias ob-

servadas en los resultados se atribuyen a las diferentes modalidades de tratamiento («intervención») recibidas por un grupo u otro.

En los ensayos clínicos, controlados y aleatorizados, se utilizan distintas modalidades de enmascaramiento cuyo objetivo es minimizar la subjetividad del ensayo. Según el nivel de enmascaramiento adoptado se reconocen los *estudios simple ciego*, *doble ciego* o *ciego a terceros*. En los ensayos simple ciego, habitualmente los participantes desconocen el tratamiento asignado, y en los ensayos doble ciego los pacientes y los investigadores de un determinado ensayo desconocen la asignación a los grupos de tratamiento; desde el punto de vista metodológico éstos representan un tipo de ensayo muy recomendado, ya que previene los eventuales sesgos introducidos por los pacientes, por el equipo investigador y por el estadístico.

La alternativa al enmascaramiento de los tratamientos en investigación clínica completa otras opciones como son: la evaluación ciega por terceros y el *enmascaramiento con doble simulación*. La evaluación por terceros la efectuará un tercer investigador que no está involucrado en el desarrollo del ensayo y tampoco reconoce la medicación administrada. En otras situaciones para poder proporcionar distribuciones equilibradas en la asignación aleatoria, sobre la base de conseguir similares características organolépticas en los preparados, así como de identificación y envasado, se han

desarrollado diseños de enmascaramiento con doble simulación (*double dummy*), en ocasiones muy complejos, imprescindibles cuando los medicamentos que se comparan se emplean con vías diferentes de administración o pautas horarias muy dispares.

Otros diseños potencialmente utilizables en los ensayos clínicos son el secuencial y los ensayos clínicos piloto. La modalidad de **ensayo secuencial** hace referencia al modelo de inclusión de pacientes en el estudio; es un modelo de diseño alternativo que se utiliza cuando el número definitivo de pacientes a incluir en un determinado estudio no está predeterminado y entonces se van incorporando a medida que el estudio avanza. Generalmente, la inclusión se establece a pares efectuando comparaciones entre ellos hasta obtener determinados resultados. Las condiciones ideales para llevar a cabo este diseño de estudio contempla: la identificación de una variable principal muy bien definida y la posibilidad de ser evaluada en cortos períodos de tiempo, únicas circunstancias que, en definitiva, permitan establecer claras diferencias entre los grupos, si éstas existen.

Finalmente, cabe constatar que frente a los diseños comentados, existen «**ensayos piloto**» cuya metodología fundamental responde a los planteamientos muy iniciales de un determinado estudio, y en el que –con escaso número de pacientes– se evalúa la viabilidad de un diseño en relación, por ejemplo, con el ritmo de reclu-

tamiento, adecuación del diseño elegido, predeterminación de tamaño de la muestra, etc.

Otras características de los ensayos, y que exceden los objetivos de este artículo, permiten diferenciar los unicéntricos/multicéntricos, nacionales/internacionales y menos frecuentes en nuestro medio los pragmáticos y los de un solo paciente.

4.3. Consideraciones en la evaluación de la respuesta al tratamiento

Los elementos que introducen «criterios propios o particulares» en la metodología y el diseño de la investigación clínica en Urología son múltiples y su incorporación se va produciendo de forma escalonada.

En la evaluación de la eficacia clínica de una determinada molécula, y en concreto ante la presencia de síntomas miccionales de carácter irritativo o de alteraciones de la función sexual, adquieren enorme importancia los instrumentos que se refieren a la medida de la salud y de su relación con la calidad de vida.

Para evaluar adecuadamente estos objetivos, es imprescindible disponer de una buena referencia de instrumentos para su medición y, además, validados y adaptados de la cultura de origen a la española.

La disciplina urológica se vio fielmente reflejada en este desarrollo metodológico a raíz de la incorporación en investigación

clínica del índice de puntuación de los síntomas prostáticos (IPPS) actualmente validado y adaptado culturalmente en su versión española¹⁰.

Algunos de los instrumentos de medida de la salud que se incorporan con mayor frecuencia a la investigación clínica en Urología y que, además, posibilitan establecer las oportunas comparaciones temporales de un determinado tratamiento, se recogen de acuerdo a su categoría en la tabla 4.

Tabla 4. Instrumentos de medida significativos en la investigación clínica en Urología

| | |
|----------------------------|--|
| Analíticos | <ul style="list-style-type: none"> • PSA. • Marcadores tumorales de • Células germinales. |
| Físicos | <ul style="list-style-type: none"> • Uroflujometría libre. • Ecografía intervencionista. • Exploración urodinámica completa. |
| Escalas de medicion | <ul style="list-style-type: none"> • IPSS (<i>Internacional Prostatic Symptoms Score</i>). • IIEF (<i>International Index Erectile Function</i>). • Cuestionario de salud SF36. • Cuestionario del dolor. • Cuestionario de calidad de vida de la EORTC QLQ 30. • Cuestionario de la calidad de vida en pacientes con incontinencia urinaria. • Escala de síntomas del envejecimiento masculino (AMS). • Cuestionario de la sociedad Internacional de continencia (ICS). |

En base a la utilización cada vez más frecuente de escalas para cuantificar y caracterizar con mayor objetividad los síntomas y molestias de los pacientes, es importante documentar la importancia de estable-

cer la diferencia entre las puntuaciones basales y las que se determinan tras la actuación «terapéutica». Esta diferencia debe expresarse en términos de proporción de pacientes que han respondido a una determinada actuación de carácter, bien sea preventivo o bien terapéutico. La respuesta debe establecerse de acuerdo a una reducción que se considere clínicamente relevante. Así por ejemplo, en la escala IPSS se considera clínicamente relevante una reducción de 4 puntos en la escala de síntomas, este hecho no sólo debe conocerse al evaluar el ensayo sino que además debe estar convenientemente citado y reflejado en su redacción.

Obviamente en la presentación de los resultados se exige, además del significado clínico, la significación estadística calculada acorde a la intención de tratar y al tratamiento por protocolo, resultados que permitirán finalmente valorar la relevancia del efecto.

5. Calidad metodológica de los ensayos clínicos en urología.

Factores modificadores

Como en cualquier otro desarrollo metodológico, el inherente a los contenidos relacionados con la patología genitourinaria posee algunos factores que influyen con mayor relevancia en la calidad de la investigación: por un lado minimizando sus limitaciones y sesgos y, por otro, aportando resultados que posean credibilidad en sí mismos y capacidad de generalización a la

población de pacientes similar a los que han sido objeto de investigación. Se analizan a continuación algunos de los más relevantes y que se imbrican en el propio desarrollo del ensayo clínico.

5.1. Asignación aleatoria

La asignación aleatoria se define como el procedimiento sistemático y reproducible en virtud del cual los sujetos participantes en un ensayo clínico son distribuidos al azar en los distintos grupos o brazos de tratamiento. Se trata, por tanto, de un pilar diferencial del diseño en los ensayos controlados frente a los denominados estudios de cohortes en los que, una vez seleccionada la población de personas, ésta es sometida a una determinada exposición ambiental, tratamiento farmacológico, etc. y se comparan con otras que no son expuestas. Los estudios de cohortes se diseñarían, por ejemplo, para evaluar la utilidad terapéutica tras adoptar un determinado tipo de sonda uretral en el ambiente hospitalario con respecto a la incidencia de bacteriuria, en su análisis se consideraría su eficacia con respecto a la situación habitual antes de introducir esa modificación en la maniobra instrumental.

Se han descrito formas de aleatorización diversas y básicamente se distinguen dos: la «aleatorización simple», en la que se reparten los pacientes sin intentar un equilibrio numérico entre los grupos. Se elige al azar una de las columnas de la tabla de números aleatorios y se le asigna, por

ejemplo, el tratamiento 1 a las cifras pares y el 2 a las impares. El otro tipo de asignación se denomina asignación «equilibrada» y en ella, sobre el grupo total de pacientes, por ejemplo, de 100, 50 deben recibir el tratamiento A y otros 50 el B; con la tabla de números aleatorios se forman parejas hasta obtener 50 pares de números diferentes. Estos serán los números de orden de los pacientes con tratamiento A y los 50 pares restantes pertenecerán al tratamiento B.

Las ventajas de la aleatorización son múltiples y entre ellas es destacable que intenta eliminar el «sesgo de selección» ya que se obvia la posible influencia del investigador o del participante. Otras ventajas son: que tiende a conseguir grupos comparables en cuanto a las determinadas características básicas y que garantiza la validez de los test de hipótesis a utilizar.

Muchos diseños de estudio exigen contemplar modelos de aleatorización más complejos. En el caso de la Urología, esta circunstancia no es inusual, es el caso de muchos estudios en patología oncológica y en la investigación en HPB. Esta necesidad surge a menudo cuando en un diseño multicéntrico el número de centros participantes es muy numeroso, o también cuando para una determinada patología tumoral la influencia de determinados factores pronósticos pueden modificar la validez de los resultados. En estas situaciones la asignación aleatoria simple no asegura un balance adecuado de los pacientes y se

debe recurrir a un modelo de aleatorización estratificada que lleva implícita la necesidad, por centro o factor pronóstico, de implementar una asignación aleatoria específica. Esta variante debe establecerse con mucha cautela y rigor ya que supone crear riesgos como son añadir complejidad al diseño, fragmentar la muestra excesivamente y producir una asignación asimétrica para determinado centro o factor pronóstico, por seguir alguno de los ejemplos comentados.

5.2. Enmascaramiento

Como ya quedo expresado previamente, existen diversas formas y grados de enmascaramiento de un ensayo clínico. En la práctica de la investigación clínica se adopta una determinada modalidad en función de las características de los medicamentos en estudio, a saber, formulación, tipo de presentación (aspecto, olor, etc.) o pauta de administración. También, conforme a los principios éticos ya que un enmascaramiento no justifica, por ejemplo, una maniobra invasiva aunque fuese de mínimo grado. En Urología existe un ejemplo muy demostrativo de la dificultad del enmascaramiento por alguno de los factores mencionados. Así, por ejemplo, en la modalidad de quimio o inmunoprofilaxis de los carcinomas de células transicionales no-músculo infiltrantes de vejiga, una vez que se establece la indicación clínica resulta prácticamente imposible enmascarar el aspecto externo de la solución una vez reconstituida y preparada para administrar

por vía intravesical, ya que los fármacos a utilizar son de diferentes colores (transparente, azul o rojo según nos refiramos a la BCG, a la Mitomicina C o a la Epirubicina, respectivamente).

La importancia del enmascaramiento es realmente trascendental y si la aleatorización es esencial para un diseño científicamente válido, el enmascaramiento es la condición que asegura la comparabilidad proporcionada por el diseño aleatorio ya que su verdadero objetivo es minimizar los riesgos de aparición de *sesgos de valoración* en la investigación. La aplicación a la investigación clínica del concepto de enmascaramiento significa contemplar todas y cada una de las acciones y medidas a utilizar para asegurar que a lo largo de todo un estudio, por largo que este fuese, las condiciones para que el investigador, el paciente o ambos no conozcan la asignación al tratamiento, sean todo lo estrictas que se pueda conseguir.

Por tanto, el enmascaramiento no sólo evita el sesgo de valoración sino también *el de retirada* ya que si el investigador o el paciente conocieran la asignación de tratamiento, y a lo largo del estudio no se cumplieran las expectativas preestablecidas, podrían modificar el criterio de retirada y esta producirse prematuramente con lo que supone para la evaluación de los resultados finales. Esta reflexión ayuda a comprender la trascendencia del enmascaramiento en lo que se denomina «validez interna» de los resultados de un ensayo,

o lo que es lo mismo, que los resultados alcanzados tenga la mayor probabilidad posible de ser atribuidos a la intervención terapéutica preventiva o profiláctica objeto de investigación.

Tradicionalmente, en las diferentes revisiones bibliográficas, la problemática del enmascaramiento en los ensayos clínicos es común observarla con unos contenidos que se solapan en exceso con los que hace referencia a la utilización del placebo en la investigación clínica, cuando en la realidad se trata de circunstancias diferentes, aunque muy próximas, ya que el enmascaramiento más habitual es el que se relaciona con los diseños controlados con placebo, pero esto no siempre tiene razón de ser. La incorporación de placebo y de los diseños con enmascaramientos más complejos no tienen porque ser la norma y, finalmente, la elección de una u otra esta subrogada a los objetivos del estudio de forma más concreta a la variable del mismo, ya que si esta es incontestable, como por ejemplo el *éxitus* en una enfermedad oncológica, o la necesidad de tratamiento quirúrgico en la HBP, el potencial del valor del enmascaramiento obviamente disminuye.

En la investigación farmacológica en Urología es relativamente común utilizar variables de respuesta subjetivas, tanto por el paciente como por el investigador, y ejemplos muy representativos son: la evaluación de los síntomas y su repercusión en la calidad de vida cuando nos tenemos que referir a los síntomas miccionales pro-

ducidos por una HPB; o a la valoración por grados de una incontinencia urinaria de la mujer; y finalmente los síntomas que acompañan a una determinada disfunción eréctil. En estas circunstancias resulta fácil comprender que diseños de investigación no sólo buscan variables de respuesta más objetivas, como muchas escalas de puntuación de síntomas ya desarrolladas, sino que también se utilizan estudios controlados uno de cuyos brazos no requiere tratamiento, y por tanto el diseño final contempla la utilización de placebo y un diseño ciego que en la mayoría de los casos debería ser doble ciego, siempre que sea necesario y preferible.

5.3. Fases conceptuales del ensayo clínico y tamaño de la muestra

El ensayo clínico exige identificar todas sus fases conceptuales y una correcta planificación, ya que algunas de sus debilidades y sesgos deben ser tenidos en cuenta desde la fase inicial del diseño. Por tanto, las personas responsables del análisis de los resultados deben de participar desde la fase inicial cuando se proyecta la realización del ensayo. En esta fase, por prematuro que parezca, se debe prestar especial atención a la incorporación de las variables de respuesta adecuadas para valorar la eficacia en la entidad clínica de que se trate, los criterios de estratificación de la respuesta como ya quedo establecido en el caso de que este aspecto se contemple, y el diseño estadístico que se

realizará para adoptar convenientemente las variables objeto de identificación. Por esta circunstancia la descripción exhaustiva del proyecto inicial contemplando todos los aspectos comentados, la redacción del protocolo con objetivos bien especificados y un adecuado cuaderno de recogida de datos, son aspectos de su organización absolutamente imprescindibles.

En esta fase de planificación del ensayo cobra un valor creciente la determinación del adecuado tamaño muestral, en base a los criterios de selección –inclusión y exclusión– de pacientes que se hayan definido. Y que deben estar regidos por el criterio de la homogeneidad y persiguiendo la «validez externa», es decir del grado de generalización de los resultados alcanzados con la investigación a la población de referencia o a otros escenarios clínicos.

En el análisis estadístico final de los resultados y precisamente para valorar y adecuar su extrapolación a la práctica clínica en condiciones habituales, medida de la efectividad, es imprescindible que se haga por «intención de tratar», lo que implica la inclusión de todos los pacientes asignados a un determinado tratamiento con independencia de que lo hayan recibido o no, en base a determinadas incidencias en su administración, ya que posee la gran cualidad de respetar los grupos iniciales que eran precisamente los de características comparables. La alternativa a este modelo de análisis y la más común en el pasado es el análisis por «tratamiento» y que inclu-

ye exclusivamente a los casos evaluables que han finalizado el ensayo.

Respecto al tamaño muestral necesario para alcanza un poder estadístico suficiente, es preciso destacar que, con independencia de que su calculo final matemático esté condicionado por la metodología estadística, lo relevante es que es el propio equipo investigador el que con su conocimiento científico y la correcta identificación de los objetivos, debe establecer los criterios para su determinación. Lo hará definiendo la diferencia deseable que se debe establecer entre los grupos de comparación desde la perspectiva clínica y, por supuesto, no sólo estadística. En la investigación clínica de la HPB un parámetro objeto de discusión es la definición correcta en la puntuación de la escala de síntomas del cuestionario IPSS de una diferencia numérica que verdaderamente tiene significado clínico en los pacientes, ¿diferencias de cuatro puntos en la escala se traducen verdaderamente en beneficio para los pacientes? y ¿qué modificaciones del flujo urinario son relevantes clínicamente y repercuten favorablemente en la calidad de vida del paciente?. Lo estadísticamente significativo y lo clínicamente relevante no siempre son situaciones superponibles.

Los criterios generales y más clásicos para interpretar los tamaños muestrales son que, a mayor homogeneidad en la muestra, la probabilidad de detectar pequeñas diferencias es más probable y, en contraposición a este criterio, cuanto mayores

sean las diferencias a detectar menor será el número necesario de pacientes. Los investigadores, en cualquier caso deben definir los errores alfa (error de tipo I) y beta (error de tipo II), que representan, respectivamente, el riesgo de falsos positivos o negativos aceptables –y que en la mayoría de los casos son 0,05 y de 0,20 a 0,10–. El poder de un estudio está establecido por la recíproca de la probabilidad beta ($1-\beta$)^{3, 11}.

Un ejemplo representativo en el caso concreto de la investigación clínica con medicamentos en la HPB se ajusta a este concepto ya que, por lo general, en esta patología se utilizan criterios de inclusión muy restrictivos para que la población de pacientes sea muy homogénea y para que, de esta forma, con los fármacos disponibles se puedan detectar diferencias pequeñas. Ahora bien, ¿favorece este planteamiento la generalización de los resultados a toda la extensa población de pacientes con HPB?. Este debate es uno de los más abiertos e interesantes de la investigación clínica actual, cualquiera que sea la entidad clínica objeto de investigación ya que resulta verdaderamente difícil de establecer. Definitivamente, será el propio diseño de la investigación el que determinará si la población con mayor beneficio será la población de referencia, la similar a la aleatorizada en el estudio, o exclusivamente la de características estrictamente superponibles, pero diseños tan «dirigidos» resultan, en la práctica, verdaderamente difíciles.

En otro orden de cosas, en la estimación final del cálculo del tamaño muestral es preciso establecer la necesidad de contemplar las pérdidas a lo largo del tiempo de duración del estudio (variables «a priori» muy condicionadas al tipo de estudio de que se trate,) y que estimándolas, a partir de experiencias acumuladas previas, se establecen en torno al 10-15%, respecto al número total de pacientes calculados inicialmente para el estudio^{11, 12}.

5.4. Medidas especiales de seguridad en población de edad avanzada

No es común en la mayoría de los diseños de ensayos clínicos en pacientes de edad avanzada, muy comunes en la población con patología de órganos genitourinarios, que se contemple con carácter específico la seguridad de los diferentes tratamientos. Por esta circunstancia es preciso enfatizar la necesidad de validar las variables de medida seleccionadas del ensayo para la población geriátrica (parámetros de laboratorio, funcionales...) y además, no sólo en la fase inicial del ensayo en la que se establecen las pautas de dosificación, sino también, en los efectos potenciales a largo plazo sobre diferentes órganos o sistemas (función cardíaca, cognitiva, sexual).

En la evaluación de los ensayos clínicos en la mayoría de las patologías de los órganos genitourinarios, la consideración de la edad en los pacientes que cumplan los criterios de inclusión es relevante, y se debe revisar si está debidamente contem-

plada la pertinencia de evaluaciones farmacocinéticas ajustadas a la edad, de los resultados de estudios de búsquedas de dosis previas, de la monitorización estrecha de los acontecimientos adversos, y su caracterización en función de la edad. Los efectos sobre el sistema nervioso central de modernos fármacos, con acción teóricamente selectiva, sobre receptores alfa-adrenérgicos y muscarínicos, del aparato urinario inferior, muchos de ellos en fase de desarrollo e indicados en presencia de síntomas miccionales tanto de llenado como de vaciado, refuerzan estas afirmaciones en una población de pacientes que, como consecuencia del incremento de la expectativa de vida y de los trastornos asociados al envejecimiento, serán cada vez más comunes.

6. Bibliografía

1. Parazzini F., Colli E., Chatenoud L., Malvezzi M. y cols. Clinical trials in Urology: how many patients are required to achieve statistically significant results? *BJU Int.* 2005, 95 (5)717-722.
2. Carballido J. El ensayo clínico en Urología. Madrid, Eds. Ergon, 1997.
3. Laporte J.R. Principios básicos de Investigación Clínica 2.ª ed., 2001. Comunicación en Ciencias de la Salud, Barcelona 2001.
4. Vela Navarrete R. La investigación farmacológica en *Urología* en: Tratado de farmacoterapia en Urología, Cap. 29, 997-1014 Ed. Luzán Madrid.
5. Badia X., García-Losa M., Dal-Ré R., Carballido J., Serra M. Valoration of a harmonized Spanish version of the IPSS: evidence of equivalente with the original American Scale. *Urology*, 1998;52:614-620.
6. Ley 25/90, de 20 de diciembre, del Medicamento, *BOE* n.º 306, 22 de diciembre de 1990.
7. <http://www.emea.eu.int/hums/human/ich/efficacy/ichfin.htm>
8. Beecher H.K. Ethics and Clinical Research. *N. Eng. J. Med.* 1966; 274:1354-1360.
9. Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos. *BOE* n.º 33, 7 de febrero de 2004.
10. Galende I., Asúnsolo A. Memoria de actividades del Comité de Ética en Investigación Clínica Regional de la Comunidad de Madrid (1995-2000). *BOCM*. Madrid, 2002.
11. Galende I. Los ensayos clínicos en la Comunidad de Madrid. Tesis Doctoral. Univ. Complutense de Madrid, 2005.
12. Cobo E. Diseño y análisis de un ensayo clínico: el aspecto mas critico. *Med. Clin.* 2004; 122:184-189.

Ricardo Díaz Abad

*Médico especialista en Medicina Intensiva.
Presidente del CEIC A9. Hospital Severo Ochoa de Leganés. Vocal del CEIC-R.*

1. Introducción
2. Características especiales de los EC en Medicina Intensiva
 - 2.1. Ensayos en los que la UCI solo interviene puntualmente
 - 2.2. Ensayos que se desarrollarán exclusivamente en la UCI
3. Implicaciones en el diseño y ejecución del ensayo clínico
 - 3.1. Respecto al diseño del protocolo
 - 3.2. Respecto a la ejecución del ensayo clínico
4. El consentimiento informado en los EC en Medicina Intensiva
5. Conclusiones
6. Bibliografía

1. Introducción

Los ensayos clínicos que se realizan en el ámbito de la medicina intensiva, en cuanto a los aspectos metodológicos básicos, no deberían ser distintos a los que se realizan en otras áreas de la Medicina. Por ello nada puede añadirse a lo que se ha dicho al respecto en los anteriores capítulos de este libro. No obstante, en pocos campos de la Medicina el enfermo está tan monitorizado, controlado, analizado y físicamen-

te disponible. Esto puede ser una ventaja aparente, pues podría suponerse que los ensayos podrían desarrollarse en condiciones de laboratorio. Nada más lejos de la realidad. Un paciente es distinto a otro aunque presenten la misma enfermedad o síndrome y, a la variabilidad del sujeto, hay que sumar la variabilidad de los observadores. Al ser las UCI unidades donde la actividad se desarrolla las 24 horas al día los 365 días del año, es muy frecuente, si no necesario, que en los mismos interven-

gan todos los médicos de la plantilla. Por tanto las condiciones habituales de los ensayos en los que se debe exigir asignación aleatoria y si es posible controlar el ensayo con un grupo placebo o con un fármaco activo es igual de exigible que el resto de las áreas médicas.

2. Características especiales de los Ensayos Clínicos en Medicina Intensiva

La heterogeneidad de los pacientes susceptibles de ser ingresados en las UCIs, hacen que el campo de investigación sea muy amplio, ya que en nada se parece un paciente con un traumatismo craneoencefálico grave, al que ingresó debido a un *shock* séptico o al que lo hizo por un infarto de miocardio o una pancreatitis aguda grave.

Sin pretender ser exhaustivo, ni enumerar todos los campos susceptibles de realizar ensayos clínicos en estas unidades, podemos decir que en la actualidad, los grandes campos en los que se desarrollan versan sobre:

- Estrategias para mejorar el tratamiento de las infecciones y la sepsis.
- Desarrollo de fármacos para el síndrome coronario agudo.
- Soporte con nutrición artificial.
- Mejoras en el soporte renal.
- Neurointensivismo.
- Reanimación cardiopulmonar.

No obstante, dependiendo de la patología, los ensayos se pueden clasificar en dos grandes grupos:

2.1. Ensayos en los que la UCI sólo interviene puntualmente

Es el caso de estudios como el ensayo DIGAMI¹ donde los pacientes con IAM se trataban con insulina en perfusión y al alta se continuaba un control exhaustivo de las glucemias durante los siguientes 6 meses. Como en la mayoría de los ensayos del área cardiovascular, las características de los protocolos no pueden diferir de otros muchos que se realicen fuera de la UCI.

2.2. Ensayos que se desarrollarán exclusivamente en la UCI

Aunque se realice un seguimiento posterior fuera de ella, en estos ensayos sí se pueden observar sutiles diferencias que hacen que aplicar estrictamente la reglamentación sobre los ensayos clínicos, y sobre todo el apartado del consentimiento informado, suponga caer en el ridículo cuando no en el absurdo.

Por ejemplo, insistir en que se cuantifiquen las **pérdidas** en el seguimiento para calcular el **tamaño muestral** puede resultar chocante para un investigador cuyos pacientes no pueden moverse de la cama ni comunicarse, al portar un tubo endotraqueal. Por lo mismo, **la información** sistemática del nú-

mero de analíticas y su contenido, cuando lo habitual es que a un paciente crítico se le extraiga sangre de forma protocolizada entre 2 ó 3 veces al día, participe o no en un ensayo. Lo mismo se puede decir para la mayoría de pruebas de laboratorio o de imagen, electrocardiogramas. Todo ello son obviedades que muy bien podrían eliminarse de las hojas de información infladas con datos innecesarios. Cosa muy distinta son pruebas especiales o sensibles como pruebas genéticas de polimorfismos, o secuenciación genómica. Pero aquí se debe aplicar el mismo criterio que en el resto de los ensayos.

Sin embargo, en casi todos los casos, los ensayos que se desarrollan en el ámbito de las UCIs tienen como denominador común tres cosas:

1. Que el paciente está en un medio susceptible de la máxima **monitorización** posible.
2. Que, en bastantes casos, el paciente no puede dar su **consentimiento** o lo hace en unas condiciones de presión (emocional, asistencial, urgencia temporal) que obligan a obtener el consentimiento de su familia o seres próximos.
3. El ámbito del desarrollo del ensayo es la UCI (total o parcialmente). Es decir, que el paciente no interactúa de forma intermitente con otros ambientes durante el desarrollo del ensayo. Pero el **seguimiento** posterior a la intervención del ensayo sí puede durar semanas o meses, sobre todo si se

quiere explorar la mortalidad oculta (las muertes que se producen tras el alta de la UCI, pero que eran la evolución natural del proceso que motivó el ingreso) o la calidad de vida posterior al ingreso.

Estos dos aspectos, la **mortalidad oculta y la calidad de vida** permanente, son motivo de preocupación y de gran interés en algunos ensayos que se realizan en estas unidades, pues de nada sirve dar de alta al paciente vivo de la UCI si fallece durante lo que le quede de hospitalización, o la situación de dependencia final para las actividades de la vida diaria merman la calidad de vida subjetiva del paciente. Por ello, en la actualidad es muy interesante que en los ensayos de UCI se evalúen parámetros como los días de estancia en UCI, pero también la duración de toda la estancia hospitalaria, la mortalidad en UCI, y también al alta (y más allá, como a los 28 días, a los 6 meses y al año) y se utilicen cuestionarios que exploran la calidad de vida en diversos tramos de la evolución del paciente incluso, una vez ya esté dado de alta.

3. Implicaciones en el diseño y ejecución del ensayo clínico

Por todo lo anteriormente comentado, el diseño y desarrollo de un ensayo en la UCI conlleva a importantes implicaciones que pueden diferir de los ensayos desarrollados fuera de ella.

3.1. Respecto al diseño del protocolo

Cabe reseñar los siguientes puntos:

3.1.1. Utilización de variables intermedias

Por su vocación de fisiólogo, hace que el intensivista tienda a buscar objetivos fisiológicos entre los principales, como la mejora del gasto cardiaco, la saturación arterial de oxígeno o el aumento de la diuresis. Es decir, variables subrogadas de la evolución final, mientras que aquellas que interesan más al médico, como es la modificación de la mortalidad o de la calidad de vida tras la enfermedad se miran de soslayo.

Aunque también es cierto que hay razones de peso estadístico, como el menor número necesario de individuos (tamaño de la muestra) para ver diferencias, para preferir las variables fisiológicas a las clínicas. Esto es muy típico en el campo de la nutrición artificial: aunque el sentimiento generalizado es que un paciente bien nutrido tendrá una mejor evolución al que no se nutre adecuadamente, escasean los ensayos en los que el objetivo principal sea la mejora de la supervivencia al asumirse que en el resultado final concurren demasiadas variables, y se opta por valorar el aumento de proteínas, mejoría en las escalas de disfunción multiorgánica, el descenso en la tasa de infección nosocomial o la mejoría en la respuesta de las interleucinas.

En este campo es muy importante recordar que las nutriciones, desde el punto de

vista de un ensayo clínico, no son lo mismo si se administran por vía enteral o por vía parenteral. Según se establece en la Ley del Medicamento¹ toda nutrición que se administra por vía parenteral se considera un medicamento, al ser fórmulas que mezclan principios activos básicos como sales, oligoelementos, sueros y nutrientes que deben envasarse en condiciones de esterilidad en los servicios de farmacia hospitalaria, y por tanto, los ensayos en los que se pretenda modificar la composición de las nutriciones parenterales, o comparar con otras de nuevo cuño, deben regirse por el RD 223/2004 en cuanto a la obligatoriedad del seguro, gratuidad del producto en fase de investigación, y seguir todos los pasos dispuestos en la misma sobre los ensayos con fármacos.

Sin embargo, las nutriciones enterales, aunque se diseñen como órgano-específicas o con intención de mejorar la respuesta inflamatoria o inmunitaria del paciente, entran en la misma categoría de alimentos, como los purés para lactantes o las leches maternizadas. En tal caso no sería aplicable la normativa sobre ensayos clínicos. No obstante, el grupo de trabajo de nutrición de la Sociedad Española de Medicina Intensiva Críticos y Unidades Coronarias (SEMICYUC) es muy activo y en ocasiones propone ensayos con estos productos no estrictamente farmacológicos, manteniendo una metodología propia de un ensayo clínico. Esto significa que aportan seguro de responsabilidad civil, las nutriciones enterales a comparar, y solicitan la hoja de

consentimiento informado preceptiva. En general, nada se podría objetar aunque no cumplieran estrictamente con estos trámites. Se trata de comparar un alimento con otro, no dos fármacos. La intervención no debería plantear problemas éticos, pero no debe sorprender esta decisión cuando se persigue publicar los resultados en revistas de reconocido prestigio y sobre todo, se debe cumplir con la Ley 41/2002 de autonomía del paciente.

3.1.2. No validación de la técnica estándar o patrón de referencia

Puede ocurrir que la intervención experimental sea una alternativa a no hacer nada o la alternativa sea igual de experimental. Esto ocurre con técnicas que se emplean en la creencia de que mejorará el pronóstico vital del paciente, como en el campo de la ventilación mecánica o del uso de técnicas de reemplazo renal, donde usar un tipo de modalidad ventilatoria u otra, o aplicar diálisis continua o intermitente, o un tipo de membrana diferente a la habitual, entra en el campo de la «experimentación diaria» aunque no se esté desarrollando un ensayo.

El uso de técnicas novedosas en la creencia de que esto puede mejorar el pronóstico de un paciente grave no implica necesariamente que lo haga. Pero su incorporación rutinaria a la práctica clínica induce a pensar que es el patrón de referencia. Por ejemplo, hay un sentimiento

muy extendido entre los intensivistas de que las técnicas de hemofiltración continuas son mejores para el paciente crítico que las técnicas intermitentes de diálisis. Pero en absoluto está demostrado que esto sea así. En un ensayo recientemente publicado en el *Lancet*² las técnicas de diálisis intermitentes no tuvieron peor resultados que las continuas.

Muchas veces es difícil encontrar un patrón de referencia adecuado para comparar una nueva intervención o sus variantes, pretendiendo proteger a los pacientes. Esto fue muy significativo en un ensayo de ventilación mecánica diseñado por Amato en la década de los 90³. Siguiendo estrictamente las recomendaciones de la época, sobre el volumen corriente a emplear en los pacientes con ventilación mecánica (de 10 a 15 ml/kg) lo comparó con una estrategia ventilatoria con reducción de volumen corriente (6 ml/kg). Los resultados en el grupo experimental con menor volumen corriente fueron tan espectaculares en cuanto a la reducción de la mortalidad, que el ensayo se tuvo que suspender cuando sólo se habían reclutado 53 pacientes.

En definitiva, en muchos casos no se puede ser estricto y exigir que el diseño del estudio contemple lo que está recomendado en los manuales, pues muchas medidas están basadas en recomendaciones de expertos y hacer lo contrario no implica dañar más al paciente o disminuir su posibilidad de curación.

3.2. Respecto a la ejecución del ensayo clínico

En el campo del síndrome coronario agudo, donde tras los logros actuales es difícil demostrar mejoría en la mortalidad, se intenta demostrar diferencias estadísticas con el recurso de combinar dos, habitualmente tres variables combinadas, y el número de pacientes necesarios se cuentan por miles. Como se ha dicho, estos ensayos, aunque el paciente se reclute mientras está en la UCI, suele prolongarse durante la estancia del paciente en el servicio de cardiología, y una vez dado de alta del hospital. Aquí, el problema principal que debe indagarse es la **colaboración entre los diferentes servicios implicados**, y asegurar que el seguimiento va a ser el adecuado. Puede ocurrir que un paciente con un síndrome coronario agudo lo capte el internista o el cardiólogo en la Urgencia, pero tenga que administrarse el fármaco de estudio en la UCI y que posteriormente se deba hacer un cateterismo por protocolo. En estos casos se debe preguntar al promotor por la implicación de los diferentes servicios para evitar pérdidas en el seguimiento de los pacientes que sesguen el estudio.

4. El consentimiento informado en los EC en Medicina Intensiva

Sin lugar a dudas, dónde más problemas plantean los protocolos es en la redacción de la hoja de información debido a las características de los pacientes o el pronóstico de las patologías que se ingresan en la UCI.

El paciente, o las mayoría de las veces su familia, no tiene tiempo o ganas de meditar lo que el investigador les propone. O directamente no hay nadie que pueda dar una autorización. La propia urgencia de una intervención hace que se puedan tomar decisiones rápidas y que incluso la familia demande un tratamiento experimental. Piénsese en un ensayo para mejorar los resultados en las paradas cardiacas. ¿A quién informar si queremos comparar un antiarrítmico con otro, tras un episodio de fibrilación ventricular primaria, como en los estudios ARREST⁴ o ALIVE⁵? ¿Qué contestará el familiar del paciente con ictus en coma, al que se le propone una técnica para intentar reducir la lesión cerebral como en los estudios con hipotermia de Holzer⁶ o Stephen⁷.

Si algún médico propone una intervención que pueda modificar una situación de por sí ominosa, en general la familia no pretende que se les den muchas explicaciones sino soluciones, y si el ensayo es un clavo donde agarrarse, sobran los folios y folios con los que los promotores sobreinforman a la familia en los ensayos habituales.

¿Qué sentido tiene propinar al paciente o la familia unas hojas de información prolifas, difusas, confusas y alarmistas, para que firmen si están de acuerdo en que el paciente reciban un determinado tratamiento experimental o no se le haga nada? Pensemos en la época en la que se estaba desarrollando la fibrinólisis venosa sistémica en el IAM. Ingresan un paciente que

en medio del dolor, inquieto, con intensa diaforesis y vomitando, el médico de la coronaria le espeto algo así como: *«Usted tiene un ataque al corazón. En estos momentos tiene una probabilidad del 30% de morir, bueno tal vez sólo del 20% dado que le vamos a vigilar con cuidado. Estamos probando un fármaco con el que, tal vez, esta probabilidad disminuya más pero corre el riesgo de quedarse tonto de una hemorragia en la cabeza. Si quiere que se lo pongamos, lea estas 20 hojas informativas que recogen sus derechos, obligaciones y todo lo que tiene que saber antes de participar en un ensayo y, si está de acuerdo, firme en... ¡Pero hombre, no vomite en las hojas, alma de cántaro, que la tinta no corre bien en las hojas mojadas!?»*.

Si se analizan las hojas de información, nunca lo suficientemente breves, veremos información claramente innecesaria. Por ejemplo, se suele indicar que les harán analíticas los días 1, 3 y 5 y un ECG cada 8 horas, y no faltan ejemplos donde se les indica el contenido de las analíticas que se les hará. Pues claro, pero es la rutina habitual en los pacientes ingresados en las UCIs, donde la monitorización puede llegar a determinar el gasto cardiaco continuo, la saturación venosa central al segundo, o el grado de sedación con la detección global del espectro de ondas cerebrales. ¿Realmente es necesaria toda esta información?

La habitual reseña al derecho a revocar o confirmar la autorización dada por su re-

presentante legal, puede no ser necesaria en las ocasiones en el que el ensayo se realiza mientras el paciente está en coma, intubado, o el tratamiento consiste en una única administración del fármaco experimental. Como mucho el paciente podrá negarse a realizar el seguimiento posterior, sobre todo si a la primera de cambio el investigador llama a su casa y pregunta: *¿sigue vivo Fulanito de Tal?*

Aunque en otros ámbitos de la Medicina solicitar el permiso de un representante legal es una excepción, en los ensayos realizados en la UCI es más habitual. Pero realmente es raro que pueda encontrarse entre los familiares de un paciente ingresado en las UCIs a un representante legal. La ley prevé este punto para los incapacitados judicialmente pero cuando no lo están se asume que el consentimiento lo prestarán las personas vinculadas al paciente (cónyuge, hijos, padres, hermanos...). El problema ético que se plantea es ¿hasta qué punto otra persona, por muy cercana que sea del paciente, puede arrogarse el derecho de decidir por otra para que participe en un proyecto con resultados inciertos, como en principio son todos los ensayos clínicos? Este problema se ha planteado en diversos países. Por ejemplo, en los Estados Unidos según el *Code of Federal Regulations for the Protection of Human Subjects* o simplificando, la *Common Rule*, establece taxativamente que ninguna institución podrá incluir a un ser humano como sujeto de una investigación a menos que se obtenga el consentimiento legal efecti-

vo del sujeto o de su representante legal. Aunque en la mayoría de los 50 Estados la definición de representante legal se amplía a los familiares del paciente incapaz, a efectos de decidir sobre intervenciones para conseguir el diagnóstico o mejorar el tratamiento, esta autorización no permite que los allegados decidan sobre la participación de su familiar en los ensayos clínicos.

Esto fue particularmente importante para un estudio que ha sido crucial en el ambiente de los pacientes críticos: El ARDS-Net⁸. En este estudio se estableció una nueva forma de ventilar mejor a los pacientes con *distrés* pulmonar, que es en la actualidad el modelo de referencia apoyando los trabajos de Amato. Pues bien, al poco de ser publicado el artículo, se envió una queja a la *Federal Office of Human Research Protections* cuestionando, entre otras cosas, la validez según las leyes de regulación federales, del consentimiento subrogado empleado. El problema saltó a los periódicos y se acusó a los investigadores de obtener consentimientos ilegales violando los derechos de los pacientes⁹. En principio este problema no debería ocurrir en la actualidad en España pues el Real Decreto 223/2004 establece que el familiar actúa como representante legal, y también se permite iniciar un ensayo clínico sin contar con el consentimiento del representante legal o familiar bajo una serie de condiciones, como ya ha expresado Federico de Montalvo en su capítulo sobre «Consideraciones Legales»¹⁰.

5. Conclusiones

En definitiva, en los ensayos realizados en las UCI, se deben intentar conseguir:

- Que los seguimientos de los pacientes abarquen periodos largos, buscando medir la supervivencia dentro, pero también fuera de la UCI.
- Atenuar los sesgos de inclusión o de selección de pacientes, sobre todo si en el ensayo participa todo el equipo de la UCI.
- Que las hojas de información sean realmente cortas, eliminando la planificación de las analíticas o ECG, y el contenido de las analíticas (salvo que sea realmente excepcionales como, por ejemplo, la determinación de pruebas genéticas).
- Que se aclare la figura del representante legal, indicando que en su caso serán los familiares, caso de que el paciente no esté incapacitado judicialmente.
- Si el periodo de realización del ensayo es corto, no valorar *a priori* como hecho negativo el que en la hoja de consentimiento informado no se indique el derecho del paciente a retirarse del estudio.

6. Bibliografía

1. Ley 29/2006 de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. *BOE* núm 178, de 27-07-2006.
2. Vinsoneau C., Camus C., Combes A., et al: Continuous venovenous haemofiltration

- versus intermittent haemodialysis for acute renal failure in patients with multiple organ dysfunction syndrome; a multicentre randomised trial. *Lancet* 2006;368:379-385.
3. Amato M.B., Barbas C.S., Medeiros D.M., Magaldi R.B., Schettino G.P., Lorenzi-Filho G., et al. Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 1998;338:347-54.
 4. Kundenchuk P.J., Cobb L.A., Copass M.K., Cummins R.O., Doherty A.M., Fahrenbruch C.E., et al. Amiodarone for resuscitation after out-of-hospital cardiac arrest due to ventricular fibrillation. *N Engl J Med*. 1999;34:871-878.
 5. Dorian P., Cass D., Gelaznikas R., Cooper R., Chwartz B. ALIVE: A randomized, blinded trial of intravenous amiodarone versus lidocaine in shock resistant ventricular fibrillation. *Circulation*. 2001;104:II-765.
 6. Holzer M. and the Hypothermia After Cardiac Arrest Study Group. mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med* 2002;346:549-556.
 7. Stephen A. Bernard, Timothy W.G. Ray, Michael D. Buist, Bruce M. Jones, William Silvester, Geoff Gutteridge, and Karen Smith. Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *N Engl J Med* 2002;346:557-563.
 8. Acute Respiratory Distress Syndrome Network (2000) Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 342:1301-1308.
 9. John M. Luce. California's new law allowing surrogate consent for clinical research involving subjects with impaired decision-making capacity. *Intensive Care Med* (2003) 29:1024-1025.
 10. De Montalvo F. Consideraciones Legales. En: *Guías Operativas para CEIC. Evaluación de Ensayos Clínicos*. Coord: Inés Galende. Ergon Ed. Madrid, 2006, pag: 45-59.

SECCIÓN III

Criterios para la valoración de otros proyectos de investigación

Estudios con muestras biológicas 7

Joaquín González Revaldería

*Químico especialista en Análisis Clínicos y Bioquímica Clínica.
Coordinador de Calidad del Hospital Universitario de Getafe.*

Elena Miravalles González

*Médico especialista en Análisis Clínicos y Bioquímica Clínica.
Jefa del Servicio de Bioquímica del Hospital Universitario de Getafe.
Presidenta del CEIC del Área 10.*

1. Introducción
2. Obtención y Transporte de muestras biológicas
 - 2.1 Procedimientos técnicos
 - 2.2 Transporte de muestras biológicas
 - 2.3 Derechos de los pacientes
 - 2.4 Cesión de muestras biológicas para otras investigaciones
 - 2.5 Otros aspectos
3. Aspectos económicos
4. Gestión de calidad
5. Bases de datos
6. Consideraciones prácticas
7. Bibliografía
8. Legislación aplicable

1. Introducción

Con las técnicas de Biología Molecular se ha realizado un gran avance en el diagnóstico y tratamiento de diversas enfermedades hasta ese momento inabordables. Las

muestras biológicas, ya sean obtenidas a partir de tejidos sólidos, de la sangre u otro líquido corporal, permiten su abordaje. Además, los líquidos biológicos, principalmente los derivados de la sangre y la orina, posibilitan la tarea, desde hace

tiempo, de ayudar al diagnóstico y tratamiento de la enfermedad, comprobar el estado de salud de las personas, controlar los tratamientos farmacológicos y estudiar la evolución de las enfermedades. No hay que olvidar que también se emplean para la investigación de determinados componentes o actividades¹.

El manejo de muestras de origen biológico es, por tanto, esencial para disponer de un elemento fiable de ayuda clínica efectiva.

Por otra parte, la apertura de bancos de almacenamiento de determinados tipos celulares da lugar a diversas dudas éticas, existiendo lagunas normativas. La promulgación de la Ley de Investigación Biomédica puede dar respuesta a muchos de los interrogantes actuales.

Es importante destacar que una muestra biológica humana es una parte del cuerpo humano, separada del mismo y que posee información genética. Con ella se obtienen datos sobre enfermedades de las que en ocasiones son desconocidas por los portadores. Además, esas enfermedades pueden heredarse, lo que hace que otras personas estén interesadas en conocer esa información.

Otro aspecto que es necesario tener en cuenta es la posibilidad actual de almacenamiento durante periodos largos de tiempo de las muestras biológicas por lo que, en no pocas ocasiones, estas muestras se encuentren disponibles para la realización

de diversas pruebas cuando el propietario ya ha fallecido.

2. Obtención y transporte de muestras biológicas. Aspectos relacionados

2.1. Procedimientos técnicos

2.1.1. Tejidos

Deben ser llevados desde el punto de extracción (habitualmente un quirófano) hasta el destino (principalmente, los laboratorios de Anatomía Patológica) en menos de 2 horas (30 minutos si se trata de extraer ARN). Siempre en condiciones de esterilidad y, a poder ser, refrigerados. Los procedimientos de extracción han de estar adecuadamente protocolizados y actualizados sistemáticamente.

Si se pretende archivar tejido habrá que realizarlo siempre sobre el sobrante, nunca sobre el material biológico necesario para llevar a cabo las determinaciones o estudios primordiales para el paciente.

2.1.2. Células

Cuando las células se obtienen de un líquido corporal ya se encuentran en suspensión. Si proceden de un tejido sólido es necesario realizar una suspensión de las mismas antes de proceder a su aislamiento.

to. Existen diversos métodos para ello. El empleo de uno u otro está condicionado por el tipo de célula, la cantidad que se pretende obtener, etc.

2.1.3. Fluidos

En cantidad, es el tipo de muestra más abundantemente recogida. El principal tipo es la sangre (como tal o bien el suero o plasma derivado de ella) seguidos de la orina y diversos líquidos biológicos (pleural, pericárdico, sinovial, cefalorraquídeo, ascítico, etc.). Al igual que sucede con los otros tipos de muestras, han de realizarse de forma adecuada las tres fases del procedimiento que va a conducir a la obtención de información a partir de la misma: las fases preanalítica, analítica y postanalítica.

Cuando se trate de sangre y orina (menos en los demás líquidos) la gran mayoría de los procedimientos analíticos están completamente automatizados, por lo que la probabilidad de un error analítico es pequeña en comparación con las que se derivan de la fase postanalítica y, principalmente, de la preanalítica. En este último caso las fuentes de error son variadas y, en ocasiones, es difícil controlarlas todas. Entre las más importantes pueden destacarse: el tiempo desde la extracción de la muestra biológica, la temperatura a la que se realiza el transporte desde el punto de extracción al de su análisis, el procesamiento previo de la muestra biológica antes del

envío y los errores en la identificación de la misma. Los errores postanalíticos suelen ser evitados con un efectivo proceso de revisión y validación de datos para obviar transcripciones erróneas. Otra fuente destacable de error en esta fase es la derivada de la no recepción del resultado por parte del solicitante. Ambos errores disminuyen cada vez más debido a la informatización de los procedimientos postanalíticos que permiten la recepción *on line* de los resultados en el momento en que son validados por un facultativo.

En cualquier caso, y en especial para procedimientos no automatizados y para aquellos en que se pretenden realizar análisis con muy poca cantidad o concentración de muestra biológica, es necesario tener disponibles protocolos específicos que sean conocidos por todas las personas implicadas. Estas incluyen a las que obtienen la muestra biológica, las que la analizan y a las que emiten los resultados. La finalidad es evitar una elevada variabilidad de los resultados que puede, incluso, llegar a invalidarlos por perder su capacidad de discriminación. Existen guías de procedimientos preanalíticos, analíticos y postanalíticos editadas por las distintas sociedades científicas, relacionadas con este tipo de análisis, que ayudan a definir los procedimientos específicos de cada laboratorio (Sociedad Española de Química Clínica –www.seqc.es–, Asociación Española de Farmacéuticos Analistas –www.aefa.es–, Asociación Española de Biopatología Médica –www.aebm.org–) y por las propias

firmas comerciales, en caso de pruebas analíticas estandarizadas. Cada laboratorio debería poseer guías propias, según su cartera de servicios. En los procedimientos más novedosos también deben existir protocolos de trabajo avalados por publicaciones científicas.

2.2. Transporte de muestras biológicas

El transporte de las muestras biológicas, como ya se ha mencionado, ha de realizarse de la forma más adecuada para que se preserven sus características originales, y se afecten lo menos posible las magnitudes que se pretenda medir. Además de estas características, que han de estar adecuadamente recogidas en los procedimientos de cada unidad de extracción y laboratorio, es necesario estar al día con lo dispuesto en materia de transporte de material biológico, tanto dentro de nuestro país como fuera de él.

Existen normas específicas para el transporte por diversos medios. Así, para el transporte por carretera es aplicable el RD 2115/1998, de 2 de octubre, sobre el transporte de mercancías peligrosas por carretera. La normativa ADR sobre el transporte por carretera de mercancías peligrosas² puede encontrarse en www.traficoadr.com/normativa.htm.

En el caso del ferrocarril es de aplicación el RD 412/2001, de 20 de abril³. Para el transporte aéreo, la IATA publica⁴ bienal-

mente las normas de mercancías peligrosas (los años impares).

También existen normas de transporte marítimo⁵. Asimismo, cuando el material biológico empleado en la investigación haya de atravesar nuestras fronteras se ajustará a lo dispuesto en el RD 65/2006, de 30 de enero, sobre requisitos para la importación y exportación de muestras biológicas⁶. Las muestras biológicas infecciosas poseen instrucciones específicas de embalaje (P620), así como las que son para diagnóstico (P650) que caen dentro del código UN 3373. Las sustancias infecciosas tienen el código UN 2814 (para el ser humano) y UN 2900 (infecciosas sólo para animales). Las instrucciones de embalaje más actualizadas pueden encontrarse en el suplemento del BOE núm. 59 de 9 de marzo de 2007 (páginas 459 a 462). Asimismo, hay una reglamentación de tipo general de la ONU sobre el transporte de sustancias infecciosas (WHO/CDS/CSR/LYO/2004.9) que se puede encontrar en www.who.int/entity/csr/resources/publications/biosafety. Dentro de la normativa internacional es necesario tener en cuenta que la de los EE.UU. difiere en muchos aspectos de la de los demás países.

2.3. Derechos de los pacientes

La realización de la toma de una muestra biológica conlleva el consentimiento implícito del paciente, por lo que no es necesario pedirlo explícitamente. Sin embargo,

en el caso de que el procedimiento sea especialmente delicado o existan riesgos para el paciente, es necesario informarle verbalmente de todas las características del mismo y, posteriormente, se le puede pedir que firme un documento de consentimiento escrito. En esta etapa es necesario recalcar la importancia de la información verbal, personalizada al paciente, sobre los procedimientos que se van a seguir en la toma de la muestra biológica.

La muestra biológica es propiedad del paciente. Por ello, todo uso que se intente realizar de la misma con otros fines que no sean los del diagnóstico específico para el que se ha obtenido previamente, o si pretende archivarse para realizar otro tipo de estudios, ha de contar con el consentimiento explícito y documentado del paciente. En caso de que éste participe en un ensayo clínico en el que se obtengan muestras biológicas para analizar, se deberá seguir la misma pauta, constando que el paciente participa voluntariamente en ese ensayo.

Cabe señalar que las muestras biológicas de pacientes fallecidos pueden, según la legislación, ser empleadas con fines científicos y para tratamientos terapéuticos siempre que se preserve la identidad del mismo (art. 5.2 de la Ley de extracción y trasplante de órganos, Ley 30/1979, de 27 de octubre –actualizada en el RD 2070/1999, de 30 de diciembre–)⁷. Sin embargo, en la práctica, se solicita el permiso de los familiares para la realización de la extracción de órganos para trasplante.

Cuando se utilicen muestras biológicas para estudios en los que la persona de la que se han extraído sea identificable, es necesario recordar que se está sometido a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal⁸ y ha de constar su consentimiento. Se entiende por identificable cuando se posea cualquier dato que permita determinar la identidad, directa o indirectamente (por ejemplo, el número de historia clínica) del paciente.

Confidencialidad. Todos los resultados derivados del análisis de la muestra o muestras biológicas de una persona son estrictamente confidenciales. Por tanto, la persona tiene derecho a que no se informe de ese resultado a ninguna otra que no sea ella o autorizada por ella. La ruptura del deber de confidencialidad puede ser considerada delito según el art. 199 del Código Penal. Cuando la información clínica tenga interés para familiares, el profesional que atiende al paciente ha de intentar convencerle de la necesidad de informar a estos. La justificación de romper el deber de confidencialidad es muy problemática. Hay que tener en cuenta que también existe la obligación de realizar informaciones de determinadas enfermedades (enfermedades de declaración obligatoria) que tienen sus propios mecanismos de actuación

Asimismo, el paciente tiene derecho a no conocer los resultados que le afecten como consecuencia de la realización de diversos análisis. Este derecho se reconoce

en el art. 10.2 del Convenio de Derechos Humanos y Biomedicina del consejo de Europa y en el art. 4.1 de la Ley 41/2002 de Autonomía del Paciente⁹. Así, si se solicita formalmente a una persona su participación en una investigación habrá de constar si el paciente desea conocer los resultados que se deriven de la misma y que le afecten personalmente o no.

2.4. Cesión de muestras biológicas para otras investigaciones

Las muestras biológicas que son almacenadas con fines de investigación pueden ser útiles para muchas otras investigaciones, y no sólo la primera. Es cada vez más frecuente que existan relaciones de colaboración entre distintas unidades de investigación. Cuando un laboratorio solicite a otro la cesión de las muestras biológicas de un paciente (o sea, su transferencia a una persona distinta de la que se encargó de su extracción), junto con información específica de ese paciente, los arts. 6 y 7 de la LOPD prevén que se requiera el consentimiento expreso de la persona a la que pertenecen, a no ser que diera originalmente su consentimiento para cualquier tipo de investigación futura que se realizara. En cualquier caso, siguen existiendo los derechos de secreto, acceso a la información por parte del interesado y de revocación del consentimiento.

2.5. Otros aspectos

Si la muestra biológica se ha obtenido con finalidad puramente clínica (y por tanto no

hay consentimiento expreso para que la muestra sea empleada con fines de investigación), no podrá emplearse para investigaciones, a no ser que deje de ser identificable, debido a las implicaciones que pueda tener (en especial, tratándose de datos genéticos). Las muestras biológicas de fallecidos podrán analizarse para fines distintos de los originales cuando exista un beneficio clínico para los familiares.

De los consentimientos expresos se excluye el consentimiento para realizar un uso perjudicial de la muestra biológica.

3. Aspectos económicos

Existe un debate sobre si la persona que dona muestras biológicas puede percibir beneficios económicos por ello. La legislación nacional e internacional (Ley 10/2002, de 29 de abril¹⁰, que transpone la directiva 98/44/CE a nuestro ordenamiento jurídico y la Carta de Derechos Humanos de la Unión Europea) reconocen que no ha de percibirse, lo que no impide la obtención de una compensación económica si el sujeto ha tenido gastos o ha tenido que realizar un ingreso hospitalario para la obtención del tejido biológico.

Patentabilidad de productos derivados de muestras biológicas. Según recoge la Directiva mencionada anteriormente (98/44/CE) quedan excluidos de patente:

— Los procedimientos de clonación de seres humanos.

- Los procedimientos de modificación de la identidad genética germinal.
- La utilización de embriones humanos con fines industriales o comerciales.
- Los procedimientos de modificación de la identidad genética de los animales, si no suponen una utilidad médica sustancial para el hombre.

En otros casos, el producto biológico podría patentarse siempre que se cumpla con los requisitos de patentabilidad y no sea contrario al orden público y las buenas costumbres.

4. Gestión de calidad

Los laboratorios de Anatomía Patológica, Genética y, en general, los Centros de Diagnóstico Analítico precisan, como mínimo, de una autorización administrativa para su apertura y funcionamiento. Sin embargo, cada día son más las Comunidades Autónomas que exigen una serie de requisitos adicionales específicos para la apertura y funcionamiento de estos laboratorios.

La primera Comunidad Autónoma que los implantó fue la de Cataluña y, por el momento, la última que lo ha incorporado ha sido la de Madrid, en uso de las competencias de desarrollo legislativo, potestad reglamentaria y la ejecución de las materias relativas a la sanidad e higiene y al ejercicio de las profesiones tituladas. En las Órdenes 2095/2006 y 2096/2006 de esta última¹¹ se especifican los requerimientos

específicos en cuanto a documentación que se ha de poseer, registros, formas de colaboración con otros centros de diagnóstico, transporte de muestras biológicas, informes de resultados, sistema de calidad, sistema de protección de datos de carácter personal, requisitos preanalíticos, analíticos y postanalíticos, y consideraciones éticas. El desarrollo de las Órdenes manifiesta claras influencias de un sistema de gestión de la calidad basado en normas internacionales del tipo ISO para la organización de los laboratorios.

La capacidad para disponer de materiales biológicos por parte de distintos investigadores de diferentes zonas, ha hecho que sea preciso el desarrollo de sistemas de gestión de la calidad de los bancos de muestras biológicas, que permitan tener la confianza en que los productos recibidos han sido tratados de acuerdo a protocolos adecuados de extracción y almacenamiento y, por tanto, que se encuentran en condiciones adecuadas para realizar posteriores investigaciones sobre los mismos.

Los sistemas de gestión de la calidad aplicables a los bancos de muestras biológicas o laboratorios son:

- La norma UNE-EN ISO 9001:2000, de tipo general¹². Permite demostrar que los productos satisfacen los requisitos del cliente y la reglamentación en vigor y que se trabaja activamente en la mejora continua de los procesos implicados con el fin de alcanzar la excelencia.

— La norma UNE-EN ISO 15189:2003^{4,3}, que es de aplicación específica para la acreditación de laboratorios de análisis clínicos. Proporciona requisitos particulares relativos a la competencia y calidad de los análisis, cuya finalidad es la de proporcionar información para el diagnóstico o el tratamiento de la enfermedad humana. Implica el cumplimiento de la norma UNE-EN ISO 9001:2000.

El desarrollo de un sistema de gestión de la calidad conlleva la definición clara y precisa de los procesos implicados. En esta exposición se ha hecho repetidas veces alusión a la necesidad de que los laboratorios posean una definición explícita de los procedimientos que componen cada proceso, con los indicadores necesarios para su adecuado control.

La constatación de un sistema de gestión de la calidad, en un determinado laboratorio, es una garantía de que las cosas se hacen bien y se quieren hacer cada vez mejor. Con estos sistemas de gestión, la totalidad de la actividad del laboratorio se encuadra en diversos procesos y queda completamente definida, de forma que se puede documentar y evaluar, por medio de los indicadores, la adecuación de la actividad en la mejora continua y la satisfacción de clientes.

5. Bases de datos

En los laboratorios se almacenan los datos específicos de las personas de las que se

obtienen muestras biológicas y son analizadas. Estos ficheros han de estar sujetos a lo dispuesto en la normativa de protección de datos y han de poseer un sistema de salvaguarda de los mismos, bien mediante un acceso restringido con claves (en el caso de registros informáticos), bien con otro tipo de acceso restringido, en caso de almacenamiento en formato papel.

6. Consideraciones prácticas

Cuando a un evaluador se le presenta un protocolo de ensayo clínico o un proyecto de Investigación en el que se manejen muestras biológicas, tiene que tener muy claro los aspectos metodológicos claves que ha de revisar. Para facilitar dicho cometido se pueden utilizar listas guía que permiten y, sobre todo, allanan la tarea del evaluador para juzgar cualquier tipo de proyecto de investigación con muestras biológicas, traduciendo muy bien todos los conceptos a revisar. La facilidad que ofrecen a los evaluadores estas guías queda fuera de toda duda.

La lista guía número 3 (EMB de la sección IV) recoge, en primer lugar los datos administrativos, aspectos metodológicos con datos técnicos, aspectos legales y aspectos éticos. Es evidente que los datos administrativos han de estar fielmente documentados. Para ello ha de figurar en primer lugar el título del proyecto con los códigos correspondientes, la identificación del Promotor/CRO y el tipo de patología a la que hace mención. En

segundo lugar tiene que constar el Comité Ético de Investigación Clínica –CEIC de Referencia si procede y los CEIC implicados–, el nombre y apellidos del investigador principal y los colaboradores del proyecto.

Conviene especificar si las muestras biológicas proceden o se van a conservar en un banco de muestras, el número de pacientes que participan y el número de centros implicados.

En otro apartado se identifica al evaluador, la fecha en la que se realiza la evaluación y si el evaluador actúa como ponente en la reunión del CEIC. Además, es aconsejable en nuestro procedimiento actual recoger la opinión del evaluador y del CEIC, así como el dictamen final con la evaluación del CEIC de Referencia –si procede.

Dentro de los aspectos metodológicos y datos técnicos se debe preguntar sobre la justificación y el diseño del proyecto, las características para la obtención y manejo de las muestras y el diseño estadístico. Es aconsejable que el laboratorio donde se vayan a procesar las muestras, para informar las pruebas solicitadas, esté certificado o acreditado, lo que garantizará la calidad de los resultados.

No siempre las pruebas diagnósticas que se manejan en los ensayos clínicos son susceptibles de realizarse en el centro en el que se reclutan los pacientes o se lleva a cabo la investigación. Este supuesto exige hacer un tratamiento preanalítico de

las muestras biológicas con su custodia y seguimiento hasta la entrega de las mismas en el laboratorio donde se vayan a derivar, para su procesamiento e información final de los resultados requeridos. Es importante asignar el manejo de las muestras biológicas a una determinada persona que firme su conformidad para hacerse cargo de la custodia y seguimiento hasta la entrega en el laboratorio de referencia. La identificación de la persona encargada del cometido de custodia es básica para asegurar la trazabilidad de las muestras y la calidad del resultado final. Dicha persona ha de ser informada previamente por el investigador principal o colaborador del ensayo clínico o de la investigación que se está llevando a cabo y documentar los procedimientos.

El procedimiento del manejo de las muestras biológicas ha de figurar por escrito para que los resultados sean evaluables. Cualquier fallo en el circuito que altere la trazabilidad de la muestra va a influir negativamente en los resultados de la investigación. Los pequeños detalles arrastran grandes errores.

Además, en este mismo apartado se deben incluir las preguntas que aseguren el correcto diseño del estudio y su justificación.

El tipo de muestra biológica ha de estar claro ya que no es lo mismo trabajar con sangre total, suero, plasma, orina minutada, orina de una sola micción, etc. La sangre total requiere un anticoagulante

que ha de figurar bien descrito; igualmente sucede con el plasma y en este sentido también hay que conocer qué cantidad de anticoagulante se utiliza porque el efecto dilución condiciona el resultado final.

Con respecto a la orina, en la actualidad se están utilizando cada vez más los algoritmos tales como el *MDRD (Modification of Diet in Renal Disease Study Group)*, para la estimación del filtrado glomerular, lo que facilita al investigador y, sobre todo, al paciente el no tener que someterse a la difícil tarea de recoger la orina de 24 horas o cualquier orina minutada. Si el ensayo clínico o la investigación se hace en centros diferentes y se referencia esta metodología, es necesario utilizar idénticos métodos analíticos, idéntica ecuación, idéntico material de recogida de especímenes y todo ello ha de figurar en el protocolo.

Finalmente, es conveniente incluir un apartado de aspectos legales donde deben figurar preguntas sobre la legislación aplicable de la que en este capítulo damos amplia información. También aquí, la memoria económica, constituye un dato interesante a tener en cuenta, ya que los gastos aplicables a las pruebas diagnósticas van a condicionar la posibilidad de la realización de la investigación.

No, por último, menos importantes, los aspectos éticos con una evaluación por principios de: autonomía, beneficencia, no maleficencia y justicia, y a continuación el análisis de las consecuencias –tanto para

los sujetos de los que proceden las muestras biológicas, como para sus relacionados y para la sociedad.

7. Bibliografía

1. Guía Práctica para la Utilización de Muestras Biológicas en Investigación Biomédica. Instituto ROCHE, 2006.
2. Real Decreto 2115/1998, de 2 de octubre, sobre el transporte de mercancías peligrosas por carretera. Asimismo, puede consultarse el Acuerdo europeo sobre transporte internacional de mercancías peligrosas por carretera (ADR 2003).
3. Real Decreto 412/2001, de 20 de abril, por el que se regulan diversos aspectos relacionados con el transporte de mercancías peligrosas por ferrocarril. También se puede consultar el Reglamento de transporte internacional por ferrocarril de mercancías peligrosas (B.O.E., 20-26 de agosto de 1986, con enmiendas en el B.O.E. de 18 de febrero de 2003).
4. Instrucciones técnicas para la seguridad del transporte aéreo de mercancías peligrosas de la Organización Internacional de Aviación Civil (ICAO). Asociación Internacional de Transporte Aéreo: IATA-DGR, Montreal, 2005.
5. Código Internacional de Transporte marítimo de Mercancías Peligrosas (IMDG). Internacional Maritime Organization (IMO), Londres, 1985.
6. Real Decreto 65/2006, de 30 de enero, por el que se establecen requisitos para la importación y exportación de muestras biológicas.

7. Ley 30/1979, de 27 de octubre, sobre extracción y trasplante de órganos; actualizada en el RD 2070/1999, de 30 de diciembre.
 8. Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre, de Protección de Datos con Carácter Personal.
 9. Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente.
 10. Ley 10/2002, de 29 de abril, por la que se modifica la ley 11/1986, de 20 de marzo, de patentes.
 11. Orden 2095/2006 y 2096/2006, de 21 de diciembre, (B.O.C.M. nº 303) de requisitos técnico-sanitarios y de apertura y funcionamiento de los Centros de Diagnóstico de Anatomía Patológica y de diagnóstico analítico en la Comunidad de Madrid.
 12. Norma UNE-EN ISO 9001:2000 de Sistemas de Gestión de la Calidad.
 13. Norma UNE-EN ISO 15189:2003 de requisitos particulares relativos a la calidad y la competencia de los laboratorios clínicos.
- servación, almacenamiento y distribución de células y tejidos humanos.
- Real Decreto 121/2005, de 10 de octubre, sobre protección de los animales utilizados para experimentación y otros fines científicos.
 - Real Decreto 1277/2003, de 10 de octubre, por el que se establecen las bases generales sobre autorización de centros, servicios y establecimientos sanitarios.
 - Real Decreto 1030/2006, de 15 de septiembre, que establece la cartera de servicios comunes para el Sistema Nacional de Salud.
 - Ley 10/1998, de 21 de abril, de Residuos.
 - Ley 5/2003, de 20 de marzo, de Residuos de la Comunidad de Madrid.
 - Real Decreto 1662/2000, de 29 de septiembre, sobre productos sanitarios para diagnóstico “in vitro”.
 - Real Decreto 783/2001, de 6 de julio, por el que se aprueba el reglamento sobre protección sanitaria contra radiaciones ionizantes.
 - Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios.
 - Recomendaciones para la acreditación de laboratorios clínicos. SEQC. Barcelona, 1996 (Vol. I) y 1999 (Vol.II).

8. Legislación aplicable

- Real Decreto 1301/2006, de 10 de Noviembre, por el que se establecen las normas de calidad y seguridad para la donación, obtención, evaluación, procesamiento, pre-

Estudios de terapia celular 8

Gregorio Garrido Cantarero

*Médico especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública.
Jefe de Sección de la Organización Nacional de Trasplantes.*

Rafael Matesanz Acedos

*Médico especialista en Nefrología.
Director de la Organización Nacional de Trasplantes.*

1. Introducción
 2. Terapia celular
 - 2.1. Terapia celular consolidada
 - 2.2. Terapia celular experimental
 3. Normativa de aplicación
 - 3.1. Directivas Europeas
 - 3.2. Transposición de las Directivas a la legislación nacional
 4. Competencias en autorización y control de los estudios de terapia celular
 5. Evaluación específica de los ensayos clínicos de terapia celular
 6. Conclusiones
 7. Bibliografía
- Anexos
- Anexo 1. Lista Guía para la evaluación de Estudios de Terapia Celular
 - Anexo 2. Modelo de Informe Final

1. Introducción

Se conoce desde hace tiempo la capacidad de auto-regeneración de determinadas células y tejidos, lo que ha dado lugar, en sentido amplio, a la denominada «terapia celular» o «medicina regenerativa». Tal es

el caso de determinados trasplantes de médula ósea o de los cultivos de queratinocitos o condrocitos y de limbo corneal.

Existen diferentes definiciones de la terapia celular. Desde un punto de vista meramente técnico, se podría definir como aquella

terapia que permite desarrollar nuevo tejido a partir de la diferenciación y/o cultivo y multiplicación de células del donante.

Por otro lado, en la Directiva 2003/63/EC se define como terapia celular somática a la utilización en seres humanos de células somáticas vivas, tanto autólogas, como alogénicas o xenogénicas, cuyas características biológicas han sido alteradas sustancialmente como resultado de su manipulación para obtener un efecto terapéutico, de diagnóstico o preventivo por medios metabólicos, farmacológicos e inmunológicos.

Por último hay que distinguir:

1º El desarrollo de técnicas de terapia celular que permiten crear nuevos tejidos a partir de la **diferenciación celular** (las células precursoras se diferencian a células más maduras, ya con la forma celular definitiva del tejido a regenerar) o del **cultivo y expansión celular** (las células maduras se extraen del organismo y se cultivan y someten a técnicas de expansión, es decir, se multiplican en el laboratorio).

2º La combinación de estas técnicas de cultivo, expansión y diferenciación con la utilización de matrices y/o biomoléculas de soporte, lo que se ha denominado **ingeniería tisular**.

2. Terapia celular

Tenemos que distinguir dos tipos de terapia celular: la terapia celular consolidada y

la terapia celular experimental, que podrá ser, a su vez, de dos tipos: el ensayo clínico de terapia celular medicamentosa y el estudio clínico de investigación de terapia celular no medicamentosa.

2.1. Terapia celular consolidada

Para que una terapia celular sea considerada como de uso clínico deberá haber demostrado su eficacia y seguridad.

Una vez superada la fase pre-clínica de investigación, para los objetivos de eficacia y seguridad, es necesario definir el tipo de ensayo clínico que se debe realizar. La ausencia de estudios controlados y aleatorizados debido al tipo de patologías a tratar, al tipo de pacientes y al tratamiento utilizado, es característica entre este grupo de tratamientos. Exigir ensayos clínicos de nivel de evidencia I (a ó b) y grado de recomendación A en la terapia celular puede, aunque deseable, presentar dificultades difícilmente salvables por lo que los estudios de caso-control podrán ser utilizados y por lo tanto serán necesarios para demostrar la eficacia de la terapia celular. Por este motivo, los niveles de exigencia de los ensayos clínicos deberán moverse en el ámbito del nivel de evidencia I-III y grado de recomendación A-B. Se debe evitar los diseños para alcanzar niveles de evidencia IV y grados recomendación C. Así mismo, debemos tener en cuenta la indicación específica en la que esa terapia celular ha demostrado ser eficaz y seguro.

Además de los anteriores criterios de calidad para la selección de las terapias celulares que pueden aplicarse en clínica humana, existen otros parámetros que se deben tener en consideración, como la experiencia y la capacidad de los grupos para desarrollar esa actividad. Con esto se evitaría que se diese la circunstancia de que una terapia celular tiene buenos resultados sólo cuando la realiza un grupo determinado. Parece razonable que los grupos que quieran desarrollar una terapia deben acreditar experiencia y capacidad para realizarlo.

Teniendo en cuenta lo anteriormente expuesto las **terapias celulares somáticas** (no incluidas las terapias celulares hematológicas) que cuentan con soporte bibliográfico para poder ser consideradas de uso consolidado serían las siguientes:

- Auto implante de queratinocitos (piel) para tratamiento de quemados.
- Auto-implante de condrocitos para tratamiento de lesiones condrales en rodilla.
- Células troncales limboconeaes para tratar lesiones de la córnea.

2.2. Terapia celular experimental

Toda aquella terapia celular que no haya demostrado su eficacia en estudios controlados previos, deberá ser considerada como experimental, y por tanto su aplicación en la clínica deberá realizarse siem-

pre en el seno de un estudio experimental o de investigación. La clasificación de los estudios clínicos de investigación en terapia celular, desde el punto de vista administrativo-legal (basado en la transposición de la Directiva Europea del Medicamento mediante la ORDEN SCO/3461/2003 y en el RD 1301 de calidad y seguridad de células y tejidos humanos) es la siguiente:

2.2.1. Ensayo clínico de terapia celular medicamentosa

Se considerarán así a aquellos estudios clínicos en los que se cumpla alguna de estas características:

1. Empleo de células adultas sometidas a cultivo o expansión (excepción hecha de los gametos) o cualquier proceso de manipulación o transformación celular *ex vivo* no especificados posteriormente en la terapia celular no medicamentosa
2. Implantes heterólogos de células adultas diferenciadas cuando la eficacia y seguridad del procedimiento no esté contrastada debidamente.
3. Empleo de células precursoras con vías de diferenciación a líneas celulares diferentes de las hematopoyéticas.
4. Grupos celulares montados sobre matrices biomecánicas o biosintéticas u otras estructuras que puedan ser consideradas «producto sanitario».
5. Xenocélulas.

2.2.2. Estudio clínico de investigación de terapia celular no medicamentosa

Se consideran así a aquellos estudios clínicos que cumplan alguna de estas características:

1. Empleo de células adultas diferenciadas para la función deseada.
2. Empleo de células en diferenciación, sólo en el caso de los progenitores de líneas celulares hematopoyéticas y restringido a esta finalidad.
3. En procedimientos de auto o aloimplante cuando se implante en la misma localización original del donante y con función homóloga.

Las manipulaciones aceptadas serán: separación, selección, evaluación de función y viabilidad, conservación e infusión.

2.2.3. Situación actual de la Terapia celular experimental

Actualmente existen múltiples investigaciones y ensayos clínicos en terapia celular, tanto medicamentosa como no medicamentosa. Entre ellos cabe destacar:

- **Sistema Nervioso:** En el tratamiento de enfermedades como el Parkinson, patologías degenerativas neurológicas, lesiones medulares o en la Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA).
- **Piel:** En el tratamiento de las úlceras de diabéticos o lesiones vasculares.
- **Hígado:** Existen soportes mecánicos que incluyen células hepáticas, en un modelo similar al de los monitores de diálisis.
- **Páncreas:** El trasplante de islotes de células beta, para el tratamiento de la diabetes, constituye una de las principales esperanzas de la terapia celular. Se han realizado experimentos en humanos con éxito cuando se consigue proteger los islotes con cápsulas que los protegen del rechazo. Las últimas investigaciones en este campo modificando la medicación inmunosupresora han resultado bastante alentadoras (el denominado protocolo de Edmonton).
- **Hueso:** Se está poniendo a punto la posibilidad de emplear células precursoras de las células óseas, obtenidas de la médula ósea, para ser implantadas en hueso lesionado, por ejemplo con cavidades producidas por la resección de quistes o tumores, o para la consolidación de fracturas o pseudoartrosis.
- **Tejido Cardíaco:** La terapia celular cardíaca es una de las líneas de investigación más activas en la actualidad. Así, se han realizado, con éxito, implantes de mioblastos obtenidos de músculos del propio paciente, en lesiones cardíacas producidas por infarto. También se han realizado ensayos clínicos utilizando células troncales de médula ósea para la regeneración miocárdica.
- **Enfermedad de Crohn:** Recientemente se están poniendo en marcha diferentes investigaciones que tratan con éxito las fistulas intestinales de la en-

fermedad de Crohn utilizando células troncales procedentes de la grasa abdominal del propio paciente

3. Normativa de aplicación

3.1. Directivas Europeas

Directiva 2003/63/EC de la Comisión que modifica la Directiva 2001/83/EC del Parlamento Europeo y del Consejo por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano.

Una de las modificaciones realizadas en esta Directiva es la consideración de que **la terapia celular pasa a considerarse un medicamento.**

A efectos del presente anexo, se entenderá por medicamentos de terapia celular somática la utilización en seres humanos de células somáticas vivas, tanto autólogas (procedentes del propio paciente), como alogénicas (de otro ser humano) o xenogénicas (de animales), cuyas características biológicas han sido alteradas sustancialmente como resultado de su manipulación para obtener un efecto terapéutico, de diagnóstico o preventivo por medios metabólicos, farmacológicos e inmunológicos. Dicha manipulación incluye la expansión o activación de poblaciones celulares autólogas ex vivo (p. ej., inmunoterapia adoptiva), la utilización de células alogénicas y xenogénicas asociadas con productos sanitarios empleados ex vivo o in vivo (p. ej., microcápsulas,

matrices y andamiajes intrínsecos, biodegradables o no biodegradables).

Entre los “medicamentos” que incluyen de alguna manera la terapia celular somática se encuentran los siguientes:

1. *Células manipuladas para modificar sus propiedades inmunológicas, metabólicas o funcionales de otro tipo en aspectos cualitativos o cuantitativos.*
2. *Células clasificadas, seleccionadas y manipuladas, que se someten posteriormente a un proceso de fabricación con el fin de obtener el producto terminado.*
3. *Células manipuladas y combinadas con componentes no celulares (por ejemplo, matrices o productos sanitarios biológicos o inertes) que ejercen la acción pretendida en principio en el producto acabado.*
4. *Derivados de células autólogas expresadas in vitro en condiciones específicas de cultivo.*
5. *Células modificadas genéticamente o sometidas a otro tipo de manipulación para expresar propiedades funcionales homólogas o no homólogas anteriormente no expresadas.*

Directiva 2004/23/CE del Parlamento Europeo y del Consejo relativa al establecimiento de **normas de calidad y de seguridad** para la donación, la obtención, la evaluación, el procesamiento, la preservación, el almacenamiento y la distribución de células y tejidos humanos.

La Directiva de calidad y seguridad de células y tejidos se aplicará en los siguientes casos, según se recoge en su artículo 2.

Ámbito de aplicación:

1. *La presente Directiva se aplicará a la donación, la obtención, la evaluación, el procesamiento, la preservación, el almacenamiento y la distribución de células y tejidos humanos destinados a su aplicación en el ser humano, así como de productos elaborados derivados de células y tejidos humanos destinados a su aplicación en el ser humano.*

Cuando estos productos elaborados estén regulados por otras directivas, la presente Directiva solamente se aplicará a la donación, la obtención y la evaluación

2. *La presente Directiva no se aplicará a:*
 a) *Las células y tejidos utilizados como injertos autólogos dentro del mismo procedimiento quirúrgico;*
 b) *La sangre y los componentes sanguíneos tal como se definen en la Directiva 2002/98/CE;*
 c) *Los órganos, o partes de órganos, si su función es la de ser utilizados en el cuerpo humano con la misma finalidad que el órgano completo.*

Directiva 2001/20/CE del parlamento europeo y del Consejo de 4 de abril de 2001 relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas de los Estados miembros sobre la aplicación de buenas prácticas clínicas en

la realización de ensayos clínicos de medicamentos de uso humano

A partir de la publicación de esta Directiva europea toda la investigación en terapia celular medicamentosa pasa a estar regulada por esta norma y, como veremos más adelante, por su transposición en el nuevo RD de ensayos clínicos.

En el artículo 1 se especifica el ámbito de actuación de esta Directiva.

1. *La presente Directiva establece disposiciones específicas relativas a la realización de los ensayos clínicos, incluidos los ensayos multicéntricos, efectuados en seres humanos y referidos a los medicamentos que se definen en el artículo 1 de la Directiva 65/65/CEE, en lo que respecta a la aplicación de las buenas prácticas clínicas. La presente Directiva no se aplicará a los ensayos no intervencionales.*

En el artículo 9 se recogen los requisitos específicos de los ensayos clínicos en terapia celular

6. *Deberá disponerse de una autorización escrita para poder iniciar ensayos clínicos que impliquen los medicamentos de terapia génica, de terapia celular somática, incluidos los de terapia celular xenogénica, así como todos los medicamentos que contengan organismos genéticamente modifica-*

dos. No podrán realizarse ensayos de terapia génica que produzcan modificaciones en la identidad génica germinal del sujeto.

3.2. Transposición de las Directivas a la legislación nacional

Transposición de la modificación del Anexo I de la Directiva 2003/63/CE de la Comisión, mediante la **Orden SCO/3461/2003**, de 26 de noviembre, por la que se actualiza el anexo II del Real Decreto 767/1993, de 21 de mayo, por el que se regula la evaluación, autorización, registro y condiciones de dispensación de especialidades farmacéuticas y otros medicamentos de uso humano fabricados industrialmente.

Esta orden recoge entre los medicamentos de terapia avanzada a la terapia celular, tal y como aparece en la parte IV

Medicamentos de terapia avanzada

- 1. Los medicamentos de terapia avanzada se basan en procesos de fabricación que se basan en diversas moléculas biológicas producidas por transferencia genética y/o en células terapéuticas modificadas biológicamente avanzados como sustancias activas o parte de las mismas.*
- 2. Medicamentos de terapia celular somática (de origen humano y xenogénicos). A efectos del presente anexo, se entenderá por medicamentos de terapia celular somática la utilización en*

seres humanos de células somáticas vivas, tanto autólogas (procedentes del propio paciente), como alogénicas (de otro ser humano) o xenogénicas (de animales), cuyas características biológicas han sido alteradas sustancialmente como resultado de su manipulación para obtener un efecto terapéutico, de diagnóstico o preventivo por medios metabólicos, farmacológicos e inmunológicos. Dicha manipulación incluye la expansión o activación de poblaciones celulares autólogas ex vivo (p. ej., inmunoterapia adoptiva), la utilización de células alogénicas y xenogénicas asociadas con productos sanitarios empleados ex vivo o in vivo (p. ej., microcápsulas, matrices y andamiajes intrínsecos, biodegradables o no biodegradables).

Real Decreto 1301/2006, de 10 de noviembre, por el que se establecen las normas de calidad y seguridad para la donación, la obtención, la evaluación, el procesamiento, la preservación, el almacenamiento y la distribución de células y tejidos humanos y se aprueban las normas de coordinación y funcionamiento para su uso en humanos.

El objetivo y ámbito de este RD aparece recogido en el artículo 1:

- 1. Este Real Decreto regula las actividades relacionadas con la utilización de células y tejidos humanos y los productos elaborados derivados de ellos, cuando*

están destinados a ser aplicados en el ser humano. Las actividades reguladas incluyen su donación, obtención, evaluación, procesamiento, preservación, almacenamiento, distribución, aplicación e investigación clínica.

2. *En el caso de que la elaboración, transformación, procesamiento, aplicación e investigación clínica de los productos derivados de las células y tejidos estén regulados por normas específicas, este Real Decreto sólo se aplicará a su donación, obtención y evaluación.*
3. *Quedan excluidos del ámbito de este Real Decreto:*
 - a) *Las células y tejidos utilizados como injertos autólogos dentro del mismo proceso quirúrgico.*
 - b) *La sangre, los componentes y los derivados sanguíneos tal y como se definen en el Real Decreto 1088/2005, de 16 de septiembre, por el que se establecen los requisitos técnicos y condiciones mínimas de la hemodonación y de los centros y servicios de transfusión.*
 - c) *Los órganos o partes de órganos, si su fin es el de ser utilizados en el cuerpo humano con la misma función que el órgano completo.*

Los aspectos relacionados con la investigación están recogidos en el artículo 29:

1. *La investigación clínica con células y/o tejidos sólo podrá llevarse a cabo en los centros y unidades de obtención y aplicación y en los establecimientos*

de tejidos debidamente autorizados para el desarrollo de la actividad investigadora.

2. *Los proyectos de investigación clínica serán autorizados por la autoridad competente de la comunidad autónoma correspondiente. Para la concesión de la autorización será preceptivo el informe de los expertos designados a estos efectos por la Comisión de Trasplantes y Medicina Regenerativa del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud.*
3. *Las solicitudes de autorización para proyectos de investigación clínica con células y/o tejidos deberán incluir, al menos, la siguiente información y documentación:*
 - a) *Justificación y descripción detallada del proyecto de investigación clínica.*
 - b) *La información sobre procedimientos de investigación clínica o básica relacionados e información sobre los tejidos/grupos celulares que se van a utilizar y del proceso de procesamiento y/o transformación y utilización de los mismos.*
 - c) *Designación del centro coordinador y profesional responsable del proyecto que actúa como investigador principal y descripción del equipo o equipos de investigación.*
 - d) *Identificación de los centros y unidades participantes, tanto en la fase de extracción como en la de implante.*
 - e) *Identificación de los establecimientos de tejidos cuando sean diferentes de los centros de extracción o implante.*

- f) *Las autorizaciones de los responsables de los centros implicados.*
 - g) *El informe del comité de ética del centro coordinador del proyecto. En caso de no ser un centro de implante se requerirá el informe de los comités de ética de los centros de implante implicados.*
 - h) *El documento de consentimiento informado.*
 - i) *La póliza de contratación de los seguros para los pacientes cuando proceda.*
 - j) *El Informe de los costes del proyecto y del organismo promotor.*
 - k) *El protocolo del sistema de garantía de calidad del proyecto.*
4. *La autoridad competente de cada comunidad autónoma deberá notificar cada seis meses a la Organización Nacional de Trasplantes aquellos proyectos de investigación clínica que se encuentran autorizados y en ejecución en el ámbito de su comunidad autónoma.*
 5. *Lo previsto en este artículo no será aplicable a los supuestos de investigación clínica en terapia celular, que se regularán según lo dispuesto en el Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos. En estos casos y con carácter preceptivo, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios solicitará informe a la Organización Nacional de Trasplantes.*

Transposición de la Directiva 2001/20/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, mediante el **Real Decreto 223/2004**, de

6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos.

En el citado Real Decreto se mantienen los mismos principios de la Directiva, Así en el artículo 23 se especifican los procedimientos especiales para los ensayos clínicos de terapia celular.

1. *Sin perjuicio de lo previsto en el artículo anterior, no podrá iniciarse un ensayo clínico sin la previa autorización por escrito de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios en los siguientes casos:*
 - a) *Ensayos clínicos en los que la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios haya comunicado objeciones al promotor dentro del plazo establecido en el apartado 1 del artículo anterior.*
 - b) *Ensayos clínicos con medicamentos que requieren la calificación de producto en fase de investigación clínica.*
 - c) *Ensayos clínicos con medicamentos de terapia génica, terapia celular somática (incluidos los de terapia celular xenogénica), así como todos los medicamentos que contengan organismos modificados genéticamente.*
2. *En los casos previstos en el apartado anterior, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios emitirá resolución expresa que autorice o deniegue el ensayo clínico.*
3. *En los ensayos clínicos con medicamentos de terapia génica, terapia celular somática (excluidos los de terapia*

celular xenogénica), así como todos los medicamentos que contengan organismos modificados genéticamente, el plazo máximo para autorizar expresamente el ensayo clínico será de 90 días naturales. Dicho plazo se ampliará en 90 días naturales cuando resulte preceptivo recabar algún informe de acuerdo con la normativa vigente.

4. *En los ensayos clínicos con medicamentos de terapia celular xenogénica, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios no tendrá límite temporal para la comunicación de objeciones ni para la autorización o denegación del ensayo.*

4. Competencias en autorización y control de los estudios de terapia celular

En resumen, cuando se vaya a realizar una investigación en terapia celular (medicamentosa o no medicamentosa) serán necesarias las siguientes autorizaciones:

- Autorización del centro/unidad de procesamiento o transformación, otorgado por la Consejería de Sanidad de la Comunidad Autónoma correspondiente.
- Autorización del centro/unidad de implante de las células o grupos celulares o productos que incluyen grupos celulares, otorgado por la Consejería de Sanidad de la Comunidad Autónoma correspondiente.
- Autorización de estudios clínicos de investigación de terapia celular no medi-

camentosa otorgado por la Consejería de Sanidad de la Comunidad Autónoma correspondiente.

- Autorización del ensayo clínico otorgado por la Agencia Española del Medicamento (Ministerio de Sanidad).
- La Organización Nacional de Trasplantes emitirá un informe en los casos de investigación clínica con células y tejidos, así como para la autorización de ensayos clínicos.

5. Evaluación específica de los ensayos clínicos de terapia celular

Como hemos comentado anteriormente, cuando la Agencia Española del Medicamento recibe un ensayo clínico de terapia celular medicamentosa precisa un informe de la Organización Nacional de Trasplantes para poder realizar su evaluación de forma completa.

La Organización Nacional de Trasplantes tiene un conjunto de expertos en las diferentes áreas de la terapia celular (tanto investigadores clínicos como investigadores básicos) entre los que va distribuyendo los diferentes ensayos que recibe. La distribución se hace intentando ajustar la temática del ensayo clínico a la especialidad del evaluador experto y evitando cualquier tipo de conflicto de interés.

A cada evaluador experto se le envía la documentación completa del ensayo clínico, que la Agencia del Medicamento envía a la

Organización Nacional de Trasplantes, junto a un formulario de evaluación (anexo 1) que tienen que enviar correctamente cumplimentado en un plazo determinado –en función del plazo que la propia Agencia del Medicamento da a la Organización Nacional de Trasplantes para emitir el informe final–.

Con el resultado de los informes de los dos evaluadores, desde la Organización Nacional de Trasplantes se elabora el informe final (anexo 2) que básicamente dictamina que el ensayo evaluado es **Aceptable** o **No Aceptable**. De cualquier forma, el informe emitido por la Organización Nacional de Trasplantes es preceptivo, esto es obligatorio, pero no vinculante (no obliga a la Agencia del Medicamento a seguir su resolución). En este informe también se transcriben aquellas sugerencias o puntos de mejora que los evaluadores proponen, que serán de obligado cumplimiento si el resultado de la evaluación es «no aceptable».

6. Conclusiones

La investigación en terapia celular es un campo cada vez más desarrollado, con una expansión importante. Por este motivo es fundamental en primer lugar, que los investigadores conozcan la regulación existente, y que además conozcan que deben cumplirla, y cuales son las vías adecuadas para realizar los estudios y los ensayos clínicos en terapia celular.

Por parte de la Administración se ha regulado cómo se debe realizar la evaluación de estos ensayos y estudios clínicos, para mantener la calidad y la seguridad de los pacientes implicados. Tanto la Agencia del Medicamento como la Organización Nacional de Trasplantes han elaborado guías y mecanismos para realizar una evaluación correcta de estos ensayos clínicos.

7. Bibliografía

1. Shapiro A.M., Lakey J.R., Ryan E.A., Korbitt G.S., Coth E., Warnock G.L., Kneteman N.M., Rajotte R.V. Islet Tarnplantation in seven patients with type I Diabetes Mellitus using a glucocorticoid- free immunosuppressive regimen. *N Eng J Med*. 2000;343:230238
2. Shapiro, A.M., Ricordi C., Hering B.I., Hugh Auchincloss H., Lindblad, R., et al. International Trial of the Edmonton Protocol for Islet Transplantation. *N Engl J Med* 2006;355:1318-30.
4. Peterson L., Minas T., Brittberg M., Nilsson A. Treatment of osteochondritis dissecans of the knee with autologous chondrocyte transplantation: results at two to ten years. *J Bone Joint Surg Am*. 2003;85-A Suppl 2:17-24.
5. Tausche A.K., Skaria M., Bohlen L., Liebold K., Hafner J., Friedlein H., Meurer M., Goedkoop R.J., Wollina U., Salomon D., Hunziker T. An autologous epidermal equivalent tissue-engineered from follicular outer root sheath keratinocytes is as effective as split-thickness skin autograft in recalcitrant vascular leg ulcers. *Wound Repair Regen*. 2003 Jul-Aug;11(4):248-52.

6. Meallet M.A., Espana E.M., Grueterich M., Ti S.E., Goto E., Tseng S.C. Amniotic membrane transplantation with conjunctival limbal autograft for total limbal stem cell deficiency. *Ophthalmology*. 2003 Aug;110(8):1585-92.
7. Koizumi N., Inatomi T., Suzuki T., Sotozono C., Kinoshita S. Cultivated corneal epithelial stem cell transplantation in ocular surface disorders. *Ophthalmology*. 2001 Sep;108(9):1569-74.
8. Curt R., Freed M.D., Paul E., Greene M.D., Robert E., Breeze M.D., Wei-Yann Tsai Ph.D., William Du Mouchel Ph.D., Richard K., Sandra Dillon R.N., Howard Winfield R.N., Sharon Culver John Q., Trojanowski M.D., Ph.D., David Eidelberg M.D., And Stanley Fahn M.D. transplantation of embryonic dopamine neurons for severe Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2001,344:710-719.
9. Anthony Rosenzweig, M.D. Cardiac Cell Therapy. Mixed Results from Mixed Cells. *N Engl J Med* 2006, 355:1274-1277.
10. Directiva 2003/63/EC de la Comisión que modifica la Directiva 2001/83/EC del Parlamento Europeo y del Consejo por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano.
11. Directiva 2004/23/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, relativa al establecimiento de normas de calidad y de seguridad para la donación, la obtención, la evaluación, el procesamiento, la preservación, el almacenamiento y la distribución de células y tejidos humanos.
12. Directiva 2001/20/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 4 de abril de 2001 relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas de los Estados miembros sobre la aplicación de buenas prácticas clínicas en la realización de ensayos clínicos de medicamentos de uso humano.
13. Transposición de la modificación del Anexo I de la Directiva Europea del Medicamento (2003/63/CE de la Comisión) mediante la Orden SCO/3461/2003, de 26 de noviembre, por la que se actualiza el anexo II del Real Decreto 767/1993, de 21 de mayo, por el que se regula la evaluación, autorización, registro y condiciones de dispensación de especialidades farmacéuticas y otros medicamentos de uso humano fabricados industrialmente.
14. Real Decreto 1301/2006, de 10 de noviembre, por el que se establecen las normas de calidad y seguridad para la donación, la obtención, la evaluación, el procesamiento, la preservación, el almacenamiento y la distribución de células y tejidos humanos y se aprueban las normas de coordinación y funcionamiento para su uso en humanos.
15. Transposición de la Directiva Europea de Ensayos Clínicos (2001/20/CE del Parlamento Europeo y del Consejo) mediante el Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos.

Anexos

Anexo 1. Lista guía para la evaluación de Estudios de terapia celular.

Título del proyecto:

Investigador principal:

| | ACEPTABLE | | NO PRECISA |
|---|-----------|----|------------|
| | SI | NO | |
| 1. Evaluación del Equipo Investigador | | | |
| Experiencia del investigador principal y del resto del equipo investigador | | | |
| VALORACIÓN GLOBAL PUNTO 1 | | | |
| 2. Evaluación científica del proyecto | | | |
| 2.1. Introducción | | | |
| 2.2. Objetivos e hipótesis de trabajo del estudio | | | |
| 2.3. Metodología epidemiológica-estadística | | | |
| 2.3.1. Descripción del diseño y adecuación de éste | | | |
| 2.3.2. Ámbito del estudio. Población y muestra. Aleatorización y enmascaramiento | | | |
| 3.3.3. Sujetos del estudio | | | |
| 3.3.4. Variables. Definición de los acontecimientos adversos. Definición de la/s intervención/es en el caso de que existan | | | |
| 3.3.5. Recogida de datos | | | |
| 2.3.6. Análisis de datos. Análisis de eventos adversos. Análisis estadístico | | | |
| 2.4. Metodología de la realización del cultivo celular | | | |
| 2.4.1 Descripción del procedimiento de extracción | | | |
| 2.4.2 Descripción del procesamiento | | | |
| 2.4.3 Descripción del cultivo celular | | | |
| 2.4.4 Descripción del implante | | | |
| 2.5. Plan de trabajo | | | |
| 2.6. Resultados esperados | | | |
| VALORACIÓN GLOBAL PUNTO 2 | | | |
| 3. Evaluación ética del proyecto | | | |
| 3.1. Normas de buena práctica clínica | | | |
| 3.2. Presentación al CEIC | | | |
| 3.3. Consentimiento informado | | | |
| 3.4. Confidencialidad | | | |
| VALORACIÓN GLOBAL PUNTO 3 | | | |
| VALORACIÓN GLOBAL DEL PROYECTO | | | |

CONCLUSIONES (Cumplimentar obligatoriamente):**En el caso de que el proyecto NO SEA ACEPTABLE, especificar las principales causas de NO ACEPTACIÓN:****En el caso de que el proyecto SEA ACEPTABLE, especificar las principales causas de la ACEPTACIÓN:****OTRAS OBSERVACIONES:**

Evaluador:

*Fecha**Firma**Toda la información referente al proyecto y a su evaluación será tratada de forma confidencial*

Anexo 1. Lista Guía para la evaluación de Estudios de terapia celular.**Informe del ensayo clínico:** *Nombre del ensayo***Fecha solicitud:** *Fecha***Solicitado por:** *Entidad que solicita el informe***Título del ensayo clínico:** *Nombre del ensayo***Investigador Principal:** *Nombre del Investigador Principal***Evaluación del ensayo clínico:****1. Experiencia del equipo investigador.****2. Evaluación científica del proyecto.**

2.1. Evaluación de la metodología epidemiológica y estadística

2.2. Evaluación de la metodología de la realización del cultivo celular

3. Evaluación ética

Valoración global del proyecto:La valoración global del proyecto se considera **ACEPTABLE/NO ACEPTABLE****Comentarios específicos**

Estudios post-autorización de tipo observacional **9**

Francisco J. de Abajo Iglesias

*Jefe de la División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia.
Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios*

Javier García del Pozo

*Jefe de Sección de Farmacoepidemiología. División de Farmacoepidemiología
y Farmacovigilancia. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.*

1. Introducción
2. Definición de términos
3. Base legal y requisitos administrativos
4. Aspectos metodológicos
5. Aspectos éticos
6. Bibliografía

1. Introducción

Tal como establece nuestro marco jurídico, un medicamento sólo se puede autorizar para su comercialización cuando ha demostrado su eficacia y seguridad en la población de pacientes a la que va destinado. Esto no quiere decir, sin embargo, que sean conocidos todos los aspectos relevantes del mismo. Es ampliamente aceptado, por ejemplo, que las reacciones adversas que son infrecuentes, o que requieren periodos de exposición prolongados, o que ocurren sólo o preferentemente en subpoblaciones específicas de pacien-

tes, son rara vez identificadas antes de la comercialización del medicamento. Esta es la justificación principal de la farmacovigilancia, y la razón por la cual se estimula y, en ocasiones, se exige por parte de las autoridades reguladoras, la realización de estudios que permitan detectar, caracterizar o cuantificar los riesgos de los medicamentos una vez comercializados¹. Pero no sólo en la seguridad del medicamento hay lagunas de conocimiento, tampoco su efectividad, esto es, su rendimiento en las condiciones reales de uso, es del todo conocida, en especial la efectividad comparada con las alternativas terapéuticas².

Tampoco se conoce su eficiencia, de ahí que interese la realización de estudios farmacoeconómicos³. Y, en fin, la propia utilización cualitativa del medicamento es en muchas ocasiones una incógnita que conviene resolver⁴.

Este tipo de estudios ha recibido distintos nombres. Antes era frecuente referirse a ellos como estudios de fase IV, o simplemente estudios de farmacovigilancia. Ahora, desde la Directiva Europea 2001/83/CE, incorporada a nuestro ordenamiento jurídico a través del Real Decreto 711/2002, en lo que concierne a la farmacovigilancia, se les denomina genéricamente como Estudios Post-autorización (EPA), y de forma más específica, si sus objetivos tienen que ver con los riesgos de los medicamentos, Estudios Post-autorización de Seguridad (EPAS)⁵. Aunque un EPA puede adoptar la forma de un ensayo clínico, es frecuente emplear este nombre para hacer referencia a los que son de tipo observacional.

En España, los EPA observacionales están regulados desde la publicación del Real Decreto 711/2002⁵. La regulación se consideró necesaria después de que se constatará el escaso éxito de diversas directrices y recomendaciones oficiales para evitar su uso fraudulento con fines promocionales⁶. Así, desde el año 2002 se prohíbe de un modo taxativo la utilización de este tipo de estudios con tal finalidad. También desde entonces, las Comunidades Autónomas ejercen el control principal sobre ellos. No obstante, al objeto

de conseguir una cierta homogeneidad en los criterios y procedimientos, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) publicó unas directrices a través de la Circular 15/2002⁷, que han sido básicamente seguidas por las Comunidades Autónomas, aunque siguen existiendo algunas divergencias que complican de manera notable la realización de estos estudios⁸.

Uno de los elementos importantes que incorporan las directrices es la evaluación ética por parte de los Comités Éticos de Investigación Clínica (CEIC). Aunque es verdad que los EPA observacionales tienen menos implicaciones éticas que los ensayos clínicos, debido a que los medicamentos se utilizan en las condiciones de uso autorizadas, es erróneo pensar que la evaluación por parte de un CEIC resulta innecesaria para este tipo de estudios. Como mínimo, los elementos ligados a la privacidad y confidencialidad de los datos de carácter personal y los problemas que plantea el consentimiento informado (por ejemplo, su misma exigencia o no), son asuntos sobre los que un CEIC debería pronunciarse para asesorar a los investigadores/promotores y a las instituciones de las que dependen.

El propósito del presente capítulo es explicar a los miembros de los CEIC, y a todos aquellos que de alguna manera pudieran estar concernidos con los EPA observacionales, los criterios y los procedimientos que hoy día se aplican a este tipo de estu-

dios y, en la medida de lo posible, explicar las razones que hay detrás de ambos.

2. Definición de términos

Las primeras dificultades en relación con los EPA proceden de la propia terminología que se emplea, así como de su significado e interpretación. Por ello, es fundamental comenzar aclarando estas cuestiones.

El Real Decreto 711/2002 de Farmacovigilancia define **estudio post-autorización** como «*cualquier estudio clínico o epidemiológico realizado durante la comercialización de un medicamento según las condiciones autorizadas en su ficha técnica, o bien en condiciones normales de uso*»⁵. Es importante destacar que para que un estudio sea considerado como EPA, el medicamento o los medicamentos deben ser el factor de exposición fundamental investigado. Por tanto, no se considerarán como EPA aquellos estudios epidemiológicos donde se recogen datos de medicamentos, pero en los que éstos no son el factor de investigación fundamental investigado.

Un EPA puede adoptar la forma de un ensayo clínico, en cuyo caso deberá seguir la normativa referente a los mismos, o podrá tener la consideración de estudio observacional. Los estudios observacionales se definen en el artículo 58 de la Ley 29/2006, de Garantías y Uso Racional de los Medicamentos, como «*aquellos estudios en los que los medicamentos se prescriben de la manera habitual, de*

acuerdo con las condiciones establecidas en la autorización. La asignación de un paciente a una estrategia terapéutica concreta no estará decidida de antemano por el protocolo de un ensayo, sino que estará determinada por la práctica habitual de la medicina, y la decisión de prescribir un medicamento determinado estará claramente dissociada de la decisión de incluir al paciente en el estudio. No se aplicará a los pacientes ninguna intervención, ya sea diagnóstica o de seguimiento, que no sea la habitual de la práctica clínica, y se utilizarán métodos epidemiológicos para el análisis de los datos recogidos»⁹. Se entiende que en el caso de que un EPA no se ajuste a esta definición podría considerarse como ensayo clínico¹⁰. Esta definición tiene tres partes diferenciadas sobre las que conviene realizar algunas consideraciones.

En primer lugar, en los estudios observacionales «*los medicamentos se prescriben de la manera habitual, de acuerdo con las condiciones establecidas en la autorización de comercialización*», lo que es

* Esta definición ha venido dada por la Directiva 2001/20/CE. En inglés se han denominado como *non-interventional trials*, pero en su trasposición a nuestro ordenamiento jurídico se prefirió la denominación «observacional» por considerar que el término «ensayo no-intervencional» es un oxímoron que carecía de justificación, en la medida que la palabra ensayo implica normalmente una intervención.

equivalente a decir que se utilizarán de acuerdo con la ficha técnica autorizada. Se plantea, entonces, el problema de aquellos medicamentos que carecen de ficha técnica, o en los que, teniéndola, el uso «habitual» no se encuentre recogido en ella. En el primer caso, se podrían considerar condiciones normales de la práctica clínica las recogidas en el prospecto del medicamento o en textos de referencia. En el segundo de los casos, el titular de la autorización de comercialización, en cumplimiento del punto noveno del artículo 17 de la Ley 29/2006, debería mantener actualizado el expediente y, por lo tanto, solicitar una variación de la ficha técnica. No obstante, si la práctica clínica avala el uso del medicamento en la indicación que se propone y éste es, de algún modo, compatible con lo especificado en la ficha técnica, se podría considerar que está de acuerdo con ella, aunque no esté recogido literalmente. Distinta situación es la que se presenta con los Estudios de Utilización de Medicamentos. Obviamente, éstos se limitan a recoger la realidad del uso que se hace de los mismos, independientemente de si están o no autorizados.

En segundo lugar, la definición de estudio observacional establece que *«la asignación de un paciente a una estrategia terapéutica concreta no estará decidida de antemano por un protocolo de ensayo, sino que estará determinada por la práctica habitual de la medicina»* y además, *«la decisión de prescribir un medicamen-*

to determinado estará claramente dissociada de la decisión de incluir al paciente en el estudio». Conceptualmente es obvio que sólo se puede considerar un estudio como observacional cuando el investigador no interviene en la asignación de la exposición, y por tanto, cuando ésta viene determinada por la pura práctica clínica. Más problemática resulta, no obstante, la segunda exigencia: la disociación entre la prescripción y la selección del paciente para el estudio, porque, aunque parece redundante respecto de la primera, introduce un matiz que tiene que ver más con cuestiones éticas que metodológicas. Con esta disociación es evidente que se pretende evitar formalmente que los estudios observacionales se utilicen con fines espúreos para inducir al médico a la prescripción (los estudios de «siembra», o promocionales a los que hacíamos anteriormente alusión). Pero, siendo loable la intención, su demostración práctica es poco menos que imposible, habida cuenta que con frecuencia es el mismo médico el que realiza la prescripción y la selección del paciente y sólo él puede realmente saber si la selección del paciente ha sido posterior (correcto) o anterior (incorrecto) a la prescripción. Nadie fuera de su conciencia, podrá realmente demostrarlo. De ahí que, siendo la disociación conceptualmente válida, su aplicación práctica por parte de agentes externos como los CEIC o las administraciones sanitarias es, en el mejor de los casos, inviable y en el peor, arbitraria. Hubiera sido preferible no haber introducido en una definición técnica ese

elemento que es de estricta autorregulación ética del médico.

No obstante lo dicho, llama la atención que siendo éste un aspecto tan crítico para que un estudio pueda ser considerado como observacional o ensayo clínico, no hayan calado en nuestro medio propuestas más o menos imaginativas en las que, participando, por ejemplo, otros profesionales sanitarios (médico/enfermería o médico/farmacéutico), se establezca con claridad esta disociación prescripción-inclusión.

La tercera parte de la definición es, si cabe, aún más desafortunada. En ella se dice que en estos estudios «*no se aplicará a los pacientes ninguna intervención, ya sea diagnóstica o de seguimiento, que no sea la habitual de la práctica clínica*». Lo cual, a primera vista, puede resultarnos razonable, pero cuando se aplica a la práctica con demasiada literalidad puede producir efectos muy indeseables, dado que podría dar lugar a clasificar como ensayo clínico estudios que muy pocos dudarían en considerar como observacionales. Piénsese por un momento en un estudio de casos y controles donde una vez seleccionados los pacientes, se les realizara una toma de muestra de sangre para analizar un determinado metabolito o una prueba genética. En sentido estricto, como estas pruebas no pueden considerarse que formen parte de la práctica clínica habitual, el estudio debería ser considerado como un ensayo clínico, lo cual sería inaceptable desde un punto de vista metodológico.

Otro ejemplo: una simple encuesta a un paciente sobre algún aspecto relacionado con su salud podría considerarse como que no forma parte de la práctica clínica habitual, por cuanto habitualmente los pacientes no son interrogados de forma tan exhaustiva. Estas consideraciones pueden hacerse extensivas a multitud de pruebas diagnósticas o de seguimiento adicionales que se justifican únicamente por el estudio, pero no por la práctica clínica. La única justificación que se atisba es que detrás de esta exigencia haya una razón de tipo ético: como en la mayor parte de los países europeos sólo se regula el ensayo clínico y sólo para ellos se ha establecido nítidamente la exigencia de la valoración ética por parte de un Comité, debió pensar el legislador que sería preferible cometer la aberración metodológica de considerar un estudio observacional como un ensayo clínico, a que pasaran sin una rigurosa evaluación ética estudios observacionales en los que se proponen unas pruebas diagnósticas o de seguimiento que implican unos riesgos superiores a los de la práctica clínica. Es evidente que la solución pasaría por exigir a los estudios observacionales una evaluación ética propia que incluyera, por supuesto, entre otros importantes elementos, la evaluación de los riesgos para los sujetos de investigación. Las normativas estatales y autonómicas en España caminan en esta dirección y, por tanto, no debería preocuparnos tanto la clasificación del estudio como su rigurosa evaluación ética, exigiéndoles todo lo que un comité considere legítimo exigir:

desde el consentimiento informado hasta, si ha lugar, la existencia de un seguro que cubra posibles daños para los sujetos de investigación.

Nuestra recomendación es, por tanto, que los evaluadores tanto de los CEIC como de las Administraciones Sanitarias tengan amplitud de miras a la hora de aplicar esta parte de la definición y que no se dejen llevar por una interpretación demasiado literal. Apelar al sentido común y a la prudencia es siempre un buen consejo. En el volumen 9A sobre Directrices de Farmacovigilancia para medicamentos de uso humano, se establece en el capítulo sobre «Estudios Post-autorización de seguridad promovidos por compañías», que «las entrevistas, los cuestionarios y las muestras de sangre» que se requieran en un estudio de este tipo puede ser considerados como práctica clínica habitual¹¹, lo cual va en línea con la interpretación que aquí defendemos.

Los EPA observacionales pueden ser transversales o longitudinales. Estos últimos, a su vez, pueden ser de tipo cohorte (o de seguimiento) o de tipo caso-control. A su vez, cualquiera de ambos puede ser prospectivo o retrospectivo. Solamente los **estudios de seguimiento prospectivos** tienen la posibilidad de interferir con la prescripción que realizan los médicos y, por tanto, es sobre ellos que recae el mayor control administrativo. En la Circular 15/2002 de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios se

definen como «*todo aquel estudio postautorización de tipo observacional en el que los pacientes son seleccionados por su exposición a un determinado medicamento y son después seguidos durante un período de tiempo suficiente en relación con el acontecimiento de interés. Se consideran prospectivos cuando el periodo de estudio es posterior al inicio de la investigación y retrospectivos cuando el periodo de estudio es todo él anterior al inicio de la investigación*»⁷. A efectos de la interpretación de esta definición debe considerarse que el inicio de investigación es el momento en el que comienza el reclutamiento efectivo de los pacientes.

Por otra parte, y aunque en ocasiones ha sido motivo de discusión, parece claro que dos estudios de corte transversal sobre unos mismos sujetos, y ambos con los mismos métodos y fundamentos, no pueden ser considerados como dos estudios transversales sino como uno de seguimiento.

En ocasiones se han presentado estudios en los que se pretende investigar alguna característica de pacientes que tienen en común su participación en un ensayo clínico previo. En estos casos, si el ensayo ya ha concluido y los datos se van a recoger de la historia clínica de los pacientes, puede ser aceptable su consideración como un estudio observacional retrospectivo, por tanto un EPA. Si el ensayo no ha concluido lo razonable es que se considere como una extensión del propio ensayo clínico.

Tabla 1. Marco normativo de ámbito estatal aplicable a estudios post-autorización con medicamentos de uso humano.

- Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios.
- Real Decreto 711/2002, de 19 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano*.
- Circular 15/2002 de 10 de octubre de la Agencia Española del Medicamento. Anexo VI. Directrices sobre estudios post-autorización de tipo observacional para medicamentos de uso humano*.
- Orden SCO/3461/2003, de 26 de noviembre, por la que se actualiza el anexo II del Real Decreto 767/1993, de 21 de mayo, por el que se regula la evaluación, autorización, registro y condiciones de dispensación de especialidades farmacéuticas y otros medicamentos de uso humano fabricados industrialmente (art. 2)*.
- Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos.
- Volumen 9A of the Rules Governing Medicinal Products in the European Union –Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Human Use-.

*Estas tres normas serán sustituidas próximamente en el nuevo Real Decreto de Farmacovigilancia y posteriores desarrollos

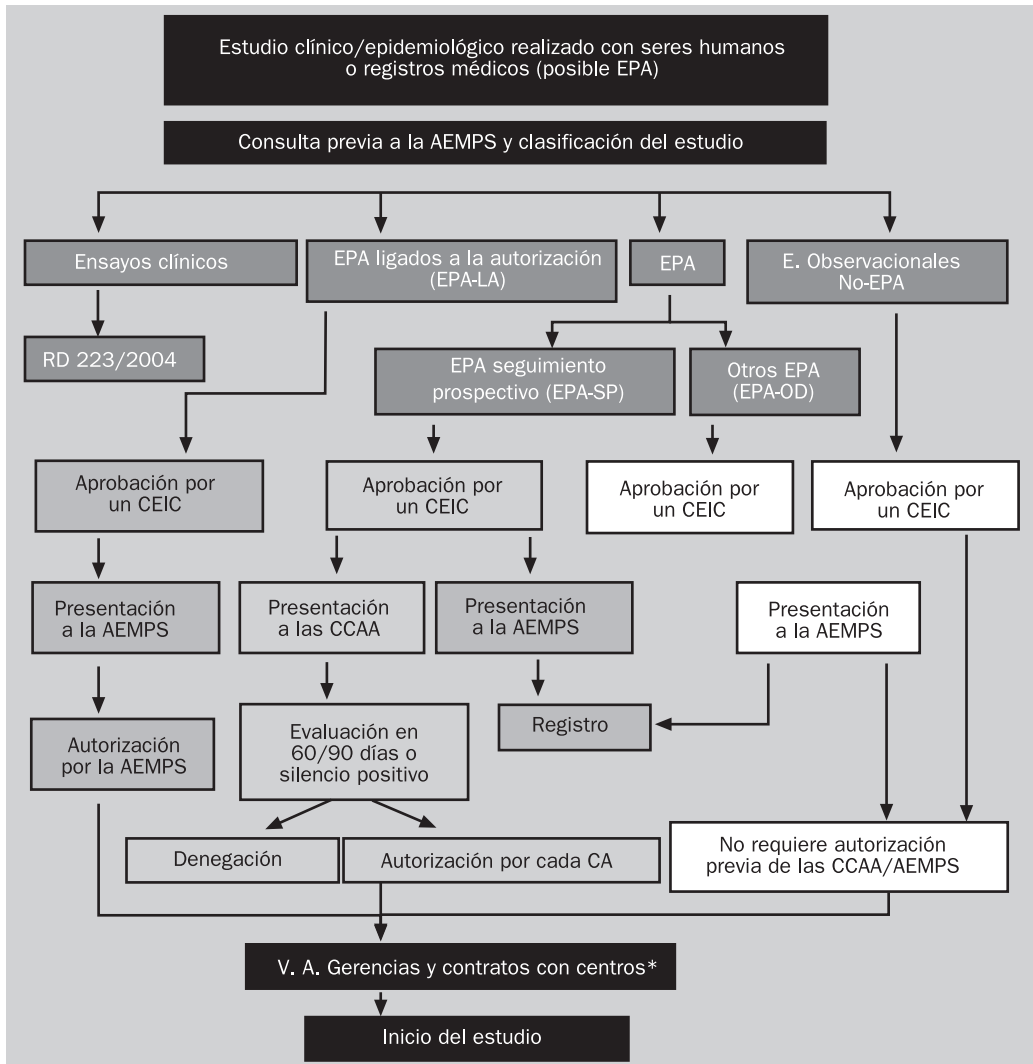
Por último, destacar la creciente importancia de los estudios complementarios en las autorizaciones de comercialización, es decir aquellos estudios cuya realización viene impuesta desde autoridades reguladoras (bien sea la EMEA o la propia AEMPS). Aunque no existe una definición legal de los mismos, la Orden SCO/3461/2003¹² indica que en lo referente a autorización y control de los mismos se regirán por la normativa aplicable a ensayos clínicos, y que las condiciones de realización de estos estudios se ajustarán a las condicio-

nes que se establezcan en la autorización de comercialización. En principio se debe interpretar que esta afirmación se refiere exclusivamente al procedimiento de autorización del estudio por la AEMPS, no siendo aplicables otras disposiciones relativas a los ensayos clínicos como la obligatoriedad de suscripción de seguro o el que los medicamentos sean suministrados gratuitamente por el promotor. El estatus de los estudios exigidos por las autoridades reguladoras quedará más claramente establecido en el Real Decreto de Farmacovigilancia, en trámite en el momento de escribir estas líneas. En él se determina que *«cuando la realización de un estudio post-autorización de tipo observacional sea una condición establecida en el momento de la autorización de un medicamento, o bien constituya una exigencia de la autoridad competente para aclarar cuestiones relativas a la seguridad del medicamento, o forme parte del plan de gestión de riesgos que debe llevar a cabo el titular requerirá únicamente la autorización de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, según los procedimientos que se establecerán al efecto.»*

3. Base legal y requisitos administrativos

El marco legal de ámbito estatal aplicable a los estudios post-autorización se presenta en la tabla 1 y trae causa legal en el artículo 58 de la Ley 29/3006 de Garantías y Uso Racional de los Medicamentos y Pro-

Figura 1. Procedimientos a seguir para todos aquellos estudios clínico/epidemiológicos realizados con seres humanos o con registros médicos que pudieran ser considerados como Estudios Post-autorización (EPA)



EPA: Estudio post-autorización. EPA-LA: Estudios post-autorización cuya realización tiene lugar a instancia de las autoridades reguladoras y ligada a la autorización de comercialización (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios o Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos). Con el nuevo Real Decreto de Farmacovigilancia se incluyen en esta vía administrativa tanto los estudios ligados a la autorización como los estudios de seguridad a requerimiento de las autoridades sanitarias y los incluidos en los planes de gestión de riesgos. EPA-OD: Estudios post-autorización con diseño diferente al de seguimiento prospectivo, por ejemplo, estudios transversales o retrospectivos. EPA-SP: Estudio post-autorización de seguimiento prospectivo. No-EPA: Estudios en los que el factor de exposición fundamental investigado no es un medicamento; por ejemplo estudios de incidencia o de prevalencia de enfermedades, etc.

* Este paso podría ser innecesario en estudios que no son EPA-SP o EPA-LA. Asimismo, en alguna Comunidad Autónoma este paso es previo a la autorización de la Administración sanitaria correspondiente.

ductos Sanitarios⁹. Como consecuencia del mismo, los estudios post-autorización se pueden clasificar en ensayos clínicos y estudios observacionales con medicamentos. Un estudio post-autorización donde los tratamientos sean asignados de manera aleatorizada se considera siempre como ensayo clínico y está sujeto al Real Decreto 223/2004¹³.

El Real Decreto 711/2002, de farmacovigilancia, asigna a la AEMPS la responsabilidad de mantener un registro común para todo el Estado de todas las propuestas de estudio que precisen autorización previa, siendo las administraciones de las Comunidades Autónomas las responsables de estas autorizaciones⁵. En este Real Decreto y en la Circular 15/2002⁷ que lo desarrolla se insta a las Comunidades Autónomas a establecer las condiciones en las que se llevarán a cabo los estudios post-autorización en el ámbito de sus competencias, lo que ha dado lugar a que las Comunidades Autónomas hayan producido una serie de normas de rango diverso (disponibles en la web www.agemed.es). Los EPA que se consideran «estudios complementarios en autorizaciones de comercialización sometidas a condiciones especiales» se regulan en la Orden Ministerial OM SCO/3461/2003 de 26 de noviembre¹². Junto con las normativas estatales y autonómicas, si los promotores de EPA son compañías farmacéuticas y el objetivo primario del estudio es la seguridad (es decir, son EPAS), deben también tener en cuenta las Directrices sobre EPAS del Volumen 9A, en especial

cuando se trata de estudios requeridos por las autoridades competentes¹¹.

En la figura 1 se presenta un esquema general de los procedimientos administrativos aplicables a estudios clínico/epidemiológicos realizados con seres humanos o con registros médicos. Desde abril de 2004, la AEMPS se encarga de clasificar los EPA que se pretendan realizar en España, para determinar, en coordinación con las Comunidades Autónomas, el procedimiento administrativo que debe seguir cada estudio particular. Por este motivo, se recomienda a los promotores que se remita a la AEMPS cualquier estudio de tipo observacional que se pretenda realizar, incluso cuando se tengan dudas sobre si se ajusta o no a la definición de EPA o de estudio observacional. Desde un punto de vista administrativo se pueden distinguir cuatro tipos distintos de EPA observacionales: Estudios post-autorización ligados a la autorización o requeridos por la autoridad reguladora una vez comercializado (EPA-LA), estudios post-autorización de seguimiento prospectivo (EPA-SP), estudios post-autorización con otros diseños (EPA-OD) y otros estudios que no son post-autorización (No-EPA).

La Circular 15/2002 establece un procedimiento de registro y control que se aplica expresamente a aquellos estudios de seguimiento prospectivo. Estos estudios deben ser evaluados y autorizados en cada una de las Comunidades Autónomas en las que se pretenda realizar.

Con independencia de las normas mencionadas, los EPA deben cumplir la Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre de protección de datos de carácter personal¹⁴ y la Ley 41/2002, de 14 de diciembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica¹⁵, y que afectan, entre otras cosas, a la confidencialidad de los datos de carácter personal referidos a la salud que se recojan y a la necesidad de recabar el consentimiento informado, a menos que se establezca un procedimiento de disociación apropiado.

Dado que la normativa explícitamente seguida por las Comunidades Autónomas para los EPA de seguimiento prospectivo son sus propias normas, recomendamos que los promotores de los estudios revisen detalladamente las mismas, pues aunque todas ellas tienen como sustrato común las disposiciones de la Circular 15/2002, se dan algunas diferencias y particularidades⁸. Así, en relación con el CEIC que evalúa el protocolo, un número importante de Comunidades Autónomas aceptan el informe favorable de cualquier CEIC acreditado en España, pero otras exigen que sea un CEIC de su comunidad el encargado de emitir informe favorable. Por otra parte, hay que destacar que las Comunidades Autónomas de Andalucía y Galicia someten el protocolo a evaluación por el CEIC regional, independientemente de si ha sido previamente evaluado o no por otros CEIC. En estas dos Comunidades

la evaluación metodológica, ética y administrativa tiene lugar en un solo acto.

En la Circular 15/2002, y en bastantes de las normas autonómicas con rango regla-

Tabla 2. Estructura del protocolo (tomado con variaciones del documento *Guidelines for Good Pharmacoepidemiology Practices (GPP)* de la *International Society for Pharmacoepidemiology*)

| |
|--|
| <i>Título y versión del protocolo</i> |
| <i>Responsables del estudio</i> |
| <i>Promotor (Titular de la autorización de comercialización)</i> |
| <i>Resumen</i> |
| <i>Tareas, hitos y cronología</i> |
| <i>Objetivos generales y específicos y fundamentos</i> |
| <i>Revisión crítica de la literatura</i> |
| <i>Métodos</i> |
| • <i>Diseño y justificación</i> |
| • <i>Población de estudio</i> |
| • <i>Fuente de información</i> |
| • <i>Definición operativa de variables de resultado, exposición y otras</i> |
| • <i>Tamaño de la muestra previsto y bases para su determinación</i> |
| • <i>Métodos para la extracción</i> |
| • <i>Manejo de datos</i> |
| • <i>Análisis de los datos</i> |
| • <i>Control de calidad</i> |
| • <i>Limitaciones del diseño, de la fuente de información y de los métodos de análisis</i> |
| <i>Aspectos éticos/protección de los sujetos participantes</i> |
| <i>Manejo y comunicación de reacciones adversas</i> |
| <i>Planes para la difusión de los resultados</i> |
| <i>Recursos para la realización del estudio y asignación de tareas</i> |
| <i>Financiación</i> |
| <i>Bibliografía</i> |
| <i>Modificaciones del protocolo</i> |
| <i>Anexos</i> |

* Disponible en: http://www.pharmacoepi.org/resources/guidelines_08027.cfm. Incluido también en el *Volume 9A of the Rules Governing Medicinal Products in the European Union –Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Human Use*.

Tabla 3. Normativa específica y aspectos éticos para la autorización de estudios post-autorización en las CC.AA.

| CCAA | Normativa/aspectos éticos |
|-----------------------------------|--|
| Andalucía | Decreto 232/2002. Procedimientos Normalizados de Trabajo públicos para Promotores e investigadores. http://www.csalud.junta-andalucia.es/library/plantillas/externa.asp?pag=\contenidos\profesionales\ensayosclinicos\decreto232_2002.pdf http://www.csalud.junta-andalucia.es/principal/documentos.asp?pagina=ecnormas |
| Aragón | No normativa específica. Se sigue circular 15/2002. Se admite cualquier CEIC acreditado. |
| Asturias | No normativa específica. Se sigue circular 15/2002. Se admite cualquier CEIC acreditado. |
| Canarias | No normativa específica. Se sigue circular 15/2002. Se admite cualquier CEIC acreditado. |
| Cantabria | No normativa específica. Se sigue circular 15/2002. Se admite cualquier CEIC acreditado. Plazo de resolución 90 días. Silencio administrativo negativo. |
| Castilla y León | No normativa específica. Se sigue circular 15/2002. Se admite cualquier CEIC acreditado. |
| Castilla-La Mancha | Orden de 25-11-2004. CEIC de Castilla-La Mancha. Aprobación por CEIC de la Comunidad. |
| Cataluña | Instrucción 1/2003 de la Dirección General de Recursos Sanitarios. Departamento de Salud. http://www.gencat.net/salut/depsan/units/sanitat/html/ca/farmacia/index.html . Se admite cualquier CEIC acreditado. |
| Comunidad de Madrid | Orden 730/2004. Se admite cualquier CEIC acreditado. |
| Comunidad Valenciana | ORDEN de 8 de marzo de 2004, de la Conselleria de Sanidad, por la que se crea la Comisión Asesora de la Conselleria de Sanidad para la evaluación de los estudios post-autorización observacionales prospectivos. |
| Extremadura | En fase de Borrador. Se admite cualquier CEIC acreditado. Financiación del medicamento. |
| Galicia | Revisión metodológica ética y legal por el CEIC de Galicia. Revisión económica y firma del contrato con las Gerencias de los centros participantes. La documentación solicitada disponible en la página web del CEIC (www.sergas.es apartado investigación clínica). |
| Illes Balears | No normativa específica. Se admite cualquier CEIC acreditado. |
| Navarra | Documentación disponible en: www.cfnavarra.es/salud/docencia.investigacion . Si no ha sido autorizado por otra Comunidad anteriormente, informe del CEIC de Navarra. |
| País Vasco | Decreto 102/2005, por el que se regula la realización de estudios post-autorización de tipo observacional con medicamentos. Dictamen favorable del CEIC de la Comunidad Autónoma del País Vasco, creado por Decreto 3/2005. Financiación del medicamento. |
| La Rioja | En fase de Borrador. Se sigue circular 15/2002. Se admite cualquier CEIC acreditado. |
| Región de Murcia | En fase de Borrador. Se sigue circular 15/2002. Se admite cualquier CEIC acreditado. |
| Ciudad Autónoma de Ceuta | Autorización por la AEMPS. Se sigue circular 15/2002. Se admite cualquier CEIC acreditado. |
| Ciudad Autónoma de Melilla | Autorización por la AEMPS. Se sigue circular 15/2002. Se admite cualquier CEIC acreditado. |

Normas disponibles en <http://www.agemed.es/actividad/invClinica/estudiosPostautorizacion.htm>

mentario, se describen las obligaciones de los responsables últimos de la investigación, que son el promotor del estudio (persona física o jurídica interesada en su realización) y el investigador coordinador (el profesional sanitario que dirige científicamente el estudio). También se definen y precisan las obligaciones del monitor del estudio, que actúa como vínculo entre promotor e investigadores, asegurándose que el estudio se lleva a cabo conforme al protocolo, y de los investigadores, que son los profesionales que contribuyen al estudio recogiendo información⁷. Aunque cada uno de ellos tiene sus obligaciones específicas, la transparencia y el rigor es el común denominador que debe presidir la actuación de cada uno de estos agentes. En la tabla 2 se presenta la estructura que debe adoptar, de forma general, el protocolo de un EPA, de acuerdo con las Directrices del Volumen 9A¹¹.

En la figura 1 se presenta de forma esquemática el procedimiento administrativo que debe seguir un EPA. El promotor del estudio, una vez éste ha sido sometido a consideración de un CEIC acreditado, debe presentar el protocolo junto con el material informativo que se prevé enviar a los profesionales sanitarios a la AEMPS para su clasificación. Si el estudio es clasificado como EPA-SP (seguimiento prospectivo), el promotor debe enviar a los órganos competentes de la Comunidad o Comunidades donde se pretenda iniciar el estudio y esperar su resolución. Si el estudio es clasificado como EPA-LA (ligado a la autorización)

requerirá solo la autorización de la AEMPS. Finalmente, si el estudio es clasificado como EPA-OD (otros diseños diferentes al de «seguimiento prospectivo») o No-EPA (no se considera un EPA) no requerirá la aprobación por parte de la AEMPS o de las Comunidades autónomas (salvo que éstas hayan regulado esta materia).

La Comunidad Autónoma dispone de un plazo que oscila entre 60 y 90 días, según la Comunidad Autónoma, para emitir un dictamen. Si éste fuera desfavorable, lo comunicará al CEIC, al promotor y a la AEMPS. Si por el contrario, fuera favorable o terminara el plazo sin un dictamen desfavorable (considerándose entonces aprobado por silencio administrativo positivo), podrá comenzar el estudio. Para ello, el promotor informará a los responsables de las entidades proveedoras de servicios de atención a la salud donde prevea llevarse a cabo el estudio, y les entregará el protocolo y el documento que acredite la aprobación del CEIC y la presentación del mismo a las autoridades sanitarias. Según Comunidades, el promotor deberá presentar la conformidad de las gerencias donde se vaya a realizar el estudio antes o después de la resolución administrativa. En la tabla 3 se presenta la normativa específica y los aspectos éticos que son requeridos en las distintas Comunidades Autónomas.

El promotor, además, comunicará la fecha efectiva de comienzo del estudio a los órganos competentes de las Comunidades

Autónomas concernidas y a la AEMPS, y enviará un informe de seguimiento anual, o antes si así se le solicita. Deberá informar, igualmente, de las incidencias relevantes que pudieran tener lugar y comunicar en el plazo máximo de 15 días, las sospechas de reacciones adversas graves que se detecten al punto de contacto designado por el órgano competente de la Comunidad Autónoma donde haya ocurrido el caso. De acuerdo con lo establecido por las Directrices de Estudios Postautorización de Seguridad del Volumen 9A, se puede conceder que para algunos diseños (estudios de casos y controles, estudios de cohorte retrospectivos...) la notificación expeditiva (de casos individuales en periodos máximos de 15 días) no será necesaria si se acredita que la evaluación individual de la causalidad no es posible o no se considera apropiada¹¹. Por último, antes de los seis meses tras la finalización del estudio, deberá remitirse a las Comunidades Autónomas y a la AEMPS un informe final del mismo.

Un aspecto notable es la posibilidad de verificar el cumplimiento de las prescripciones legales relativas a EPA mediante inspecciones. Estas podrán ser realizadas durante el curso del estudio o tras su finalización. En este sentido, se establece que deberá conservarse la documentación del estudio por parte del promotor y del investigador coordinador durante un plazo de cinco años. Entre los aspectos que se recogen como inspeccionables se pueden citar la existencia de un responsable, la comprobación de

los documentos fuente de la información, la comunicación y aprobación por las autoridades sanitarias, la comunicación de reacciones adversas, aspectos éticos, etc.

En el momento de escribir estas líneas se encuentra en trámite el nuevo Real Decreto de Farmacovigilancia que sustituirá al Real Decreto 711/2002 y que modifica lo establecido para los EPA en los siguientes aspectos: a) establecimiento de un Comité de Coordinación de EPA, integrado por todas las Comunidades Autónomas y la AEMPS; b) el registro de estudios se hace extensivo a todos los EPA y se indica que la AEMPS hará una clasificación previa para establecer el procedimiento a seguir (como en este trabajo se adelanta); c) autorización única por parte de la AEMPS cuando la realización de un estudio post-autorización de tipo observacional sea una condición establecida en el momento de la autorización de un medicamento, o bien constituya una exigencia de la autoridad competente para aclarar cuestiones relativas a la seguridad del medicamento, o forme parte del plan de gestión de riesgos que debe llevar a cabo el titular; d) establecimiento de procedimientos simplificados cuando se trate de estudios promovidos por las administraciones sanitarias o financiados con fondos públicos.

4. Aspectos metodológicos

Se suele considerar que las primeras exigencias éticas de un estudio es que sea

científicamente correcto y útil socialmente, es decir, que el esfuerzo que se vaya a realizar y los eventuales riesgos para los sujetos de investigación no sean baldíos sino que tenga la previsión de aportar un conocimiento que resulte aplicable. La experiencia nos indica, sin embargo, que algunos CEIC no prestan la misma atención a la valoración de los aspectos metodológicos que a los legales y éticos, lo cual no es apropiado al menos por dos razones: en primer lugar porque entre las funciones de los CEIC previstas en el art. 60 de la Ley de Garantías y Uso Racional de los Medicamentos y Productos Sanitarios se encuentra la ponderación de los aspectos metodológicos, éticos y legales del protocolo propuesto; y en segundo lugar, porque la falta de cumplimiento de esta valoración metodológica da lugar a discrepancias no deseables entre los CEIC y las Administraciones sanitarias encargadas de la valoración y aprobación de los estudios en su ámbito de competencia, con los subsiguientes perjuicios para todas las partes implicadas.

De los aspectos metodológicos, nuestro consejo es que a la hora de valorar un EPA, los CEIC deben fijar especialmente su atención en los siguientes: el diseño, los objetivos, el cálculo del tamaño de la muestra y la duración del seguimiento (en el caso de que sea un estudio de cohorte)⁶. Respecto al diseño, se debe ser consciente de que son pocas las situaciones reales donde la efectividad o la seguridad (los objetivos más frecuentemente planteados por los estudios) se pueden medir de

manera adecuada sin contar con un grupo de comparación adecuado. En el caso de que en el estudio no se contemple ningún grupo de comparación debe exigirse del promotor/investigador una justificación apropiada. Resulta relevante, igualmente, que se expliciten los cálculos del tamaño de la muestra y que éstos sean realistas, teniendo en cuenta las posibles pérdidas. Cuando el objetivo primario es la «identificación de efectos adversos no descritos» debe tenerse en cuenta que la experiencia tiempo-persona del EPA tiene que superar con creces la base de datos del propio desarrollo clínico del medicamento si se quiere tener garantías de cumplir con dicho objetivo. Es dudoso si en estos casos se debe requerir o no un grupo de comparación, lo cual dependerá fundamentalmente de la incidencia basal de los problemas de seguridad que puedan atribuirse al medicamento. Cuando los posibles acontecimientos adversos tienen un incidencia basal próxima a cero (por ejemplo: 1 por 100.000 o inferior) podría plantearse un EPA sin grupo de comparación, asumiendo que todos los casos que ocurran con dicho evento adverso serán atribuibles al medicamento. Por último, la duración del seguimiento prevista debe ser coherente con los objetivos planteados; precisamente aportar información sobre los efectos a largo plazo de los tratamientos (tanto adversos como beneficiosos) es uno de los objetivos más relevantes de los EPA.

Otro aspecto relevante es la verificación de que los medicamentos se utilizan de

acuerdo con las condiciones establecidas en la autorización de comercialización, y por tanto recogidas en las fichas técnicas autorizadas. De no ser así, y aunque el tratamiento planteado sea una «práctica habitual», el estudio podría tener la consideración de ensayo clínico y no le sería aplicable la normativa de EPA.

Por último, es recomendable que en el protocolo se recojan y expliciten los procedimientos previstos para la comunicación de sospechas de reacciones adversas graves.

En las Directrices sobre EPAS del Volumen 9A se discuten diferentes tipos de diseño y se sugieren los elementos que debe reunir tanto el protocolo del estudio (tabla 2) como los informes finales¹¹.

5. Aspectos éticos

La primera consideración ética que refiere la Circular 15/2002 es que el estudio debe estar bien diseñado y debe cumplir con los principios básicos contenidos en la última versión de la Declaración de Helsinki (a día de hoy la aprobada en Edimburgo en el año 2000)¹⁶.

La revisión del protocolo por un CEIC se considera una garantía para asegurar los estándares éticos de la investigación y que los derechos de los pacientes sean respetados, aunque se trate de estudios observacionales. Es evidente que las deri-

vaciones éticas de este tipo de estudios, especialmente en lo que afecta a la valoración de riesgos, son de menor alcance que las de los ensayos clínicos, pero los aspectos relacionados con la confidencialidad de los datos de carácter personal pueden ser de igual o mayor envergadura. Por esta razón, en principio, todos los EPA deben someterse a la consideración de un CEIC acreditado. En algunos países, cuando los EPA se realizan utilizando registros que no contienen datos de carácter personal, se considera innecesario el sometimiento del mismo a un CEIC, aunque se aconseja hacerlo siempre que existan dudas sobre ciertos aspectos del estudio, como la posible repercusión de los resultados para el grupo al que pertenecen los pacientes. Otros, en cambio, lo exigen siempre que la información no sea de dominio público¹⁷.

En aquellos estudios en los que se requiera entrevistar al sujeto o en los que, utilizando otras fuentes de información, no se pueda adoptar un procedimiento de disociación seguro, se deberá solicitar el consentimiento informado expreso del sujeto (por ejemplo: oral ante testigo o por escrito) o del representante legal si es menor de edad o incapaz. La Circular 15/2002 apunta que cuando la obtención del consentimiento informado requiera poner en marcha medios desproporcionados que hagan inviable el estudio, el CEIC podrá valorar la posibilidad de hacer una excepción al mismo, siendo necesario en este caso que el estudio se considere de

indudable interés para la salud pública y el riesgo para el sujeto, incluido el riesgo de vulneración de su confidencialidad, sea mínimo.

Un aspecto de cierta controversia es la obligatoriedad o no de solicitar el consentimiento informado a los pacientes en los estudios retrospectivos cuando no se va a entrevistar a los pacientes, pero se van a consultar datos de salud de carácter personal. *Sensu estricto*, entendemos que estos estudios requerirían la obtención del consentimiento informado, sin embargo, parece razonable que si el CEIC considera que no es necesaria, apuntando que se trata de la excepción prevista en la Circular 15/2002, pueda aceptarse una exención. Si quien accede a la historia clínica es el equipo médico que atiende al paciente se facilitarían las cosas, pero debería disociarse o codificarse la información de salud de los datos de carácter personal una vez extraída.

Cuando en el EPA se considere la posibilidad de extraer muestras biológicas se deberán seguir directrices específicas como las publicadas por el Comité de Ética del Instituto de Investigación de Enfermedades Raras¹⁸, así como la normativa legal vigente, incluida la Ley de Investigación Biomédica¹⁹.

Con el fin de confirmar la ausencia de intenciones promocionales, en los estudios de seguimiento prospectivo se deberá expresar específicamente en el protocolo

los procedimientos que se seguirán para garantizar que no se van a modificar los hábitos de prescripción o de dispensación de los profesionales involucrados.

Acrónimos utilizados en este capítulo:

AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

EPA: Estudio Post-autorización

EPAS: Estudio Post-autorización de Seguridad

EPA-LA: Estudio Post-autorización a requerimiento de las autoridades reguladoras

EPA-OD: Estudio Post-autorización – Otros diseños diferentes al de seguimiento prospectivo

EPA-SP: Estudio Post-autorización observacional de seguimiento prospectivo

No-EPA: Estudio epidemiológico que no cumple las características de un Estudio Post-autorización

CEIC: Comités Éticos de Investigación Clínica

6. Bibliografía

1. De Abajo FJ. Improving pharmacovigilance practice beyond spontaneous reporting. *Intern J Pharm Med* 2005; 19: 209-218.
2. Ortún-Rubio V, Rodríguez-Artalejo F. De la efectividad clínica a la eficiencia social. *Med Clin* 1990; 95: 385-388.
3. Sacristán JA, Ortún-Rubio V, Rovira J, Prieto L, García-Alonso F, por el grupo ECOMED. Evaluación económica en medicina. *Med Clin (Barc)*, 2004; 122: 379-382.
4. Del Pino AM, De Abajo FJ, Montero D, Madurga M, Martín-Serrano G. Uso de ticlopidina en España: un estudio de utilización en oficinas de farmacia. *Medicina Clínica (Barc)* 2000;115: 211-213.

5. Real Decreto 711/2002, de 19 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano. (BOE núm. 173, de 20 de julio de 2002, pp. 26876-26882).
6. Pérez-Zafrilla B, García del Pozo J, Aguilar A, De Abajo FJ. Calidad de los estudios post-autorización de tipo observacional registrados en España antes de su regulación. *Med Clin (Barc)* 2006;126:607-10
7. Circular 15/2002 de 10 de Octubre. Procedimientos de comunicación en materia de Farmacovigilancia de medicamentos de uso humano entre la Industria Farmacéutica y el Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de uso humano. Agencia Española del Medicamento. Disponible en: www.agemed.es.
8. García Del Pozo J, De Abajo FJ. Estudios post-autorización de tipo observacional en España. Situación administrativa. *ICB digital* 2004 (24):2-13.
9. Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. (BOE núm. 178, de 27 de julio de 2006, pp. 28122-28165).
10. Volume 10. - Rules Governing Medicinal Products in the European Union. Notice to Applicants. Questions & Answers. Clinical Trial Documents. April 2006. Volumen 10 Disponible en: http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol-10/clinical_trial_qa_april_2006.pdf.
11. Volume 9A. - Rules Governing Medicinal Products in the European Union –Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Human Use-. Cap. 7. pp87-102. Disponible en: <http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/homev9.htm>.
12. Orden SCO/3461/2003, de 26 de noviembre, por la que se actualiza el anexo II del Real Decreto 767/1993, de 21 de mayo, por el que se regula la evaluación, autorización, registro y condiciones de dispensación de especialidades farmacéuticas y otros medicamentos de uso humano fabricados industrialmente. (BOE núm. 297, de 12 de diciembre de 2003, pp. 44292-44316).
13. Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos. (BOE núm. 33, de 7 de febrero de 2004, pp. 5429-5443).
14. Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal (BOE núm. 298, de 14 de diciembre de 1999, pp. 43088-43099).
15. Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica (BOE núm. 274, de 15 de noviembre de 2002, pp. 40126-40132).
16. De Abajo FJ. La Declaración de Helsinki VI: una revisión necesaria, pero ¿suficiente? *Rev Esp Salud Pública* 2001; 75: 407-420.
17. Medical Research Council. Personal Information in Medical Research. MRC Ethics Series. Disponible en: <http://www.mrc.ac.uk/Utilities/Documentrecord/index.htm?d=MRC002452>.
18. Abascal M, De Abajo FJ, Campos J, Feito L, Herrera J, Júdez J, Martín-Arribas C, Martín-Uranga A, Pampols T, Sánchez MJ, Terracini B. Comité de Ética del Instituto de Investigación de Enfermedades Raras (IIER) Instituto de Salud Carlos III. Madrid. Recomendaciones sobre los aspectos éticos de las colecciones de muestras y bancos de materiales humanos con fines de investigación biomédica. *Rev Esp Salud Pública* 2007; 81: 95-111.
19. Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica *BOE* n.º 159, 4 de julio de 2007.

Evaluación de tecnologías sanitarias 10

Elena Andradas Aragonés

*Médica especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública.
Directora del Área de Investigación y Estudios Sanitarios.
Agencia Laín Entralgo. Consejería de Sanidad-CM.*

1. Fundamentos de la evaluación de tecnologías sanitarias.
 - 1.1. Eficacia.
 - 1.2. Seguridad.
 - 1.3. Efectividad.
 - 1.4. Eficiencia.
 2. Fuentes de información para la evaluación de tecnologías sanitarias.
 - 2.1. Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UETS-ALE).
 - 2.2. Otras Agencias Nacionales.
 - 2.3. Nivel internacional.
 3. La Evaluación Económica
 - 3.1. Características de una evaluación económica completa
 - 3.2. Tipos de evaluación económica completa
 4. Monitorización, seguimiento y otras consideraciones
 5. Bibliografía
- Anexo. Lista guía para evaluar la incorporación de nuevas tecnologías en los centros sanitarios

1. Fundamentos de la Evaluación de Tecnologías Sanitarias

En general, la evaluación de las tecnologías sanitarias sigue un proceso sistemático que incluye la búsqueda de información exhaustiva sobre aspectos concretos de la tecnología, síntesis de la evidencia obtenida y establecimiento de conclusiones para el contexto en el que se realiza la evaluación. En la mayoría de los casos este proceso debe ser previamente establecido en

un protocolo que permita posteriormente volver a evaluar el dispositivo o tecnología y considerar otros aspectos no evaluados inicialmente.

En este proceso de evaluación, la mejor evidencia sobre las tecnologías sanitarias proviene habitualmente de las revisiones sistemáticas, meta-análisis y evaluaciones económicas recogidas en informes de evaluación de tecnologías realizados en instituciones reconocidas. Lo primero que

se debe considerar por tanto, es si existe alguna revisión o informe publicado por algún centro sobre la tecnología a evaluar. La ausencia de información suficiente sobre tecnologías emergentes puede hacer necesaria una solicitud de evaluación complementaria a una agencia de evaluación de tecnologías sanitarias. En ocasiones, puede ser necesario recoger información de la industria, estudios clínicos realizados, pruebas en laboratorio y/o con animales de experimentación, y publicaciones que recojan experiencias con la utilización de la nueva intervención o procedimiento médico o quirúrgico.

Dependiendo de la fase de incorporación en la que se encuentre la tecnología la evaluación debe incluir distintos aspectos claves que permitan facilitar la toma de decisiones desde el punto de vista clínico o desde la perspectiva del gestor sanitario.

En las fases iniciales, cuando no disponemos aun de información suficiente la evaluación se debe dirigir a garantizar, al menos, los elementos claves para el uso de un tecnología la seguridad y la eficacia de misma.

1.1. Eficacia

Entendiendo como eficacia el grado en el que una determinada intervención, procedimiento, régimen o servicio originan un resultado beneficioso en condiciones ideales. De manera ideal, la determinación de

la eficacia se basa en los resultados de un ensayo controlado con distribución aleatoria. En determinadas circunstancias como son la evaluación de pruebas diagnósticas, se deben exigir, al menos, estudios comparativos que utilicen una prueba de referencia estandarizada que permita contrastar y confirmar los resultados obtenidos.

1.2. Seguridad

La seguridad por su parte se define como el grado de minimización de los riesgos durante el proceso de atención sanitaria, así como de los daños que se pueden ocasionar derivados del tratamiento o intervención. La seguridad, por tanto, se refiere a la magnitud en la que los riesgos son evitados y los daños o efectos adversos son minimizados en el proceso de atención. En este sentido, se deben considerar efectos adversos descritos y otros efectos que puedan ocurrir a medio y largo plazo durante el proceso de atención sanitaria. Está claro que determinadas tecnologías sanitarias, diagnósticas o terapéuticas, pueden producir efectos no deseados y que el riesgo de iatrogenia es particularmente alto en los centros sanitarios y en nuevas tecnologías sanitarias en las que carecemos de suficiente información básica.

De hecho más de la mitad de los nuevos productos aprobados cada año por la *Food and Drug Administration* (FDA) en los Estados Unidos, se consideran de riesgo alto o moderado. Por otro lado, los intentos de

prevenir o reducir tales efectos adversos tienden a focalizarse en la práctica clínica y no en la propia tecnología sanitaria o su adecuada gestión. Las distintas estrategias de incorporación de las tecnologías sanitarias en los centros pueden minimizar el riesgo de efectos adversos.

Un objetivo esencial de cualquier sistema de salud debe ser la seguridad de los pacientes atendidos. Garantizar estos elementos es un punto de partida hacia la mejora de la calidad de la atención sanitaria desde el momento en el que se realiza la incorporación de las nuevas intervenciones incluso en el marco de los ensayos clínicos.

La mejora del nivel de seguridad de los pacientes pasa por la evaluación minuciosa de los mecanismos y causas de los efectos adversos, su detección, registro continuado y/o monitorización de los mismos. Estos métodos permitirán minimizar y prevenir los efectos adversos.

En el proceso de evaluación de la tecnología sanitaria para su incorporación a la práctica clínica se requiere la valoración de la idoneidad de la puesta en marcha de registros, la valoración de las características de los pacientes y de las indicaciones concretas de la tecnología. También se requiere un cambio cultural que se enfoque en la necesidad de la reducción de errores y de efectos no deseados para reducirlos significativamente.

El análisis de la naturaleza de los efectos adversos derivados del uso de la tecnología sanitaria y su epidemiología permiten obte-

ner un diseño sólido, para una planificación estratégica para la incorporación de la tecnología basada en la minimización de riesgos. La evaluación de circunstancias clínicas específicas y los indicadores centrados en los efectos adversos, son herramientas probadas para la mejora de la calidad de los servicios desde la perspectiva de los pacientes y de las comisiones evaluadoras. Se deben, por tanto, evaluar los efectos adversos, monitorizarlos y promover iniciativas para monitorizar y prevenir, incluso los efectos adversos no contemplados inicialmente.

En fases posteriores de la adaptación de la tecnología, cuando se dispone de más información y de hecho la intervención a evaluar tiene una mayor difusión entre los centros sanitarios, además de los ensayos clínicos con un número más elevado de pacientes que los desarrollados inicialmente, se debe contar con la información recogida bien en registros de carácter clínico y/o asistencial, o bien a partir de estudios de monitorización, seguimiento y evaluación de variables de resultado relacionadas con la mortalidad, supervivencia y otros resultados de salud en el paciente, esencialmente derivados de la mejora de su calidad de vida. Esta información nos aporta evidencia sobre la efectividad real del procedimiento o intervención en el marco real de aplicación de la tecnología.

1.3. Efectividad

La efectividad se define como el grado en el que una determinada intervención, pro-

cedimiento, régimen o servicio llevados a la práctica logran los resultados deseados en una población determinada originan un resultado beneficioso.

La efectividad de la atención sanitaria se refiere, por tanto, a la obtención de un resultado deseable tras la realización de un tratamiento, intervención o atención sanitaria. Se debe garantizar un beneficio cuantificable derivado del proceso de atención sanitaria que recibe el paciente. La medida de la efectividad de las tecnologías sanitarias requiere la evaluación de los resultados del tratamiento o intervención y en qué medida han alcanzado los resultados esperados.

El hecho de que la eficacia individual de la aplicación de una tecnología sanitaria sea elevada, no significa que al tratar un gran número de pacientes se produzca una mejora en la salud individual o poblacional. Incluso en algunos casos esta generalización del uso de las tecnologías sanitarias conduce a un incremento del número de procedimientos o intervenciones inapropiadas e inefectivas, y a un aumento en la variabilidad de la práctica clínica. No hay duda de que la mejora de la calidad de la atención sanitaria requiere un compromiso en la adquisición e incorporación de las tecnologías sanitarias basadas en la evidencia científica consolidada. La evidencia científica debe ser la llave que aliente la continua innovación y el desarrollo de prácticas sanitarias efectivas.

La ausencia de evidencia científica que soporte el uso de las tecnologías sanitarias,

y el uso de intervenciones y procedimientos ineficaces, repercuten en la efectividad y calidad de la atención sanitaria. La utilización o adopción de guías de práctica clínica desarrolladas a partir de la síntesis de la evidencia reflejada en la bibliografía son pasos esenciales para promover la práctica clínica basada en la evidencia. También los estudios sobre la adecuación y uso apropiado, mediante la metodología específica correspondiente, en el marco de la investigación de los servicios sanitarios, permiten alcanzar un conocimiento y evidencia suficiente sobre qué intervenciones y qué tecnologías son apropiadas y en qué escenarios o situaciones clínicas concretas se deben aplicar. Por otro lado, la investigación clínica, la experiencia y los resultados de la utilización de la tecnología en el propio centro pueden contribuir a determinar la efectividad de la tecnología a evaluar enmarcada en su contexto real.

1.4. Eficiencia

Un elemento que debe ser tenido en cuenta y evaluado en cualquiera de las fases de adopción y difusión de las nuevas tecnologías es la eficiencia. La eficiencia se define como los efectos o resultados finales alcanzados en relación al esfuerzo empleado, en términos monetarios, de recursos y de tiempo. También se puede definir como el grado en el que los recursos empleados para procurar una determinada intervención, procedimiento, régimen o servicio, de eficacia y efectividad conocidas, son mínimos.

Su determinación se basa en general en estudios económicos que incluyen la medida de los costes, de los recursos con los que se lleva a cabo un procedimiento. A pesar de la idea generalizada de que las evaluaciones económicas que permiten obtener información sobre la eficiencia de las nuevas intervenciones requieren un tiempo prolongado, y una información solo disponible en fases más avanzadas en el proceso de difusión, lo cierto es que podemos disponer de información inicial sobre los costes y el impacto presupuestario derivado de la incorporación de la tecnología, desde las primeras fases en las que aparece la nueva tecnología, así como de información válida sobre su eficiencia utilizando estudios de modelización económica. Mediante éstos, y asumiendo una serie de condiciones y circunstancias derivadas del desconocimiento e incertidumbre generada por la nueva tecnología, y sus resultados esperados, podemos obtener una evidencia preliminar sobre la eficiencia de la tecnología relativizada al contexto en el que se va a incorporar.

2. Fuentes de información para la evaluación de tecnologías sanitarias

Las principales fuentes de información para la evaluación de la eficacia, seguridad y efectividad de una nueva tecnología, deben ser exploradas a través de internet, intentando localizar informes de evaluación de tecnologías sanitarias y revisiones sistemáticas. En ausencia de esta

información, es necesario recuperar datos primarios de los estudios que hayan sido realizados sobre la tecnología a evaluar en Medline y otras bases de datos de bibliografía científica.

Entre otras instituciones, facilitan información en internet, las siguientes:

2.1. La Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UETS) de la Agencia Laín Entralgo, de la Comunidad de Madrid

La UETS realiza informes de evaluación de tecnologías sanitarias, nuevas o utilizadas en el contexto de la Comunidad de Madrid. La información puede encontrarse directamente o solicitarse en la propia web (<http://www.madrid.org/>). Además, en su página web recoge enlaces a otras organizaciones que realizan evaluación de tecnologías sanitarias a nivel nacional e internacional.

2.2. Otras Agencias Nacionales

Publican informes de evaluación de tecnologías, que pueden recuperarse en sus páginas web, las siguientes Agencias de evaluación autonómicas y de la Administración General del Estado:

- Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Instituto de Salud Carlos III.
- Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía.

- Agencia de Evaluación de Tecnologías Médicas e Investigación. Cataluña.
- Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. País Vasco.
- Servicio de Evaluación de Tecnologías de La Xunta de Galicia.

2.1. Nivel internacional

2.3.1. Organizaciones o instituciones

Existen diferentes organizaciones que publican informes, y otro tipo de documentos a través de internet como:

- *The International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA)* Disponible en: <http://www.inahta.org/>

La *INAHTA* es una red internacional de agencias evaluación de tecnologías que recoge y comparte información disponible en bases de datos, donde se incluye información aportada sobre proyectos realizados o en marcha de todos los miembros de la organización.

- *Agency for Health Care Quality and Research (AHRQ)*.
- *Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA)*.
- *National Coordinating Centre for Health Technology Assessment (UK)*.

2.3.2. Bases de Datos

También es posible recoger información específica de evaluación de tecnologías en

bases de datos a las que se puede acceder a través de internet como:

- Base de datos sobre evaluación de tecnologías sanitarias (*HTA-DATABASE UK*).
- Base de datos sobre evaluación económica (*NHS EED*).
- Base de datos sobre abstracts de revisiones sistemáticas (*DARE*).
- *The Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR)*.
- *Health Services Technology Assessment Texts (HSTAT-AHRQ)*.
- La Colaboración Cochrane. Disponible en: <http://www.cochrane.org>.

La colaboración Cochrane prepara y mantiene revisiones sistemáticas sobre intervenciones en atención sanitaria, además de contar con la Biblioteca Cochrane Plus, en castellano (<http://www.update-software.com/Clibplus/ClibPlus.asp>). Esta biblioteca promueve el trabajo de la Colaboración Cochrane, y de otros organismos que reúnen información fiable, para guiar las decisiones en la atención sanitaria. Dispone de información fiable y completa sobre los efectos de la atención sanitaria.

3. La evaluación económica

3.1. Características de una evaluación económica completa

El primer concepto que es necesario aclarar es ¿qué es una evaluación económica completa?. Cualquier evaluación económica que se considere completa debe con-

templar dos características: debe evaluar más de una alternativa y se han de examinar costes y resultados de las alternativas incluidas en la evaluación. En base a estas dos características podemos clasificar los diferentes métodos en evaluación económica: descripción de costes, resultados y coste-resultado cuando sólo se examinan costes; resultados y costes y resultados pero sólo de la intervención a evaluar; análisis de costes si sólo se evalúan los costes de más de una alternativa; y evaluación económica completa cuando se contemplan las dos condiciones.

El porqué se han de recoger tanto costes como efectos de las intervenciones evaluadas, se debe a que una evaluación económica es un estudio que ofrece información acerca de la eficiencia de una o varias medidas. Y para evaluar la eficiencia de cualquier proceso, es necesario poner en relación los resultados obtenidos, resultados en salud, con los recursos invertidos, costes. Y por este mismo motivo, porque es una evaluación de la eficiencia es lo que hace necesario que se evalúen -como mínimo- dos alternativas, para poder determinar cuáles son los resultados adicionales que se consiguen con la medida evaluada y cuál es el montante de recursos adicionales que hay que sacrificar para poder obtener esos resultados.

Todo estudio que no cumpla las dos características antes descritas no es una evaluación económica completa. Las descripciones de los costes de una intervención

sanitaria, o de más de una alternativa, son estudios útiles pero no proporcionan información válida sobre la eficiencia de esa intervención sanitaria.

De forma sencilla se podría esquematizar lo que es una evaluación económica diciendo que: es una evaluación que compara la relación de los resultados y los costes de una nueva tecnología, frente a otra alternativa que se utiliza en pacientes con un mismo problema de salud, realizando las mediciones de forma individual para cada una de las posibles alternativas.

Ante este esquema se plantean una serie de preguntas que resultan claves también para la revisión de una evaluación económica: ¿Cuál es el periodo de tiempo durante el cual se analizan los efectos de la intervención sobre la salud y sobre el consumo de recursos (costes)? ¿Qué costes (o consumo de recursos) se cuantifican? ¿Cómo se cuantifica el efecto de la intervención sobre el estado de salud?

El periodo de tiempo que resulta más adecuado es aquel que comprenda la totalidad de los efectos de las intervenciones analizadas. Es lo que se denomina el **horizonte temporal del estudio**. Por ello, los horizontes temporales de las evaluaciones económicas son muy variados, dependiendo del tipo de intervención. También ocurre muchas veces que, por la imposibilidad de obtener datos o estimaciones de acontecimientos futuros, el horizonte temporal es menor al adecuado.

Los costes que deben incluirse en una evaluación económica son todos aquellos directamente asociados al uso de las tecnologías sanitarias incluyendo, en su caso, el tratamiento de los efectos secundarios o de cualquier otra consecuencia, presente o futura. Estos costes se pueden clasificar en recursos empleados en el sector sanitario, costes soportados por el paciente y su familia, y por último los recursos empleados en otros sectores.

Si en la evaluación económica se evalúa la incidencia de las tecnologías en estos tres tipos de costes, se determinará el efecto de las tecnologías en la totalidad de la sociedad. Por ello, la perspectiva del análisis que resulta más adecuada es la perspectiva social. Sin embargo, es posible realizar la evaluación económica con otras perspectivas como la del hospital o centro sanitario, la del financiador de la atención sanitaria y la del sistema público. Dependiendo de la perspectiva elegida, variarán los costes a tener en cuenta. Por ejemplo, si la perspectiva del análisis es la del financiador de la atención sanitaria, no se contabilizarán los pagos realizados por los pacientes directamente de su bolsillo.

3.2. Tipos de evaluación económica completa

Respecto a las evaluaciones económicas completas, se clasifican en función de cómo se cuantifique el efecto de la intervención sobre el estado de salud. Las diferentes

técnicas ofrecen información que puede ser útil en diferentes circunstancias.

Así disponemos de evaluaciones económicas como:

- **Análisis coste-beneficio (ACB)**, donde costes y resultados clínicos se expresan en unidades monetarias,
- **Análisis coste-efectividad (ACE)**, en los que los resultados clínicos se miden en las mismas unidades físicas y los costes en unidades monetarias,
- **Análisis coste-utilidad (ACU)**, en este caso el efecto sobre el estado de salud es medido en Años de Vida Ajustados por Calidad (AVAC); existe la posibilidad de comparar diferentes tipos de intervenciones e integrar la cantidad y calidad de vida de los pacientes,
- **Análisis de minimización de costes** que se utiliza para alternativas con idénticos resultados clínicos en términos de eficacia o efectividad.

En el caso de análisis coste-efectividad y coste-utilidad, los resultados se deben evaluar según la ratio coste-efectividad (o utilidad) incremental (CEIC), debido a que la evaluación económica se basa en el análisis comparativo entre dos o más cursos de acción. Esta ratio se ha de calcular como el cociente entre el incremento en costes que supone un programa o intervención y la ganancia en efectividad que proporciona, en ambos casos respecto del programa utilizado como término de comparación, que puede corresponder con la

práctica habitual, la mejor alternativa, o «no hacer nada».

Básicamente, cualquier evaluación económica debe incluir un objetivo del estudio, la perspectiva del análisis, el análisis de las alternativas y el horizonte temporal, la descripción del tipo de análisis: ACB, ACE, ACU, Minimización de costes, la medida de costes, la medida de los efectos según tipo de análisis y el análisis de los resultados que incluye un análisis incremental y un análisis de sensibilidad que permitan establecer unas conclusiones finales.

4. Monitorización, seguimiento y otras consideraciones

La monitorización y el seguimiento de la utilización de la tecnología debe conducir a una mejora de la atención sanitaria. Para ello es necesario obtener información básica de la tecnología que permita medir, utilizando indicadores adecuados, los resultados de la implantación de la nueva tecnología en el tiempo y en los pacientes en los que se utiliza. Los resultados se han de comparar con estándares o estimaciones realizadas en base a las expectativas iniciales de los resultados estimados.

Dependiendo de los resultados de la comparación se debe actuar en consecuencia para mejorar estos resultados, difundiendo y sintetizando los resultados, realizando nuevas monitorizaciones o modificando factores que puedan optimizar la utilización

de la tecnología durante su implantación y seguimiento. Por último, se deben evaluar los resultados obtenidos en términos de efectividad y grado de implantación y utilización de la tecnología, así como todas las actividades generadas para su monitorización y seguimiento.

Para la incorporación de nuevas tecnologías sanitarias, cualquier comisión establecida en un centro sanitario debe tener por misión garantizar una evaluación objetiva de la tecnología en el contexto del propio centro, promoviendo la calidad de los servicios sanitarios en relación a los recursos y políticas establecidas del propio centro. Para ello, se deben evaluar los aspectos fundamentales de la tecnología sanitaria que se pretende incorporar al centro, utilizando la mejor evidencia científica, utilizando herramientas e instrumentos estandarizados que faciliten la transparencia del proceso y la toma de decisiones que se genere posteriormente.

Cuando no exista información suficiente que la justifique, o por la dificultad inherente a la propia evaluación, se debe solicitar a una agencia de evaluación de tecnologías u a otro organismo o institución competente, una evaluación de la tecnología.

En cualquier caso, antes de la incorporación de la tecnología sanitaria en el centro sanitario, se debe comprobar si ésta cumple los requisitos mínimos de efectividad, así como de otros aspectos éticos, legales, organizativos y económicos, relacionados

con la implantación de la nueva tecnología. Esta debe incluir -al menos- una estimación de los costes derivados de la adquisición, mantenimiento, impacto presupuestario, vida útil, número de pacientes y previsión de demanda del propio centro y de otros centros/comunidades. Así se identificarán con mayor precisión las indicaciones de la nueva tecnología y su ámbito de aplicación.

5. Bibliografía

1. University HealthSystem Consortium Clinical Practice Advancement Center. *Technology Report: Implementation of Hospital-based Technology Assessment*, 1996.
2. Hospital Association of New York. *Medical Technology Assessment: a model for informed decision making*, May 1991.
3. RACS/ASERNIP-S. *General guidelines for assessing, approving & introducing new procedures into a hospital or health service*.
4. Medical Devices Agency. *Devices in Practice: a guide for health and social care professionals*, 2001.
5. Provincial Advisory Committee on New Predictive Genetic Technologies. *Genetic Services in Ontario: Mapping the future*, Appendix F: The toolkit-the evaluation template. Nov 30, 2001.
6. Alberta Health Technology Decision Process- *Priority Scoring worksheet for Provincial reviews*.
7. Health Technology Assessment NHS R&D HTA Programme, Philips Z, Ginnelly L, Sculpher M, et al. *Review of guidelines for good practice in decision-analytical modelling in health technology assessment*, September 2004.
8. National Health Committee. *Decision-making about new health interventions: a report to the New Zealand minister of health*. May 2005.
9. Health Development Agency (NICE), *Summary: health needs assessment at a glance*. April 2005?
10. Health Organization Studies, University of Alberta. *Researcher- Decision-maker Resource Guide*, June 2005.
11. Health Quality Council of Saskatchewan. *Quality improvement toolbox*, April 2005.
12. CHSRF (Can Health Services Research Foundation). *Conceptualizing and combining evidence for health system guidance*. May 2005.
13. HTA Initiatives 1-19 written by the Alberta Heritage Foundation for Medical Research.
14. Erickson L.J., DeWals P., Frand L. *An Analytical Framework for immunization programs in Canada*. *Vaccine* 23:2468-74, 2005.
15. WHO Europe. *Handbook for evidence based working and case study writing*.
16. Pinto-Prades J.L., y Sánchez F.I. (2003). *Métodos para la evaluación económica de nuevas prestaciones*. Ed Ministerio de Sanidad y Consumo, 2003.
17. Drummond M.F., O'Brian B., Stoddart G.L., y Torrance G. W. *Métodos para la evaluación económica de los Programas de Atención de la Salud*, ed. Díaz de Santos, Madrid, 2001.

SECCIÓN IV

Listas guía para la evaluación de protocolos

Ensayos clínicos **1**

Asensio J., Díaz F., Galende I., Iglesias P., Íñigo J., Madero R.,
Marcos A., Ochoa D., Pablo I., y Pérez A.

- 1.1. Datos administrativos
- 1.2. Aspectos metodológicos: Datos técnicos (I y II)
- 1.3. Aspectos legales
- 1.4. Aspectos éticos
- 1.4 bis. Evaluación de la hoja de información para los participantes
- 1.5. Evaluación de los aspectos locales: Equipo investigador e instalaciones

Código interno: Código EC del CEIC

Listas guía para la evaluación de protocolos de ensayos clínicos

1.1. Datos administrativos

| | |
|-----------------------------|--|
| Título del EC | |
| Código protocolo | |
| Promotor / CRO | |
| Fármaco Experimental | Pauta (dosis/vía de administración) Duración del tratamiento |
| Fármaco control | Placebo: <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> sólo para enmascaramiento] |
| Patología | |

| | |
|-------------------------------|--|
| CEIC de Referencia | |
| CEIC Implicados | 1. 2. 3. 4. 5. 6. |
| Investigador Principal | |
| Colaboradores | |
| Servicio | |
| Centro/s | |
| Nº de pacientes | En el centro <input type="text"/> Total <input type="text"/> |

| | |
|--|---|
| Nombre y Apellidos del Evaluador | Ponente <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No |
| Fecha de evaluación | Fecha de la Reunión |
| Firma | |

| Opinión | Evaluador | CEIC | CEIC de Referencia |
|---------------------------------------|-----------|------|--------------------|
| Evaluación Inicial | | | |
| Evaluación Final/ Dictamen | | | |

Código interno: Código EC del CEIC **1.2. Aspectos metodológicos: Datos técnicos (I)**

| | | | | |
|-------------------------------------|---|---|--|--|
| Fase del EC | <input type="checkbox"/> Fase I | <input type="checkbox"/> Fase II | <input type="checkbox"/> Fase III | <input type="checkbox"/> Fase IV |
| Número de centros | <input type="checkbox"/> Unicéntrico | <input type="checkbox"/> < 5 Centros | <input type="checkbox"/> 5-10 Centros | <input type="checkbox"/> > 10 Centros |
| Objetivo del ensayo clínico: | <input type="checkbox"/> Tolerabilidad <input type="checkbox"/> Eficacia <input type="checkbox"/> Diagnóstico | <input type="checkbox"/> Farmacocinética <input type="checkbox"/> Seguridad <input type="checkbox"/> Retirada | <input type="checkbox"/> Farmacodinamia <input type="checkbox"/> Profilaxis <input type="checkbox"/> Otros (especificar) | <input type="checkbox"/> Búsqueda de dosis <input type="checkbox"/> Farmacogenómica |

| Justificación y Diseño | Se describe o explicita | | | Valoración | |
|--|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| | SÍ | NO | No Procede | Adecuado | No adecuado |
| ¿Existe una justificación suficiente para el estudio? <i>¿Se justifica por la enfermedad y sus opciones de tratamiento?</i> <i>¿Se justifica por el fármaco y su fase de desarrollo?</i> <i>¿Se justifica por el interés científico?</i> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| ¿Se explica el objetivo del ensayo? <i>Objetivo principal y secundarios</i> <i>Hipótesis «a priori»</i> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| ¿Se describen los criterios de selección de los pacientes? <i>¿Está bien definida la patología en estudio?</i> <i>¿Son adecuados los criterios de inclusión y exclusión?</i> <i>¿Se especifican y son adecuados los criterios de retirada?</i> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| ¿Se describe el tratamiento de todos los pacientes? <i>Tratamiento experimental (dosis, pauta y vía de adm.)</i> <i>Tratamiento comparador (dosis, pauta y vía de adm.)</i> <i>Duración del tratamiento</i> <i>Cumplimiento o adherencia al tratamiento</i> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| ¿Están descritos, y se justifican, otros tratamientos permitidos durante el estudio? <i>Como tratamiento de rescate</i> <i>Como tratamientos concomitantes</i> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| ¿Se describen, y justifican, los periodos de lavado, estabilización y/o preinclusión? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| ¿Se explica y justifica el diseño del estudio? <i>Controlado (<input type="checkbox"/> Paralelo <input type="checkbox"/> Cruzado <input type="checkbox"/> Otros)</i> <i>No controlado</i> <i>¿Podría mejorarse con algunos cambios?</i> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| ¿Se utiliza una distribución aleatoria para el tratamiento? <i>¿Se describe el método de aleatorización? (centralizada, sobres opacos, u otros)</i> <i>¿Se realiza una asignación aleatoria ciega?</i> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| ¿Existe enmascaramiento de los tratamientos? <i>¿Es el grado potencial del ciego el adecuado?</i> <input type="checkbox"/> No enmascarado <input type="checkbox"/> Doble ciego <input type="checkbox"/> Otros <i>¿Se evaluará la eficacia del enmascaramiento?</i> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Código interno: Código EC del CEIC

1.2 Aspectos metodológicos: Datos técnicos (II)

| Evaluación de la respuesta | Se describe o explicita | | | Valoración | |
|--|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| | SÍ | NO | No Procede | Adecuado | No adecuado |
| ¿Se describe la variable principal de valoración? <i>¿Es objetiva?</i> <i>¿Tiene relevancia clínica suficiente?</i> <i>¿Es una variable combinada o «subrogada»?</i> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| ¿Se describen otros parámetros de valoración secundarios? <i>¿Son objetivas?</i> <i>¿Están validadas?</i> <i>¿Tienen relevancia clínica?</i> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Diseño Estadístico | Se describe o explicita | | | Valoración | |
| | SÍ | NO | No Procede | Adecuado | No adecuado |
| ¿Se describen aspectos del diseño estadístico? 1. <i>¿Se describe la o las hipótesis del estudio, y los errores permitidos?</i> 2. <i>¿Se especifica si es un estudio de superioridad o no inferioridad?</i> 3. <i>¿Están especificadas las pruebas estadísticas que se utilizarán?</i> 4. <i>¿Es el tamaño muestral correcto?</i> 5. <i>¿Se considera clínicamente relevante el tamaño del efecto previsto?</i> 6. <i>¿Se han previsto las posibles pérdidas o abandonos?</i> 7. <i>¿Está previsto un análisis intermedio y se especifican reglas de parada?</i> 8. <i>¿Está previsto el análisis «por intención de tratar»?</i> 9. <i>¿Se prevé realizar un análisis «por protocolo» u otros posibles análisis?</i> 10. <i>¿Se especifica el tratamiento estadístico que se dará a las posibles pérdidas y abandonos?</i> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Acontecimientos Adversos | Se describe o explicita | | | Valoración | |
| | SÍ | NO | No Procede | Adecuado | No adecuado |
| ¿Se describe la recogida de acontecimientos adversos? 1. <i>¿Se adjunta un modelo de hoja de recogida de AA?</i> 2. <i>¿Se indica el algoritmo a seguir para establecer la relación de causalidad?</i> 3. <i>¿Se especifican los AA que hay que notificar, a quién y cómo?</i> 4. <i>¿Se indican los plazos de notificación en función de la gravedad y otros criterios?</i> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Código interno: Código EC del CEIC

1.3. Aspectos legales

| Documentos legalmente establecidos | Se describe o explicita | | | Valoración | |
|---|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| | SÍ | NO | No Procede | Adecuado | No adecuado |
| ¿Se hace referencia a la legislación aplicable? 1. Declaración de Helsinki-Edimburgo 2000/revisión vigente 2. Convenio de Oviedo 3. Ley Orgánica 15/1999, de Protección de Datos 4. Ley 41/2002, de Autonomía del paciente 5. Ley 29/2006 de Garantías de Uso Racional de los Medicamentos y PS. 6. Real Decreto 223/2004 y Normas de BPC (ICH/CPMP/135/95) 7. ¿Notificación de la autorización del EC al M ^º Fiscal? 8. ¿Se hace mención del registro del EC en una base de datos de libre acceso? 9. ¿Se hace referencia al compromiso de publicar los resultados? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| ¿El protocolo se acompaña de los documentos legalmente establecidos? 1. ¿Compromiso firmado por el Investigador principal y los colaboradores? 2. ¿Póliza/certificado de seguro individualizado para investigador y centro? 3. ¿Certificado de idoneidad de las instalaciones? 4. ¿Memoria económica detallada? 5. ¿Acuerdo entre el promotor y la CRO? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Memoria económica | Se describe o explicita | | | Valoración | |
| | SÍ | NO | No Procede | Adecuado | No adecuado |
| ¿Se adjunta la memoria económica del estudio? 1. ¿Supone gastos para el centro? 2. ¿Se proporcionará algún tipo de aparato o equipamiento para el centro? 3. ¿Son razonables las condiciones económicas que se presentan? 4. ¿Se indica la compensación económica para el equipo investigador? 5. ¿Está previsto compensar los gastos de los pacientes o las pérdidas de productividad? 6. ¿Se remunera al voluntario por su participación en el estudio? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Seguimiento del ensayo | Se describe o explicita | | | Valoración | |
| | SÍ | NO | No Procede | Adecuado | No adecuado |
| ¿Se especifica el seguimiento de las normas de BPC? 1. ¿Está definido el calendario de visitas del paciente en el protocolo? 2. ¿El CRD se ajusta a lo establecido en el protocolo? 3. ¿Se indica el o los responsables de la monitorización del ensayo? 4. ¿Se especifica la periodicidad de las visitas de monitorización? 5. ¿Se establece el número mínimo de CRD o documentos que se revisarán en cada visita? 6. ¿Se almacenan y dispensan las muestras a través del S.º de Farmacia? 7. ¿Se hace mención al tiempo y documentos que permanecerán en el archivo del <input type="checkbox"/> CEIC <input type="checkbox"/> Investigador <input type="checkbox"/> Promotor? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Código interno: Código EC del CEIC

1.4.bis. Evaluación de la hoja de información para los participantes

| Contenidos informativos | Correcto | Incorrecto /insuficiente |
|---|--------------------------|--------------------------|
| <i>Título completo del estudio y nombre del promotor</i> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Descripción del estudio | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <i>¿Se le explica al sujeto que se le propone participar en una investigación clínica?</i> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <i>¿Se describen los objetivos y el propósito del estudio?</i> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <i>¿Se explica el diseño, secuencia y duración de los periodos, del ensayo?</i> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <i>¿Se informa sobre los procedimientos generales del ensayo (n.º de participantes, n.º de visitas, exploraciones, etc.)?</i> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <i>¿Se informa sobre los procedimientos EXTRAORDINARIOS?</i> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <i>¿Se especifica la duración prevista de su participación en el estudio?</i> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Descripción de los tratamientos empleados | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <i>¿Están explicados los tratamientos posibles y la probabilidad de asignación a cada grupo de tratamiento?</i> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <i>¿Se deja claro qué grupo de tratamiento es el autorizado (o de elección) y cuál es el grupo experimental (o no autorizado)?</i> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <i>¿Se describen los posibles riesgos y acontecimientos adversos de todos y cada uno de los fármacos en estudio?</i> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <i>¿Se hace referencia al placebo y se explica su significado?</i> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <i>¿Se informa de las posibles alternativas al tratamiento propuesto?</i> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Descripción de los beneficios, incomodidades y riesgos derivados del estudio | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <i>¿Se informa de los beneficios razonablemente esperados?</i> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <i>¿Se informa de los posibles riesgos e incomodidades por participar en el estudio (nº de extracciones, pruebas invasivas, etc.)?</i> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <i>¿Se especifican las medidas previstas ante la aparición de posibles riesgos (i.e. ineficacia o efectos adversos del tratamiento; aparición de complicaciones)?</i> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Derechos de los participante | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <i>¿Queda clara la voluntariedad de la participación, y que la no participación no ocasionará perjuicios para el paciente?</i> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <i>¿Se le informa de que puede consultar con otras personas (familia, médico) antes de tomar su decisión?</i> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <i>¿Está indicada la posibilidad de retirada, una vez iniciado el estudio, sin perjuicios para el paciente?</i> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <i>¿Se le dice que se le informará sobre datos relevantes de estudio que puedan influir en la decisión de continuar?</i> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <i>¿Se especifican las condiciones de exclusión o finalización del estudio?</i> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <i>¿Existe un compromiso de confidencialidad indicando las personas que tendrán acceso a sus datos?</i> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <i>¿Se hace referencia a L.O. 15/1999, de Protección de Datos de Carácter Personal?</i> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <i>¿Se le informa sobre la compensación por daños y de la existencia de un seguro?</i> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <i>¿Se establece una compensación económica (reembolso de transportes, dietas, etc.) y se informa a los sujetos?</i> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <i>¿Se informa a los participantes de que existe compensación económica para el equipo investigador?</i> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <i>¿Se le informa de que los resultados del estudio serán publicados pero sin posibilidad de identificar a los participantes?</i> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Responsables del estudio | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <i>¿Se indica quién es Investigador principal del estudio?</i> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <i>¿Se informa sobre el Promotor del estudio?</i> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <i>¿Se identifica a la persona responsable de contestar posibles dudas y proporcionar información adicional?</i> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <i>¿Se informa de cómo contactar con el Investigador en caso de emergencia?</i> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Estructura y terminología | Adecuada | Inadecuada |
| <i>Extensión y dificultad formal del contenido (bien redactado, frases cortas)</i> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <i>Terminología comprensible (pocas palabras técnicas, sin abreviaturas ni acrónimos)</i> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <i>¿Se aporta una hoja de información adaptada al menor? (marcar sólo si procede)</i> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Propuestas de modificación:

Código interno: Código EC del CEIC

1.5. Evaluación de los aspectos locales: Equipo Investigador e Instalaciones

| Idoneidad del equipo investigador | Se describe o explicita | | | Valoración | |
|---|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| | SÍ | NO | No Procede | Adecuado | No adecuado |
| IDONEIDAD DEL INVESTIGADOR PRINCIPAL | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Formación y experiencia: | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 1. ¿Es adecuada la titulación del investigador principal? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 2. ¿Se aporta C.V. que acredite la competencia técnica del investigador principal? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 3. ¿El investigador principal tiene publicaciones en el campo objeto de la investigación? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 4. ¿Se acredita formación en normas de Buena Práctica Clínica? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 5. ¿Se indica algún requisito mínimo o experiencia en determinadas técnicas y/o tratamientos? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Disponibilidad del investigador principal y posibilidad de reclutamiento de los pacientes: | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 6. ¿Se indica el número de ensayos clínicos y /o proyectos de investigación en curso en los participa como investigador principal? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 7. ¿Se indica el número de ensayos clínicos y /o proyectos de investigación en curso en los participa como investigador colaborador? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 8. ¿Se explicita que el investigador principal tiene la suficiente disponibilidad -en función de la demanda asistencial, proyectos de investigación y/o ensayos clínicos en los que participa-, así como su nivel de implicación en otras competencias? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 9. ¿El investigador principal atiende habitualmente a los pacientes que cumplen los criterios de inclusión del ensayo? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 10. ¿El investigador principal supera el número máximo de proyectos de investigación y/o ensayos clínicos permitido en el hospital? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Idoneidad basada en experiencias previas sometidas a auditoría: | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 11. ¿Existe información sobre el cumplimiento de anteriores experiencias en la realización de ensayos clínicos? (resultados de inspecciones y de auditorías previas?) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| IDONEIDAD DE LOS COLABORADORES | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 1. ¿Interviene más de un Servicio en el hospital? (considerar tanto la fase de tratamiento como la de seguimiento de los pacientes ej. consulta Atención Primaria) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 2. ¿Se incluye el acuerdo / conformidad de colaboración de los Servicios implicados firmado por sus responsables? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 3. ¿En los colaboradores del ensayo están representadas todas las especialidades implicadas en la ejecución correcta del ensayo? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Observaciones/comentarios:

Código interno:

Código EC del CEIC

| Idoneidad de las instalaciones | Se describe o explicita | | | Valoración | |
|--|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| | SÍ | NO | No Procede | Adecuado | No adecuado |
| 1. ¿Se realiza algún procedimiento o técnica que no se realiza en el hospital o no se dispone del aparataje necesario en el hospital? (ej. Necesidad de RMN, o neuronavegador para realizar una técnica quirúrgica) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 2. En el caso de que dicho procedimiento o técnica no se realice ¿se indica si se ha previsto su realización en otro centro? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 3. ¿Se realiza algún procedimiento o técnica diferente al establecido en el protocolo de diagnóstico, tratamiento y seguimiento habitual de los pacientes con la patología del estudio? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 4. ¿Se especifica el número de pruebas / determinaciones extras? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 5. ¿Se especifica el número de consultas previstas de evaluación de los pacientes que suponen un cambio en el protocolo de manejo habitual y actualizado de la patología objeto de estudio? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 6. ¿Se especifica el número de consultas extras que suponen un cambio en el protocolo de manejo habitual y actualizado de la patología objeto de estudio? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 7. ¿Se suministra gratuitamente la medicación -para el grupo experimental y el de comparación- del estudio? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 8. ¿Se suministra gratuitamente la medicación habitual de los pacientes que participen en el estudio? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 9. ¿Se ha establecido en el protocolo del ensayo el procedimiento de comunicación al CEIC local de los AA. AA graves e inesperados que hayan ocurrido en su área de influencia, así como, de cualquier información que suponga un cambio importante en el perfil de seguridad? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 10. ¿Se ha establecido en el protocolo del ensayo el procedimiento de comunicación al CEIC local del informe anual de seguimiento de la marcha del ensayo y del informe final? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Observaciones/comentarios:

Estudios post-autorización y otros estudios epidemiológicos **2**

Asensio J., Díaz F., Galende I., Iglesias P., Íñigo J., Madero R.,
Marcos A., Ochoa D., Pablo I., y Pérez A.

- 1.1. Datos administrativos
- 1.2. Aspectos metodológicos: Datos técnicos (I y II)
- 1.3. Aspectos legales
- 1.4. Aspectos éticos
- 1.4 bis. Evaluación de la hoja de información para los participantes

Código interno: Código Estudio del CEIC

Listas guía para la evaluación de protocolos de estudios post-autorización y otros estudios epidemiológicos

1.1. Datos administrativos

| | |
|--------------------------------|---|
| Título del estudio | |
| Código protocolo | |
| Promotor/CRO/S. C. | |
| Medicamento Investigado | Pauta (dosis/vía de administración) Duración del tratamiento |
| Medicamento control | <input type="checkbox"/> Sin grupo control |
| Enfermedad en estudio | |

| | |
|------------------------------------|--|
| CEIC | |
| Centros implicados en la CM | 1. 2. 3. 4. 5. 6. |
| Investigadores | Coordinador..... Nº investigadores por área <input type="text"/> Total <input type="text"/> |
| Colaboradores | |
| Servicio | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> |
| Centro/s | Atención Especializada Atención Primaria |
| Nº de pacientes previstos | En el centro <input type="text"/> (<i>nº de pacientes por investigador</i>) Total <input type="text"/> |

| | |
|--|---|
| Nombre y Apellidos del Evaluador | Ponente <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No |
| Fecha de evaluación | Fecha de la Reunión |
| Firma | |

| Opinión | Evaluador | CEIC | Otro CEIC |
|---------------------------|-----------|------|-----------|
| Evaluación Inicial | | | |
| Evaluación Final | | | |

Código interno: Código Estudio del CEIC **1.2. Aspectos metodológicos: Datos técnicos (I)**

| | | | | |
|--------------------------|--|--|--|--|
| Tipo de Estudio | <input type="checkbox"/> Cohorte prospectivo | <input type="checkbox"/> Cohorte retrospectivo | <input type="checkbox"/> Casos y controles | <input type="checkbox"/> Transversal/Otros |
| Número de centros | <input type="checkbox"/> < 10 | <input type="checkbox"/> 11-20 Centros | <input type="checkbox"/> 21-40 Centros | <input type="checkbox"/> < 40 Centros |
| Objetivo del EPA: | <input type="checkbox"/> Seguridad <input type="checkbox"/> Farmacoeconomía <input type="checkbox"/> Prevención 1 ^{aria} /2 ^{aria} <input type="checkbox"/> Investigación de Resultados de Salud: <input type="checkbox"/> Calidad de Vida <input type="checkbox"/> Efectividad <input type="checkbox"/> Estudios de Utilización de Medicamentos <input type="checkbox"/> Seguridad <input type="checkbox"/> Profilaxis <input type="checkbox"/> Farmacogenómica <input type="checkbox"/> Epidemiología de la enfermedad <input type="checkbox"/> Otros (especificar) | | | |

| Justificación y Diseño | Se describe o explicita | | | Valoración | |
|---|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| | SÍ | NO | No Procede | Adecuado | No adecuado |
| ¿Existe una justificación suficiente para el estudio? <i>¿Se utiliza el medicamento según la ficha técnica y en condiciones habituales de uso?</i> <i>¿Se justifica por la enfermedad y sus opciones de tratamiento?</i> <i>¿Se justifica por el interés científico?</i> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| ¿Se explica el objetivo del estudio? <i>Objetivo principal y secundarios</i> <i>Hipótesis «a priori»</i> <i>¿Existe riesgo de inducción en la prescripción y/o dispensación del fármaco?</i> <i>¿El estudio tiene carácter promocional?</i> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| ¿Se describen los criterios de selección de los pacientes? 1. <i>¿Está bien definida la patología en estudio?</i> 2. <i>¿Se describen las medidas para homogeneizar la cohorte y evitar los sesgos de selección (comorbilidades, factores de riesgo, factores pronósticos) y/o canalización (prescripción de medicamentos similares a grupos con distintos factores pronósticos)?</i> 3. <i>¿Se especifica el procedimiento de elegibilidad de los participantes (reclutamiento) lugares y marco de realización?</i> 4. <i>¿Son adecuados los criterios de inclusión y exclusión?</i> 5. <i>¿Se tienen en cuenta los posibles factores de confusión (confusión por indicación, principalmente) y/o modificadores de respuesta?</i> 6. <i>¿Se especifican y son adecuados los criterios de retirada?</i> 7. <i>¿Está dissociada la prescripción del fármaco de la inclusión en el estudio?</i> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| ¿Se describe el tratamiento de todos los pacientes? <i>Un tratamiento o varios tratamientos (dosis, pauta y vía de adm.)</i> <i>Duración del o de los tratamientos</i> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| ¿Se describen periodos estabilización y/o preinclusión? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| ¿Se explica y justifica el diseño del estudio? <i>Controlado</i> <i>No controlado</i> <i>¿Es suficiente el tiempo de seguimiento previsto?</i> <i>¿Podría mejorarse con algunos cambios?</i> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Código interno: Código Estudio del CEIC

1.2 Aspectos metodológicos: Datos técnicos (II)

| Evaluación de la respuesta | Se describe o explicita | | | Valoración | |
|---|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| | SÍ | NO | No Procede | Adecuado | No adecuado |
| ¿Se describe la variable principal de valoración? ¿Es objetiva? ¿Tiene relevancia clínica suficiente? ¿Es una variable combinada o «subrogada»? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| ¿Se describen otros parámetros de valoración secundarios? ¿Son objetivas? ¿Están validadas? ¿Tienen relevancia clínica? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| ¿Se identifica alguna intervención no habitual en la práctica clínica? ¿Interfieren con la práctica asistencial? ¿Se emplean procedimientos diagnósticos no habituales? ¿Se programan más visitas, exploraciones o analíticas? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Diseño Estadístico | Se describe o explicita | | | Valoración | |
| | SÍ | NO | No Procede | Adecuado | No adecuado |
| ¿Se describen otros criterios de respuesta? 1. ¿Existen y son adecuadas las medidas de cuantificación? (asociación y /o frecuencia) 2. ¿Se establecen medidas para asegurar la validez interna? (descripción de factores modificadores de la respuesta-factores de confusión) 3. ¿Se especifica la precisión del estudio? 4. ¿Se determina y especifica cómo se ha calculado el tamaño muestral? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Reacciones Adversas | Se describe o explicita | | | Valoración | |
| | SÍ | NO | No Procede | Adecuado | No adecuado |
| ¿Se describe el procedimiento de notificación de reacciones adversas? 1. ¿Se indica el algoritmo a seguir para establecer la relación de causalidad? 2. ¿Se especifican las RR. AA. qué hay que notificar, a quién y cómo? 3. ¿Se indican los plazos de notificación en función de la gravedad y otros criterios? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Código interno: Código Estudio del CEIC

1.3. Aspectos legales

| Documentos legalmente establecidos | Se describe o explicita | | | Valoración | |
|---|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| | SÍ | NO | No Procede | Adecuado | No adecuado |
| ¿Se hace referencia a la legislación aplicable? 1. Ficha Técnica de los medicamentos 2. Declaración de Helsinki-Edimburgo 2000 3. Ley Orgánica 15/1999, de Protección de Datos 4. Ley 41/2002, de Autonomía del paciente 5. Ley 29/2006 de Garantías de Uso Racional de los Medicamentos y PS. 6. Real Decreto 711/2002 y circular AEMPS 15/2002? 7. Orden 730/2004 de la CM sobre la autorización de EPA 8. ¿Se hace referencia al compromiso de publicar los resultados? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| ¿El protocolo se acompaña de los documentos legalmente establecidos? ¿Compromiso firmado por el Investigador principal y los colaboradores? ¿Memoria económica detallada? ¿Acuerdo entre el promotor y la CRO?-si procede | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| | | | | | |
| Memoria económica | Se describe o explicita | | | Valoración | |
| | SÍ | NO | No Procede | Adecuado | No adecuado |
| ¿Existe memoria económica del estudio? 1. ¿Contiene los datos relevantes al respecto? 2. ¿El estudio, supone gastos adicionales para el centro? 3. ¿Se proporcionara algún tipo de aparato o equipamiento para el centro? 4. ¿Son razonables las condiciones económicas que se presentan? 5. ¿Se indica la compensación económica para el equipo investigador? 6. ¿Está previsto compensar los gastos de los pacientes? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| | | | | | |
| Seguimiento del estudio | Se describe o explicita | | | Valoración | |
| | SÍ | NO | No Procede | Adecuado | No adecuado |
| ¿Se especifica el seguimiento del estudio? 1. No hay seguimiento: <input type="checkbox"/> Estudio transversal <input type="checkbox"/> Estudio retrospectivo 2. ¿Está definido el calendario de visitas del paciente en el protocolo? 3. ¿El CRD se ajusta a lo establecido en el protocolo? 4. ¿Se indica el o los responsables del seguimiento del estudio? 5. ¿Se especifica la periodicidad de las visitas de seguimiento? 6. ¿Se prevé algún tipo de contacto con los pacientes para mantenerlos en el estudio (minimizar las pérdidas y abandonos)? 7. ¿Los medicamentos prescritos se obtienen en la oficina de farmacia? 8. ¿Se hace mención al tiempo y documentos que permanecerán en el archivo del <input type="checkbox"/> CEIC <input type="checkbox"/> Investigador <input type="checkbox"/> Promotor ? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| | | | | | |

Código interno: Código Estudio del CEIC **1.4.bis. Evaluación de la hoja de información para los participantes**

| Contenidos informativos | Correcto | Incorrecto /insuficiente |
|---|--------------------------|--------------------------|
| <i>Título completo del estudio y nombre del promotor</i> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Descripción del estudio | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <i>¿Se le explica al sujeto que se le propone participar en una investigación clínica?</i> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <i>¿Se describen los objetivos y el propósito del estudio?</i> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <i>¿Se explica el diseño, secuencia y duración de los periodos, del estudio?</i> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <i>¿Se informa sobre los procedimientos generales del estudio (n.º de participantes, n.º de visitas, exploraciones, etc.)?</i> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <i>¿Se especifica la duración prevista de su participación en el estudio?</i> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Descripción de los tratamientos empleados | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <i>¿Están explicados los tratamientos posibles?</i> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <i>¿Se describen los posibles riesgos y reacciones adversas de todos y cada uno de los medicamentos en estudio?</i> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <i>¿Se informa de las posibles alternativas al tratamiento propuesto?</i> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Descripción de los beneficios, incomodidades y riesgos derivados del estudio | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <i>¿Se informa de los beneficios razonablemente esperados?</i> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <i>¿Se informa de los posibles riesgos e incomodidades por participar en el estudio?</i> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <i>¿Se especifican las medidas previstas ante la aparición de posibles riesgos (i.e. ineficacia o efectos adversos del tratamiento; aparición de complicaciones)?</i> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Derechos de los participante | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <i>¿Queda clara la voluntariedad de la participación, y que la no participación no ocasionará perjuicios para el paciente?</i> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <i>¿Se le informa de que puede consultar con otras personas (familia, médico) antes de tomar su decisión?</i> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <i>¿Está indicada la posibilidad de retirada, una vez iniciado el estudio, sin perjuicios para el paciente?</i> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <i>¿Se le dice que se le informará sobre datos relevantes de estudio que puedan influir en la decisión de continuar?</i> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <i>¿Se especifican las condiciones de exclusión o finalización del estudio?</i> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <i>¿Existe un compromiso de confidencialidad indicando las personas que tendrán acceso a sus datos?</i> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <i>¿Se hace referencia a L.O. 15/1999, de Protección de Datos de Carácter Personal?</i> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <i>¿Se establece una compensación económica (reembolso de transportes, dietas, etc.) y se informa a los sujetos?</i> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <i>¿Se informa a los participantes de que existe compensación económica para el equipo investigador?</i> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <i>¿Se le informa de que los resultados del estudio serán publicados pero sin posibilidad de identificar a los participantes?</i> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Responsables del estudio | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <i>¿Se indica quién es Investigador principal del estudio?</i> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <i>¿Se informa sobre el Promotor del estudio?</i> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <i>¿Se identifica a la persona responsable de contestar posibles dudas y proporcionar información adicional?</i> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <i>¿Se informa de cómo contactar con el Investigador en caso de emergencia?</i> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Estructura y terminología | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <i>Extensión y dificultad formal del contenido (bien redactado, frases cortas)</i> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <i>Terminología comprensible (pocas palabras técnicas, sin abreviaturas ni acrónimos)</i> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <i>¿Se aporta una hoja de información adaptada al menor? (marcar sólo si procede)</i> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Propuestas de modificación:

Estudios con muestras biológicas **3**

Asensio J., Díaz F., Galende I., Iglesias P., Íñigo J., Madero R.,
Marcos A., Ochoa D., Pablo I., y Pérez A.

- 1.1. Datos administrativos
- 1.2. Aspectos metodológicos: Datos técnicos
- 1.3. Aspectos legales
- 1.4. Aspectos éticos
- 1.4 bis. Evaluación de la hoja de información para los participantes

Código interno: Código EMB del CEIC **Listas guía para la evaluación de protocolos de estudios con muestras biológicas****1.1. Datos administrativos**

| | |
|-------------------------|--------------|
| Título del EMB | |
| Código protocolo | |
| Promotor / CRO | |
| Patología | |

| | |
|-------------------------------------|---|
| CEIC de Referencia | |
| CEIC Implicados | 1. 2. 3. 4. 5. 6. |
| Investigador Principal | |
| Colaboradores | |
| Banco de muestras biológicas | <input type="checkbox"/> Sí (especificar)..... <input type="checkbox"/> No |
| Centro/s | |
| Nº de pacientes | En el centro <input type="text"/> Total <input type="text"/> |
| Número de centros | <input type="checkbox"/> Unicéntrico <input type="checkbox"/> <5 Centros <input type="checkbox"/> 5-10 Centros <input type="checkbox"/> >10 Centros |

| | |
|--|---|
| Nombre y Apellidos del Evaluador | Ponente <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No |
| Fecha de evaluación | Fecha de la Reunión |
| Firma | |

| Opinión | Evaluador | CEIC | CEIC de Referencia |
|---------------------------------------|------------------|-------------|---------------------------|
| Evaluación Inicial | | | |
| Evaluación Final/ Dictamen | | | |

Código interno: Código EMB del CEIC

1.2. Aspectos metodológicos: Datos técnicos

| Justificación y Diseño | Se describe o explicita | | | Valoración | |
|---|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| | SÍ | NO | No Procede | Adecuado | No adecuado |
| ¿Existe una justificación suficiente para el estudio? <i>¿Se justifica por la enfermedad?</i> <i>¿Se justifica por el interés científico?</i> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| ¿Se define el objetivo del estudio con muestras biológicas? <i>Objetivo principal y secundarios</i> <i>¿Se prevén análisis posteriores, según avance del conocimiento?</i> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| ¿Se define el contexto en el que se desarrolla el estudio con muestras biológicas? 1. <i>¿Dentro de un estudio de investigación clínica con /sin medicamentos?</i> 2. <i>¿Dentro de un estudio de evaluación de tecnologías sanitarias?</i> 3. <i>¿Es un estudio de investigación referido únicamente a la utilización de muestras biológicas?</i> 4. <i>¿Para formar parte de un banco de muestras?</i> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| ¿Se definen los métodos de selección de las muestras y los datos clínicos asociados? 1. <i>Recogida prospectiva de muestras</i> a. <i>Obtenidas expresamente para investigar</i> b. <i>Obtenidas dentro de un procedimiento asistencial</i> c. <i>Muestras sobrantes del procedimiento asistencial</i> 2. <i>Muestras ya recogidas y archivadas</i> a. <i>Dentro de procedimiento asistencial</i> b. <i>Proyecto de investigación previo</i> 3. <i>¿Se definen las variables evaluadas o consideradas en la inclusión de muestras?</i> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Justificación y Diseño | Se describe o explicita | | | Valoración | |
| | SÍ | NO | No Procede | Adecuado | No adecuado |
| ¿Se describen los procedimientos técnicos para la obtención y preparación de las muestras? <i>(tipo y cantidad de muestra, riesgos de la obtención, preparación)</i> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| ¿Se define el procedimiento de conservación de las muestras? <i>(cómo, dónde, cuánto tiempo y para qué fines se almacena la muestra)</i> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| ¿El sistema de codificación de muestras garantiza la confidencialidad del donante? 1. <i>Identificadas o Identificables,</i> 2. <i>Codificadas o reversiblemente disociadas,</i> 3. <i>Anonimizadas o irreversiblemente disociadas,</i> 4. <i>Anónimas o No identificables</i> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| ¿Se define el control de acceso y análisis de las muestras? <i>Personal autorizado,</i> <i>Análisis por terceros,</i> <i>Cesión de las muestras a terceros</i> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| ¿Se define el tipo de análisis –ensayo– a realizar en las muestras? <i>Análisis genético, proteómico, marcadores tumorales, etc.</i> <i>¿Existe un protocolo detallado que incluya reactivos, control de calidad y evaluación de la reproducibilidad?</i> <i>Finalizados estos análisis, ¿las muestras pasarán a un biobanco para estudios posteriores de otros aspectos de la enfermedad?</i> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Código interno:

Código EMB del CEIC

1.3. Aspectos legales

| Documentos legalmente establecidos | Se describe o explicita | | | Valoración | |
|--|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| | SÍ | NO | No Procede | Adecuado | No adecuado |
| ¿Se hace referencia a la legislación aplicable? 1. Declaración de Helsinki – Edimburgo 2000 2. Convenio de Oviedo CE. 3. Recomendación 4. Investigación con Material. Biológico. (15/3/2006) 4. Declaración sobre datos genéticos humanos UNESCO. (16/10/2003) 5. Ley Orgánica 15/1999, de Protección de Datos 6. Ley 41/2002, de Autonomía del paciente 7. Real Decreto 411/1996 y directiva 2004/23/CE de 31 marzo 2004 8. Real Decreto 65/2006, de 30 de enero 9. Ley 14/2007, de Investigación Biomédica | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| ¿El protocolo se acompaña de los documentos legalmente establecidos? 1. ¿Compromiso firmado por el Investigador principal y los colaboradores? 2. ¿Póliza / certificado de seguro individualizado para investigador y centro? 3. ¿Certificado de idoneidad de las instalaciones? 4. ¿Memoria económica detallada? 5. ¿Acuerdo entre el promotor y la CRO? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Memoria económica | Se describe o explicita | | | Valoración | |
| | SÍ | NO | No Procede | Adecuado | No adecuado |
| ¿Se adjunta la memoria económica del estudio? 1. ¿Supone gastos para el centro? 2. ¿Se proporcionara algún tipo de aparato o equipamiento para el centro? 3. ¿Son razonables las condiciones económicas que se presentan? 4. ¿Se indica la compensación económica para el equipo investigador? 5. ¿Está previsto compensar los gastos de los pacientes? 6. ¿Se remunera al voluntario por su participación en el estudio? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Código interno: Código EMB del CEIC

1.4. Aspectos éticos

| Análisis por Principios o Normas Éticas: | Adecuado | No Procede | Inadecuado |
|---|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Autonomía | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <i>Protección de la Confidencialidad</i> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <i>Obtención del Consentimiento informado</i> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <i>Decisiones de sustitución</i> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Beneficencia | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <i>Se prevé beneficio directo por su participación</i> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <i>Se maximiza el bienestar del paciente</i> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| No maleficencia | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <i>El riesgo para el paciente ¿es mínimo o similar al habitual?</i> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <i>Si el riesgo es mayor que el mínimo, ¿el beneficio esperado es proporcional al riesgo potencial?</i> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <i>Competencia del Equipo Investigador</i> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Justicia | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <i>Selección equitativa de los pacientes</i> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <i>Utilidad social</i> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <i>Protección de grupos vulnerables</i> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Análisis por Consecuencias: | Adecuado | No Procede | Inadecuado |
| Para los sujetos del ensayo | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Para la sociedad | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Observaciones/comentarios:

Estudios de precisión diagnóstica y pronóstica **4**

Asensio J., Díaz F., Galende I., Iglesias P., Íñigo J., Madero R.,
Marcos A., Ochoa D., Pablo I., y Pérez A.

- 1.1. Datos administrativos
- 1.2. Aspectos metodológicos: Datos técnicos (I y II)
- 1.3. Aspectos legales
- 1.4. Aspectos éticos
- 1.4 bis. Evaluación de la hoja de información para los participantes

Código interno: Código EPDyP del CEIC

Listas guía para la evaluación de protocolos de estudios de precisión diagnóstica y pronóstica

1.1. Datos administrativos

| | |
|---|------------------------------------|
| Título del EPDyP | |
| Código protocolo | |
| Promotor / CRO/SC | |
| <input type="checkbox"/> Prueba <input type="checkbox"/> Biomarcador en estudio | Nueva De referencia |
| Enfermedad | |

| | |
|---------------------------------------|---|
| CEIC | |
| Otros centros/ CEIC Implicados | 1. 2. 3. 4. 5. |
| Investigador Principal | |
| Colaboradores | |
| Servicio | |
| Nº de pacientes | En el centro <input type="text"/> Total <input type="text"/> |
| Fechas | <input type="checkbox"/> de comienzo..... <input type="checkbox"/> de finalización..... |

| | |
|--|---|
| Nombre y Apellidos del Evaluador | Ponente <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No |
| Fecha de evaluación | Fecha de la Reunión |
| Firma | |

| Opinión | Evaluador | CEIC | CEIC de Referencia |
|-----------------------------------|-----------|------|--------------------|
| Evaluación Inicial | | | |
| Evaluación Final/ Dictamen | | | |

Código interno: Código EPDyP del CEIC **1.2. Aspectos metodológicos: Datos técnicos (I)**

| | | | | | |
|------------------------------|--|--|---|---|---|
| Fase del EPD | <input type="checkbox"/> Exploratorio preclínico | <input type="checkbox"/> Screening prospectivo | <input type="checkbox"/> Estudio clínico y validación | <input type="checkbox"/> Longitudinal retrospectivo | <input type="checkbox"/> Control de la enfermedad |
| Número de centros | <input type="checkbox"/> Unicéntrico | <input type="checkbox"/> < 5 Centros | <input type="checkbox"/> 5-10 Centros | <input type="checkbox"/> > 10 Centros | |
| Objetivo del estudio: | <input type="checkbox"/> Exactitud diagnóstica <input type="checkbox"/> Concordancia entre Pruebas Diagnósticas <input type="checkbox"/> Desarrollo de Biomarcadores <input type="checkbox"/> Clasificación <input type="checkbox"/> Estudios de Predicción <input type="checkbox"/> Otros (especificar) | | | | |

| Justificación y Diseño | Se describe o explicita | | | Valoración | |
|--|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| | SÍ | NO | No Procede | Adecuado | No adecuado |
| ¿Existe una justificación suficiente para el estudio? <i>¿Se justifica por la enfermedad y sus opciones de diagnóstica?</i> <i>¿Se justifica por el fármaco y su fase de desarrollo?</i> <i>¿Se justifica por el interés científico?</i> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| ¿Se explica el objetivo del estudio? 1. Estimación de la exactitud diagnóstica 2. Comparación de la exactitud entre pruebas diferentes 3. Comparación de la exactitud diagnóstica entre diferentes grupos de sujetos 4. ¿Se establece una hipótesis a contrastar? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| ¿Se describe la población estudiada y el proceso de selección de los participantes? 1. ¿Es un estudio de screening? 2. ¿Está bien definida la patología en estudio? 3. ¿Son adecuados los criterios de inclusión y exclusión? 4. ¿Se han seleccionado los pacientes a. Según los síntomas? b. Según el resultado de pruebas previas? c. Según los resultados de cada prueba? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| ¿Se utiliza una distribución aleatoria para la realización de las pruebas? <i>¿Es una serie consecutiva de pacientes, definidos por los criterios de selección anteriores?</i> <i>¿Se describe algún método de aleatorización?</i> <i>¿Se realiza una asignación aleatoria ciega?</i> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| ¿Existe enmascaramiento en la lectura de los resultados? <i>¿Es el grado potencial del ciego el adecuado?</i> <input type="checkbox"/> No enmascarado <input type="checkbox"/> Observador ciego <input type="checkbox"/> Otros <i>¿Se evaluará la eficacia del enmascaramiento?</i> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Código interno: Código EPDyP del CEIC

1.2. Aspectos metodológicos: Datos técnicos (II)

| Justificación y Diseño | Se describe o explícita | | | Valoración | |
|---|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| | SÍ | NO | No Procede | Adecuado | No adecuado |
| ¿Se describen adecuadamente el tipo de prueba a evaluar? 1. ¿Se especifica el material de estudio? <input type="checkbox"/> biológico <input type="checkbox"/> imágenes <input type="checkbox"/> otros 2. ¿Se describen y fundamentan las unidades, valores umbral y categorías de los resultados de la prueba? 3. ¿Cómo se va a almacenar el material en estudio? 4. ¿Se especifica el tiempo transcurrido entre la realización de las pruebas? 5. ¿Se va a recoger la información cuando ya las pruebas fueron realizadas? <i>Retrospectivo</i> 6. ¿Se ha planificado primero el estudio y se recogen las muestras después? <i>Prospectivo</i> 7. ¿Se va a enmascarar la lectura de los resultados de las pruebas? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| ¿Se describe la prueba nueva y su fundamento? 1. ¿Se describen las especificaciones técnicas sobre los materiales y los métodos para su realización? (Tipo, momento y referencias bibliográficas) 2. ¿Se describe el número de personas que ejecutan y que leen la prueba, su entrenamiento y su grado de calificación? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| ¿Se describe la prueba estándar de referencia y su fundamento? 1. ¿Se describen las especificaciones técnicas sobre los materiales y los métodos para su realización? (Tipo, momento y referencias bibliográficas) 2. ¿Se describe el número de personas que ejecutan y que leen la prueba, su entrenamiento y su grado de calificación? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Evaluación de la respuesta | Se describe o explícita | | | Valoración | |
| | SÍ | NO | No Procede | Adecuado | No adecuado |
| ¿Se describe la variable principal de valoración? 1. ¿Se establecen los criterios para definir la variable principal? 2. ¿Es la variable más adecuada? 3. ¿Se fundamenta la elección de las unidades, valores umbral y categorías de resultados? 4. ¿Tiene relevancia clínica suficiente? 5. ¿Es una variable combinada o "subrogada"? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| ¿Se describen otros criterios del diseño estadístico? ¿Son objetivas? ¿Están validadas? ¿Tienen relevancia clínica? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Diseño Estadístico | Se describe o explícita | | | Valoración | |
| | SÍ | NO | No Procede | Adecuado | No adecuado |
| ¿Se describen aspectos del diseño estadístico? ¿Se describen aspectos del diseño estadístico? 1. ¿Se describe el método de cálculo para establecer el tamaño muestral? 2. ¿Se describen los métodos para la estimación y comparación de los resultados? a. ¿Estimación de la exactitud diagnóstica? b. ¿Estimación de la exactitud entre pruebas diagnósticas? c. ¿Método para estimar la reproducibilidad? d. ¿Método para estimar la fiabilidad? e. ¿Método para cuantificar la incertidumbre -IC95%? 3. ¿Se describen los métodos a considerar para <input type="checkbox"/> resultados extremos <input type="checkbox"/> ausentes <input type="checkbox"/> no determinados? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Código interno:

Código EPDyP del CEIC

1.3. Aspectos legales

| Memoria económica | Se describe o explicita | | | Valoración | |
|---|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| | SÍ | NO | No Procede | Adecuado | No adecuado |
| ¿Se adjunta la memoria económica del estudio? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 1. ¿Supone gastos para el centro? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 2. ¿Se proporcionara algún tipo de aparato o equipamiento para el centro? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 3. ¿Son razonables las condiciones económicas que se presentan? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 4. ¿Se indica la compensación económica para el equipo investigador? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 5. ¿Está previsto compensar los gastos de los pacientes? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 6. ¿Se remunera al voluntario por su participación en el estudio? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

1.4. Aspectos éticos

| Análisis por Principios o Normas Éticas: | Adecuado | No Procede | Inadecuado |
|---|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Autonomía | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <i>Protección de la Confidencialidad</i> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <i>Obtención del Consentimiento informado</i> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <i>Decisiones de sustitución</i> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Beneficencia | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <i>Se prevé beneficio directo por su participación</i> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <i>Se maximiza el bienestar del paciente</i> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| No maleficencia | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <i>El riesgo para el paciente ¿es mínimo o similar al habitual?</i> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <i>Si el riesgo es mayor que el mínimo, ¿el beneficio esperado es proporcional al riesgo potencial?</i> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <i>Competencia del Equipo Investigador</i> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Justicia | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <i>Selección equitativa de los pacientes</i> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <i>Utilidad social</i> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <i>Protección de grupos vulnerables</i> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Análisis por Consecuencias: | Adecuado | No Procede | Inadecuado |
| Para los sujetos del ensayo | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Para la sociedad | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Observaciones/comentarios:

Código interno: Código EPDyP del CEIC

1.4.bis. Evaluación de la hoja de información para los participantes

| Contenidos informativos | Correcto | Incorrecto /insuficiente |
|---|--------------------------|--------------------------|
| <i>Título completo del estudio y nombre del promotor</i> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Descripción del estudio | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <i>¿Se le explica al sujeto que se le propone participar en una investigación clínica?</i> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <i>¿Se describen los objetivos y el propósito del estudio?</i> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <i>¿Se explica el diseño, secuencia y duración de los periodos, del ensayo?</i> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <i>¿Se informa sobre los procedimientos generales del ensayo (n.º de participantes, n.º de visitas, exploraciones, etc.)?</i> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <i>¿Se informa sobre los procedimientos EXTRAORDINARIOS?</i> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <i>¿Se especifica la duración prevista de su participación en el estudio?</i> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Descripción de los beneficios, incomodidades y riesgos derivados del estudio | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <i>¿Se informa de los beneficios razonablemente esperados?</i> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <i>¿Se informa de los posibles riesgos e incomodidades por participar en el estudio (nº de extracciones, pruebas invasivas, etc.)?</i> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <i>¿Se especifican las medidas previstas ante la aparición de posibles riesgos (i.e. ineficacia o efectos adversos del tratamiento; aparición de complicaciones)?</i> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Derechos de los participante | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <i>¿Queda clara la voluntariedad de la participación, y que la no participación no ocasionará perjuicios para el paciente?</i> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <i>¿Se le informa de que puede consultar con otras personas (familia, médico) antes de tomar su decisión?</i> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <i>¿Está indicada la posibilidad de retirada, una vez iniciado el estudio, sin perjuicios para el paciente?</i> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <i>¿Se le dice que se le informará sobre datos relevantes de estudio que puedan influir en la decisión de continuar?</i> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <i>¿Se especifican las condiciones de exclusión o finalización del estudio?</i> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <i>¿Existe un compromiso de confidencialidad indicando las personas que tendrán acceso a sus datos?</i> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <i>¿Se hace referencia a L.O. 15/1999, de Protección de Datos de Carácter Personal?</i> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <i>¿Se le informa sobre la compensación por daños y de la existencia de un seguro?</i> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <i>¿Se establece una compensación económica (reembolso de transportes, dietas, etc.) y se informa a los sujetos?</i> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <i>¿Se informa a los participantes de que existe compensación económica para el equipo investigador?</i> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <i>¿Se le informa de que los resultados del estudio serán publicados pero sin posibilidad de identificar a los participantes?</i> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Responsables del estudio | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <i>¿Se indica quién es Investigador principal del estudio?</i> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <i>¿Se informa sobre el Promotor del estudio?</i> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <i>¿Se identifica a la persona responsable de contestar posibles dudas y proporcionar información adicional?</i> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <i>¿Se informa de cómo contactar con el Investigador en caso de emergencia?</i> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Estructura y terminología | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <i>Extensión y dificultad formal del contenido (bien redactado, frases cortas)</i> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <i>Terminología comprensible (pocas palabras técnicas, sin abreviaturas ni acrónimos)</i> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <i>¿Se aporta una hoja de información adaptada al menor? (marcar sólo si procede)</i> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Propuestas de modificación:

SECCIÓN V

Anexos

Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos

(BOE núm. 33, de 7-02-2004)

Los ensayos clínicos con medicamentos han sido objeto de regulación en el título III de la Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento, y su desarrollo reglamentario en esta materia mediante el Real Decreto 561/1993, de 16 de abril, por el que se establecen los requisitos para la realización de ensayos clínicos con medicamentos.

La Directiva 2001/20/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 4 de abril de 2001, relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas de los Estados miembros sobre la aplicación de buenas prácticas clínicas en la realización de ensayos clínicos de medicamentos de uso humano, ha venido a armonizar las legislaciones de los Estados miembros de la Unión Europea sobre ensayos clínicos con medicamentos en seres humanos, lo que ha hecho necesario la modificación de la legislación española vigente en esta materia. En este sentido, el artículo 125 de la Ley 53/2002, de 30 de diciembre, de medidas fiscales, administrativas y del orden social, ha introducido diversas modificaciones en el título III de la Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento, con la finalidad de eliminar las discrepancias de la citada norma con la Directiva 2001/20/CE, dotando así de la necesaria cobertura legal a este reglamento. Asimismo, se ha tenido en cuenta en la elabora-

ción lo dispuesto en la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica.

Este real decreto, por tanto, viene a incorporar en su totalidad al ordenamiento jurídico interno la Directiva 2001/20/CE, y sustituye al actual Real Decreto 561/1993, de 16 de abril, por el que se establecen los requisitos para la realización de ensayos clínicos con medicamentos, dotando de nuevo desarrollo reglamentario a la Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento, en cuanto a ensayos clínicos se refiere.

En este real decreto se han tenido en cuenta los principios básicos para la realización de ensayos clínicos con seres humanos fundamentados en la protección de los derechos humanos y la dignidad del ser humano respecto a la aplicación de la biología y la medicina, reflejados en la Declaración de Helsinki y en el Convenio de Oviedo sobre los derechos humanos y la biomedicina, así como las normas para la adecuada protección de los datos personales.

Por otra parte, se habilitan nuevos procedimientos administrativos para la autorización de los ensayos clínicos por parte de la Administración General del Estado, lo que supone agilizar y simplificar los trámites actualmente existentes,

equiparando las distintas reglamentaciones en esta materia de los Estados miembros de la Unión Europea y permitiendo el mutuo reconocimiento entre las autoridades sanitarias de dichos Estados respecto a los resultados de los ensayos clínicos realizados.

En cuanto a la evaluación del ensayo clínico, en el ámbito que les concierne, por parte del Comité Ético de Investigación Clínica, además del establecimiento de plazos máximos para dicha evaluación se recoge la exigencia del dictamen único. En este sentido, en los ensayos clínicos multicéntricos, en los que participen dos o más centros ubicados en España, se designará un comité de referencia entre los distintos comités éticos implicados para la emisión del citado dictamen único, lo cual hace necesaria la creación de un organismo de coordinación denominado Centro Coordinador de Comités Éticos de Investigación Clínica.

Especial mención merece la obligación de aplicar las normas de buena práctica clínica a la planificación, realización, registro y comunicación de todos los ensayos clínicos que se realicen en España, como conjunto de requisitos éticos y científicos de calidad reconocidos a escala internacional y como garantía de la protección de los derechos, la seguridad y el bienestar de los sujetos del ensayo, así como la fiabilidad de sus resultados.

La verificación de la conformidad con las normas de buenas práctica clínica y la inspección de los datos, la información y los documentos para comprobar que han sido producidos, registrados y comunicados correctamente, así como el cumplimiento de las normas de correcta fabricación en la elaboración, importación y etiquetado de los medicamentos en investigación, la vigilancia de la seguridad de estos medicamentos y las comunicaciones entre las autoridades competentes en la materia,

han sido también recogidos y tenidos en cuenta como requisitos indispensables para justificar la participación de seres humanos en los ensayos clínicos.

Por último, complementan este real decreto las normas de buena práctica clínica y las instrucciones para la realización de ensayos clínicos en España, o en su caso, las directrices de la Comisión Europea, que se publicarán por el Ministerio de Sanidad y Consumo.

Este real decreto mediante el que se incorpora al ordenamiento jurídico interno la Directiva 2001/20/CE desarrolla el título III de la Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento, y se dicta al amparo de lo dispuesto en el artículo 149.1.16.a de la Constitución Española, en concordancia con el artículo 2.1 de la citada ley.

En la elaboración de este real decreto han sido oídas las comunidades autónomas y los sectores afectados.

En su virtud, a propuesta de la Ministra de Sanidad y Consumo, con la aprobación previa de la Ministra de Administraciones Públicas, de acuerdo con el Consejo de Estado y previa deliberación del Consejo de Ministros en su reunión del día 6 de febrero de 2004,

DISPONGO:

CAPÍTULO I

Disposiciones generales

Artículo 1. *Ámbito de aplicación.*

1. Este real decreto se aplicará a los ensayos clínicos con medicamentos de uso humano que se realicen en España.

A estos efectos, no tendrá la consideración de ensayo clínico la administración de un medicamento en investigación a un solo paciente, en el ámbito de la práctica médica habitual y

con el único propósito de conseguir un beneficio terapéutico para el paciente, que se registrará por lo dispuesto sobre uso compasivo en el artículo 28.

La práctica médica y la libertad profesional de prescripción del médico no ampararán, en ningún caso, la realización de ensayos clínicos no autorizados ni la utilización de remedios secretos o no declarados a la autoridad sanitaria.

2. Se excluyen del ámbito de aplicación de este real decreto los estudios observacionales, definidos en el artículo 2.c), que se registrarán por su normativa específica.

3. Quedan prohibidos los ensayos clínicos con medicamentos de terapia génica que produzcan modificaciones en la identidad génica de la línea germinal del sujeto.

Artículo 2. Definiciones.

A los efectos de lo dispuesto en este real decreto, se aplicarán las siguientes definiciones:

a) Ensayo clínico: toda investigación efectuada en seres humanos para determinar o confirmar los efectos clínicos, farmacológicos y/o demás efectos farmacodinámicos, y/o de detectar las reacciones adversas, y/o de estudiar la absorción, distribución, metabolismo y excreción de uno o varios medicamentos en investigación con el fin de determinar su seguridad y/o su eficacia.

A estos efectos, se aplicará la definición de medicamento en investigación prevista en el párrafo d).

b) Ensayo clínico multicéntrico: ensayo clínico realizado de acuerdo con un protocolo único pero en más de un centro y, por tanto, realizado por más de un investigador.

c) Estudio observacional: estudio en el que los medicamentos se prescriben de la manera

habitual, de acuerdo con las condiciones normales de la práctica clínica (aquellas establecidas en la autorización de comercialización). La asignación de un paciente a una estrategia terapéutica concreta no estará decidida de antemano por un protocolo de ensayo, sino que estará determinada por la práctica habitual de la medicina, y la decisión de prescribir un medicamento determinado estará claramente dissociada de la decisión de incluir al paciente en el estudio. No se aplicará a los pacientes ninguna intervención, ya sea diagnóstica o de seguimiento, que no sea la habitual de la práctica clínica, y se utilizarán métodos epidemiológicos para el análisis de los datos recogidos.

d) Medicamento en investigación: forma farmacéutica de una sustancia activa o placebo que se investiga o se utiliza como referencia en un ensayo clínico, incluidos los productos con autorización de comercialización cuando se utilicen o combinen (en la formulación o en el envase) de forma diferente a la autorizada, o cuando se utilicen para tratar una indicación no autorizada, o para obtener más información sobre un uso autorizado.

e) Promotor: individuo, empresa, institución u organización responsable del inicio, gestión y/o financiación de un ensayo clínico.

f) Monitor: profesional capacitado con la necesaria competencia clínica, elegido por el promotor, que se encarga del seguimiento directo de la realización del ensayo. Sirve de vínculo entre el promotor y el investigador principal, cuando éstos no concurren en la misma persona.

g) Organización de investigación por contrato (CRO): persona física o jurídica contratada por el promotor para realizar funciones o deberes del promotor en relación con el ensayo clínico.

h) Investigador: médico o persona que ejerce una profesión reconocida para llevar a cabo investigaciones

en razón de su formación científica y de su experiencia en la atención sanitaria requerida. El investigador es responsable de la realización del ensayo clínico en un centro. Si es un equipo el que realiza el ensayo en un centro, el investigador es el responsable del equipo y puede denominarse investigador principal.

i) Investigador coordinador: investigador responsable de la coordinación de los investigadores de todos los centros españoles que participan en un ensayo clínico multicéntrico.

j) Manual del investigador: conjunto de datos clínicos y no clínicos sobre el medicamento en investigación pertinente para el estudio de dicho medicamento en seres humanos.

k) Protocolo: documento donde se describen los objetivos, el diseño, la metodología, las consideraciones estadísticas y la organización de un ensayo. El término protocolo se refiere al protocolo original, a sus sucesivas versiones y a sus modificaciones.

l) Sujeto del ensayo: individuo que participa en un ensayo clínico, bien recibiendo el medicamento en investigación, bien como control.

m) Consentimiento informado: decisión, que debe figurar por escrito y estar fechada y firmada, de participar en un ensayo clínico adoptada voluntariamente por una persona capaz de dar su consentimiento tras haber sido debidamente informada y documentada acerca de su naturaleza, importancia, implicaciones y riesgos.

En el supuesto de que el sujeto tenga un impedimento para escribir, el consentimiento podrá otorgarse en casos excepcionales de forma oral en presencia de al menos un testigo.

Cuando el sujeto del ensayo no sea una persona capaz para dar su consentimiento, la decisión deberá adoptarse por su representante legal en los términos previstos en el artículo 7.

n) Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC): organismo independiente, constituido

por profesionales sanitarios y miembros no sanitarios, encargado de velar por la protección de los derechos, seguridad y bienestar de los sujetos que participen en un ensayo y de ofrecer garantía pública al respecto, mediante un dictamen sobre el protocolo del ensayo, la idoneidad de los investigadores y la adecuación de las instalaciones, así como los métodos y los documentos que vayan a utilizarse para informar a los sujetos del ensayo con el fin de obtener su consentimiento informado. En el caso de ensayos clínicos multicéntricos, el Comité Ético de Investigación Clínica encargado de emitir el dictamen se denomina Comité Ético de Investigación Clínica de Referencia.

ñ) Inspección: revisión oficial por una autoridad competente de los documentos, las instalaciones, los archivos, los sistemas de garantía de calidad y cualesquiera otros elementos que la autoridad competente considere relacionados con el ensayo clínico y que puedan encontrarse en el lugar del ensayo, en las instalaciones del promotor y/o de la organización de investigación por contrato, o en cualquier otro establecimiento que la autoridad competente considere oportuno inspeccionar.

o) Acontecimiento adverso: cualquier incidencia perjudicial para la salud en un paciente o sujeto de ensayo clínico tratado con un medicamento, aunque no tenga necesariamente relación causal con dicho tratamiento.

p) Reacción adversa: toda reacción nociva y no intencionada a un medicamento en investigación, independientemente de la dosis administrada.

q) Acontecimiento adverso grave o reacción adversa grave: cualquier acontecimiento adverso o reacción adversa que, a cualquier dosis, produzca la muerte, amenace la vida del sujeto, haga necesaria la hospitalización o la prolongación de ésta, produzca invalidez o incapacidad

permanente o importante, o dé lugar a una anomalía o malformación congénita. A efectos de su notificación, se tratarán también como graves aquellas sospechas de acontecimiento adverso o reacción adversa que se consideren importantes desde el punto de vista médico, aunque no cumplan los criterios anteriores.

r) Reacción adversa inesperada: reacción adversa cuya naturaleza o gravedad no se corresponde con la información referente al producto (por ejemplo, el manual del investigador en el caso de un medicamento en investigación no autorizado para su comercialización, o la ficha técnica del producto en el caso de un medicamento autorizado).

CAPÍTULO II

Protección de los sujetos del ensayo

Artículo 3. Postulados éticos.

1. Sólo se podrá iniciar un ensayo clínico cuando el Comité Ético de Investigación Clínica que corresponda y la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios hayan considerado que los beneficios esperados para el sujeto del ensayo y para la sociedad justifican los riesgos; asimismo, sólo podrá proseguir si se supervisa permanentemente el cumplimiento de este criterio.

2. Los ensayos clínicos se realizarán en condiciones de respeto a los derechos del sujeto y a los postulados éticos que afectan a la investigación biomédica con seres humanos. En particular, se deberá salvaguardar la integridad física y mental del sujeto, así como su intimidad y la protección de sus datos, de acuerdo con la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal. Se obtendrá y documentará el consentimiento informado de cada uno de los sujetos del ensayo, libremente expresado, antes de su inclusión en

el ensayo en los términos previstos en el artículo 7 de este real decreto.

3. Sólo se podrán realizar ensayos clínicos cuando se cumplan todos los requisitos siguientes:

a) Disponer de suficientes datos científicos y, en particular, ensayos farmacológicos y toxicológicos en animales, que garanticen que los riesgos que implica en la persona en que se realiza son admisibles.

b) Que el estudio se base en los conocimientos disponibles, la información buscada suponga, presumiblemente, un avance en el conocimiento científico sobre el ser humano o para mejorar su estado de salud y su diseño minimice los riesgos para los sujetos participantes en él.

c) Que los riesgos e inconvenientes previsibles para los sujetos del ensayo se hayan ponderado con respecto a los beneficios previsibles para cada sujeto del ensayo y futuros pacientes.

4. Con el fin de garantizar una protección óptima de la salud y los derechos de los sujetos, no se podrán llevar a cabo investigaciones obsoletas o repetitivas.

5. El ensayo clínico debe estar diseñado para reducir al mínimo posible el dolor, la incomodidad, el miedo y cualquier otro riesgo previsible en relación con la enfermedad y edad o grado de desarrollo del sujeto; tanto el umbral de riesgo como el grado de incomodidad deben ser definidos de forma específica y monitorizados durante el ensayo, especialmente cuando los sujetos del ensayo sean menores, adultos incapaces o constituyan una población especialmente vulnerable en razón de su situación económica, médica o social.

6. El tratamiento, comunicación y cesión de los datos de carácter personal de los sujetos participantes

en el ensayo se ajustará a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal, y constará expresamente en el consentimiento informado.

7. La atención sanitaria que se dispense y las decisiones médicas que se adopten sobre los sujetos serán responsabilidad de un médico o de un odontólogo debidamente cualificados.

8. Los sujetos participantes en ensayos clínicos sin beneficio potencial directo para el sujeto en investigación recibirán del promotor la compensación pactada por las molestias sufridas. La cuantía de la compensación económica estará en relación con las características del ensayo, pero en ningún caso será tan elevada como para inducir a un sujeto a participar por motivos distintos del interés por el avance científico.

La contraprestación que se hubiera pactado por la participación voluntaria en el ensayo se percibirá en todo caso, si bien se reducirá proporcionalmente según la participación del sujeto en la experimentación, en el supuesto de que decida revocar su consentimiento y abandonar el ensayo.

En los casos extraordinarios de investigaciones sin beneficio potencial directo para el sujeto en investigación en menores e incapaces, para evitar la posible explotación de estos sujetos, no se producirá ninguna compensación económica por parte del promotor, a excepción del reintegro de los gastos extraordinarios y pérdidas de productividad que se deriven de la participación del sujeto en el ensayo.

9. Los sujetos que participen en ensayos con un posible beneficio potencial directo para el sujeto de investigación o sus representantes legales únicamente podrán recibir del promotor el reintegro de los gastos extraordinarios y pérdidas de productividad que se deriven de su participación en el ensayo.

10. Los sujetos del ensayo dispondrán de un punto donde puedan obtener mayor información sobre el ensayo, que constará en la hoja de información para el sujeto.

Artículo 4. *De los ensayos clínicos con menores.*

Sin perjuicio de la aplicación de las disposiciones generales establecidas en el artículo anterior, solo se podrán realizar ensayos clínicos en menores de edad cuando se cumplan, además, las siguientes condiciones especiales:

a) Que los ensayos sean de interés específico para la población que se investiga, y solo cuando dicha investigación sea esencial para validar datos procedentes de ensayos clínicos efectuados en personas capaces de otorgar su consentimiento informado u obtenidos por otros medios de investigación. Además, la investigación deberá guardar relación directa con alguna enfermedad que padezca el menor o bien ser de naturaleza tal que solo pueda ser realizada en menores.

b) Que el bienestar del sujeto prevalezca siempre sobre los intereses de la ciencia y de la sociedad, y existan datos que permitan prever que los beneficios esperados superan los riesgos o que el riesgo que conlleva el ensayo es mínimo.

c) Que la obtención del consentimiento informado se ajuste a lo especificado en el artículo 7.3.

d) Que el protocolo sea aprobado por un Comité Ético de Investigación Clínica que cuente con expertos en pediatría o que haya recabado asesoramiento sobre las cuestiones clínicas, éticas y psicosociales en el ámbito de la pediatría.

e) Que se sigan las directrices científicas correspondientes de la Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos.

Artículo 5. *De los ensayos clínicos con adultos incapacitados.*

Sin perjuicio de la aplicación de las disposiciones generales establecidas en el artículo 3, solo se podrán realizar ensayos clínicos en adultos que no estén en condiciones de dar su consentimiento informado y que no lo hayan dado con anterioridad al comienzo de su incapacidad, cuando se cumplan, además, las siguientes condiciones especiales:

a) Que los ensayos sean de interés específico para la población que se investiga, y dicha investigación sea esencial para validar datos procedentes de ensayos clínicos efectuados en personas capaces de otorgar su consentimiento informado u obtenidos por otros medios de investigación. Además, la investigación deberá guardar relación directa con alguna enfermedad que padezca el adulto incapaz, y que ésta le debilite o ponga en peligro su vida.

b) Que el bienestar del sujeto prevalezca sobre los intereses de la ciencia y de la sociedad, y existan datos que permitan prever que reporta algún beneficio al paciente que prevalezca sobre los riesgos o no produzca ningún riesgo.

c) Que el consentimiento informado se ajuste a lo especificado en el artículo 7.3. En todo caso, los sujetos no deben haberse negado a dar su consentimiento informado con anterioridad al comienzo de su incapacidad.

d) Que el protocolo sea aprobado por un Comité Ético de Investigación Clínica que cuente con expertos en la enfermedad en cuestión o que haya recabado asesoramiento de este tipo de expertos sobre las cuestiones clínicas, éticas y psicosociales en el ámbito de la enfermedad y del grupo de pacientes afectado.

Artículo 6. *De los ensayos clínicos sin beneficio directo para la salud de los sujetos.*

1. En los ensayos clínicos sin beneficio potencial directo para la salud de los sujetos participantes, el riesgo que estos sujetos asuman estará justificado en razón del beneficio esperado para la colectividad.

2. En menores y en sujetos incapacitados podrán realizarse ensayos sin beneficio potencial directo para el sujeto únicamente si, además de tenerse en cuenta lo dispuesto en los artículos 4 y 5, el Comité Ético de Investigación Clínica considera que se cumplen los siguientes requisitos:

a) Que se adoptan las medidas necesarias para garantizar que el riesgo sea mínimo.

b) Que las intervenciones a que van a ser sometidos los sujetos del ensayo son equiparables a las que corresponden a la práctica médica habitual en función de su situación médica, psicológica o social.

c) Que del ensayo se pueden obtener conocimientos relevantes sobre la enfermedad o situación objeto de investigación, de vital importancia para entenderla, paliarla o curarla.

d) Que estos conocimientos no pueden ser obtenidos de otro modo.

e) Que existen garantías sobre la correcta obtención del consentimiento informado, de acuerdo con lo contemplado en el artículo 7.

3. En mujeres gestantes o en período de lactancia, sólo se podrán realizar ensayos clínicos sin beneficio potencial directo para ellas cuando el Comité Ético de Investigación Clínica concluya que no suponen ningún riesgo previsible para su salud ni para la del feto o niño, y que se obtendrán conocimientos útiles y relevantes sobre el embarazo o la lactancia.

Artículo 7. *Del consentimiento informado.*

1. La obtención del consentimiento informado debe tener en cuenta los aspectos in-

dicados en las recomendaciones europeas al respecto y que se recogen en las instrucciones para la realización de ensayos clínicos en España o, en su caso, en las directrices de la Unión Europea.

2. El sujeto del ensayo deberá otorgar su consentimiento después de haber entendido, mediante una entrevista previa con el investigador o un miembro del equipo de investigación, los objetivos del ensayo, sus riesgos e inconvenientes, así como las condiciones en las que se llevará a cabo, y después de haber sido informado de su derecho a retirarse del ensayo en cualquier momento sin que ello le ocasione perjuicio alguno.

El consentimiento se documentará mediante una hoja de información para el sujeto y el documento de consentimiento. La hoja de información contendrá únicamente información relevante, expresada en términos claros y comprensibles para los sujetos, y estará redactada en la lengua propia del sujeto.

3. Cuando el sujeto del ensayo no sea una persona capaz para dar su consentimiento o no esté en condiciones de hacerlo, la decisión deberá adoptarse, teniendo en cuenta lo indicado en este artículo.

a) Si el sujeto del ensayo es menor de edad:

1.º Se obtendrá el consentimiento informado previo de los padres o del representante legal del menor; el consentimiento deberá reflejar la presunta voluntad del menor y podrá retirarse en cualquier momento sin perjuicio alguno para él. Cuando el menor tenga 12 o más años, deberá prestar además su consentimiento para participar en el ensayo.

2.º El menor recibirá, de personal que cuente con experiencia en el trato con menores, una información sobre el ensayo, los riesgos y los beneficios adecuada a su capacidad de entendimiento.

3.º El investigador aceptará el deseo explícito del menor de negarse a participar en el ensayo o de retirarse en cualquier momento, cuando éste sea capaz de formarse una opinión en función de la información recibida.

4.º El promotor pondrá en conocimiento del Ministerio Fiscal las autorizaciones de los ensayos clínicos cuya población incluya a menores.

b) Si el sujeto es un adulto sin capacidad para otorgar su consentimiento informado:

1.º Deberá obtenerse el consentimiento informado de su representante legal, tras haber sido informado sobre los posibles riesgos, incomodidades y beneficios del ensayo. El consentimiento deberá reflejar la presunta voluntad del sujeto y podrá ser retirado en cualquier momento sin perjuicio para éste.

2.º Cuando las condiciones del sujeto lo permitan, este deberá prestar además su consentimiento para participar en el ensayo, después de haber recibido toda la información pertinente adaptada a su nivel de entendimiento. En este caso, el investigador deberá tener en cuenta la voluntad de la persona incapaz de retirarse del ensayo.

4. Cuando el ensayo clínico tenga un interés específico para la población en la que se realiza la investigación y lo justifiquen razones de necesidad en la administración del medicamento en investigación, podrá someterse a un sujeto a un ensayo clínico sin obtener el consentimiento previo en los siguientes casos:

a) Si existe un riesgo inmediato grave para la integridad física o psíquica del sujeto, se carece de una alternativa terapéutica apropiada en la práctica clínica y no es posible obtener su consentimiento o el de su representante legal. En este caso, siempre que las circunstancias lo permitan, se consultará previamente a las personas vinculadas a él por razones familiares o de hecho.

b) Si el sujeto no es capaz para tomar decisiones debido a su estado físico o psíquico y carece de representante legal. En este caso, el consentimiento lo prestarán las personas vinculadas a él por razones familiares o de hecho.

En ambos casos, esta eventualidad y la forma en que se procederá debe hallarse prevista en la documentación del ensayo aprobada por el Comité Ético de Investigación Clínica, y el sujeto o su representante legal será informado en cuanto sea posible y deberá otorgar su consentimiento para continuar en el ensayo si procediera.

5. El sujeto participante en un ensayo clínico, o su representante legal, podrán revocar su consentimiento en cualquier momento, sin expresión de causa y sin que por ello se derive para el sujeto participante responsabilidad ni perjuicio alguno.

Artículo 8. *Del seguro u otra garantía financiera de los sujetos del ensayo.*

1. Sólo podrá realizarse un ensayo clínico con medicamentos en investigación si, previamente, se ha concertado un seguro u otra garantía financiera que cubra los daños y perjuicios que como consecuencia del ensayo puedan resultar para la persona en que hubiera de realizarse, salvo que el ensayo se refiera únicamente a medicamentos autorizados en España, su utilización en el ensayo se ajuste a las condiciones de uso autorizadas y el Comité Ético de Investigación Clínica considere que las intervenciones a las que serán sometidos los sujetos por su participación en el ensayo suponen un riesgo equivalente o inferior al que correspondería a su atención en la práctica clínica habitual.

2. El promotor del ensayo es el responsable de la contratación de dicho seguro de responsabilidad o de la garantía financiera y éstos cu-

brarán las responsabilidades del promotor, del investigador principal y sus colaboradores, y del hospital o centro donde se lleve a cabo el ensayo clínico.

3. En el supuesto previsto al final del apartado 1 de este artículo, cuando no se concierte seguro u otra garantía financiera o, por cualquier circunstancia, el seguro o la garantía financiera concertados no cubran enteramente los daños, el promotor del ensayo clínico, el investigador principal y el hospital o centro donde se realice el ensayo serán responsables solidariamente, sin necesidad de que medie culpa, del daño que en su salud sufra el sujeto sometido al ensayo clínico, así como de los perjuicios económicos que se deriven, incumbiéndoles la carga de la prueba de que no son consecuencia del ensayo clínico o de las medidas terapéuticas o diagnósticas que se adopten durante su realización. Ni la autorización administrativa, ni el dictamen favorable del Comité Ético de Investigación Clínica eximirán de responsabilidad al promotor del ensayo clínico, al investigador principal y sus colaboradores o al hospital o centro donde se realice el ensayo clínico en estas circunstancias.

4. Se presume, salvo prueba en contrario, que los daños que afecten a la salud del sujeto del ensayo durante su realización y en el año siguiente a la terminación del tratamiento se han producido como consecuencia del ensayo. Sin embargo, una vez concluido el año, el sujeto del ensayo está obligado a probar el nexo entre el ensayo y el daño producido.

5. A los efectos del régimen de responsabilidad previsto en este artículo, serán objeto de resarcimiento

todos los gastos derivados del menoscabo en la salud o estado físico del sujeto sometido al ensayo clínico, así como los perjuicios económicos que se deriven directamente de dicho

menoscabo, siempre que éste no sea inherente a la patología objeto de estudio, o se incluya dentro de las reacciones adversas propias de la medicación prescrita para dicha patología, así como la evolución propia de su enfermedad como consecuencia de la ineficacia del tratamiento.

6. El importe mínimo que en concepto de responsabilidad estará garantizado será de 250.000 euros por sujeto sometido a ensayo clínico, como indemnización a tanto alzado. En caso de que la indemnización se fije como renta anual constante o creciente, el límite de la cobertura del seguro o de la garantía financiera será de al menos 25.000 euros anuales por cada sujeto sometido al ensayo clínico, pudiéndose establecer como capital asegurado máximo o como importe máximo de la garantía financiera un sublímite por ensayo clínico y año de 2.500.000 euros.

Se autoriza al Ministerio de Sanidad y Consumo para revisar los límites anteriormente establecidos.

7. Cuando el promotor e investigador principal sean la misma persona y el ensayo clínico se realice en un centro sanitario dependiente de una Administración pública, ésta podrá adoptar las medidas que considere oportunas para facilitar la garantía de los riesgos específicos derivados del ensayo en los términos señalados en los apartados anteriores, con el objeto de fomentar la investigación.

CAPÍTULO III

De los Comités Éticos de Investigación Clínica

Artículo 9. *Del Centro Coordinador de los Comités Éticos de Investigación Clínica.*

1. Con el objeto de facilitar el dictamen único se creará el Centro Coordinador de Comités Éticos de Investigación Clínica. Dicha organización

se constituye como la unidad técnica operativa que tiene como objetivo facilitar que los Comités Éticos de Investigación Clínica acreditados por las comunidades autónomas puedan compartir estándares de calidad y criterios de evaluación adecuados y homogéneos y favorecer la agilidad en el proceso de obtención del dictamen único.

2. El Centro Coordinador de Comités Éticos de Investigación Clínica se adscribe al Ministerio de Sanidad y Consumo, a través de la Secretaría General de Sanidad.

3. El Centro Coordinador de Comités Éticos de Investigación Clínica colaborará con las autoridades competentes de las comunidades autónomas y rendirá cuentas de su actividad en el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud.

4. El Centro Coordinador de Comités Éticos de Investigación Clínica desarrollará las siguientes actividades:

a) Facilitar el dictamen único en los ensayos multicéntricos.

b) Coordinar con las comunidades autónomas el desarrollo de un sistema informático de comunicación entre Comités Éticos de Investigación Clínica.

c) Gestionar la base de datos de ensayos clínicos de la red nacional de Comités Éticos de Investigación Clínica.

d) Promover criterios de evaluación comunes en los Comités Éticos de Investigación Clínica.

e) Promover la formación de los miembros de los Comités Éticos de Investigación Clínica.

f) Promover foros de debate entre Comités Éticos de Investigación Clínica.

g) Actuar como punto de contacto para proporcionar información sobre el funcionamiento de la red nacional de Comités Éticos de Investigación Clínica.

h) Proporcionar asesoramiento a los Comi-

tés Éticos de Investigación Clínica en cuestiones de procedimiento.

- i) Elaborar la memoria anual de actividades.

Artículo 10. *Funciones de los Comités Éticos de Investigación Clínica.*

Los Comités Éticos de Investigación Clínica desempeñarán las siguientes funciones:

- a) Evaluar los aspectos metodológicos, éticos y legales de los ensayos clínicos que les sean remitidos, de conformidad con lo establecido en la sección 2.a del capítulo IV.
- b) Evaluar las modificaciones relevantes de los ensayos clínicos autorizados.
- c) Realizar un seguimiento del ensayo, desde su inicio hasta la recepción del informe final.

Artículo 11. *Acreditación de los Comités Éticos de Investigación Clínica.*

Los Comités Éticos de Investigación Clínica serán acreditados por la autoridad sanitaria competente en cada comunidad autónoma, quien determinará el ámbito geográfico e institucional de cada comité. Dicha acreditación deberá ser renovada periódicamente por dicha autoridad sanitaria según los procedimientos y plazos que ésta determine. Tanto la acreditación inicial como sus renovaciones deberán ser notificadas a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y al Centro Coordinador de Comités Éticos de Investigación Clínica.

Artículo 12. *Composición de los Comités Éticos de Investigación Clínica.*

1. El Comité Ético de Investigación Clínica deberá estar constituido por al menos nueve miembros, de manera que se asegure la independencia de sus decisiones, así como su competencia y experiencia en relación con los

aspectos metodológicos, éticos y legales de la investigación, la farmacología y la práctica clínica asistencial en medicina hospitalaria y extra hospitalaria.

2. Entre los miembros del citado comité figurarán médicos, uno de los cuales será farmacólogo clínico; un farmacéutico de hospital, y un Diplomado universitario en Enfermería.

Al menos un miembro deberá ser independiente de los centros en los que se lleven a cabo proyectos de investigación que requieran la evaluación ética por parte del comité.

Al menos dos miembros deben ser ajenos a las profesiones sanitarias, uno de los cuales deberá ser Licenciado en Derecho.

3. Se garantizará un sistema de renovación de miembros que permita nuevas incorporaciones de forma regular, a la vez que se mantiene la experiencia del comité.

4. Tal como establece el artículo 4 de la Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento, la pertenencia a un Comité Ético de Investigación Clínica será incompatible con cualquier clase de intereses derivados de la fabricación y venta de medicamentos y productos sanitarios.

Artículo 13. *Requisitos mínimos respecto a los medios e infraestructura de los Comités Éticos de Investigación Clínica.*

Las autoridades sanitarias de las comunidades autónomas correspondientes asegurarán que cada Comité

Ético de Investigación Clínica acreditado cuente al menos con los siguientes medios:

- a) Instalaciones específicas que permitan la realización de su trabajo, en condiciones que garanticen la confidencialidad. Deberán disponer de un espacio apropiado para la secretaría del comité, para la realización de las reuniones y para el manejo y archivo de documentos confidenciales.

b) Equipamiento informático con capacidad suficiente para manejar toda la información generada por el comité y disponibilidad de un sistema rápido de transmisión de información.

c) Personal administrativo y técnico que permita al comité poder ejercer de manera apropiada sus funciones.

Artículo 14. *Normas generales de funcionamiento de los Comités Éticos de Investigación Clínica.*

1. Ni el Comité Ético de Investigación Clínica ni ninguno de sus miembros podrán percibir directa ni indirectamente remuneración alguna por parte del promotor del ensayo.

2. Los Comités Éticos de Investigación Clínica deberán elaborar y seguir para su funcionamiento unos procedimientos normalizados de trabajo que como mínimo se referirán a:

a) La composición y requisitos que deben cumplir sus miembros.

b) La periodicidad de las reuniones, que al menos deberá ser mensual.

c) El procedimiento para convocar a sus miembros.

d) Los aspectos administrativos, incluyendo la documentación que debe presentarse.

e) Los casos en que se pueda realizar una revisión rápida de la documentación correspondiente a un ensayo clínico y el procedimiento que debe seguirse en estos casos.

f) La evaluación inicial de los protocolos y sistema de seguimiento de los ensayos.

g) Los mecanismos de toma de decisiones.

h) La preparación y aprobación de las actas de las reuniones.

i) El archivo y conservación de la documentación del comité y de la relacionada con los ensayos clínicos evaluados.

3. En los casos que exista Comisión de Investigación o Comité de Ética Asistencial, debe-

rá formar parte del comité un miembro de cada una de ellas.

4. Cuando el Comité Ético de Investigación Clínica no reúna los conocimientos y experiencia necesarios para evaluar un determinado ensayo clínico recabará el asesoramiento de alguna persona experta no perteneciente al comité, que respetará el principio de confidencialidad. De esta manera:

a) Cuando el comité evalúe protocolos de investigación clínica con procedimientos quirúrgicos, técnicas diagnósticas o productos sanitarios, contará con el asesoramiento de al menos una persona experta en el procedimiento o tecnología que se vaya a evaluar.

b) Cuando el comité evalúe ensayos clínicos que se refieran a menores o a sujetos incapacitados, contará con el asesoramiento de al menos una persona con experiencia en el tratamiento de la población que se incluya en el ensayo.

5. El investigador principal o los colaboradores de un ensayo clínico no podrán participar en la evaluación, ni en el dictamen de su propio protocolo, aun cuando sean miembros del comité.

6. Cada reunión del comité quedará recogida en el acta correspondiente, en la que se detallarán como mínimo los miembros asistentes, que para cada estudio evaluado se han ponderado los aspectos contemplados en este real decreto y la decisión adoptada sobre cada ensayo.

CAPÍTULO IV

De la intervención sobre los ensayos clínicos con medicamentos

SECCIÓN 1.ª

Disposiciones comunes

Artículo 15. *Requisitos para la realización de ensayos clínicos.*

Para la realización de ensayos clínicos con

medicamentos se precisará del previo dictamen favorable del Comité Ético de Investigación Clínica correspondiente, de la conformidad de la dirección de cada uno de los centros donde el ensayo vaya a realizarse y de la autorización de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

El dictamen y la autorización citados en el párrafo anterior podrán solicitarse de forma simultánea o no, según las preferencias del promotor.

SECCIÓN 2.^a

Del dictamen de los comités éticos de investigación clínica

Artículo 16. *Iniciación del procedimiento.*

1. El promotor deberá solicitar por escrito el dictamen del Comité Ético de Investigación Clínica, de acuerdo con las instrucciones para la realización de ensayos clínicos en España o, en su caso, las directrices de la Comisión Europea, que publicará el Ministerio de Sanidad y Consumo.

2. La solicitud deberá acompañarse de la siguiente documentación:

- a) El protocolo.
- b) El manual del investigador.
- c) Los documentos referentes al consentimiento informado, incluyendo la hoja de información para el sujeto de ensayo.
- d) Los documentos sobre la idoneidad del investigador y sus colaboradores.
- e) Los documentos sobre la idoneidad de las instalaciones.
- f) Las cantidades y el modo en que los investigadores y sujetos puedan ser, en su caso, remunerados o indemnizados por su participación en el ensayo clínico, así como los elementos pertinentes de todo contrato previsto entre el promotor y el centro.
- g) Una copia de la póliza del seguro o del

justificante de la garantía financiera del ensayo clínico o un certificado de ésta, cuando proceda.

h) En los casos previstos en el artículo 8.3 de ausencia de seguro o de seguro con cobertura parcial, deberá acompañarse documento firmado de asunción de responsabilidad en caso de daños producidos como consecuencia del ensayo.

i) Los procedimientos y material utilizado para el reclutamiento de los sujetos del ensayo.

j) El compromiso de los investigadores que está previsto que participen en el ensayo.

Artículo 17. *Criterios de evaluación para la emisión del dictamen.*

1. El Comité Ético de Investigación Clínica correspondiente evaluará el protocolo, el manual del investigador y el resto de la documentación que acompañe a la solicitud y emitirá su dictamen tomando en consideración, en particular, las siguientes cuestiones:

- a) La pertinencia del ensayo clínico, teniendo en cuenta el conocimiento disponible.
- b) La pertinencia de su diseño para obtener conclusiones fundamentadas con el número adecuado de sujetos en relación con el objetivo del estudio.
- c) Los criterios de selección y retirada de los sujetos del ensayo, así como la selección equitativa de la muestra.
- d) La justificación de los riesgos e inconvenientes previsibles en relación con los beneficios esperables para los sujetos del ensayo, para otros pacientes y para la comunidad, teniendo en cuenta el principio de protección de los sujetos del ensayo desarrollado en el artículo 3.
- e) La justificación del grupo control (ya sea placebo o un tratamiento activo).

f) Las previsiones para el seguimiento del ensayo.

g) La idoneidad del investigador y de sus colaboradores.

h) La idoneidad de las instalaciones.

i) La idoneidad de la información escrita para los sujetos del ensayo y el procedimiento de obtención del consentimiento informado, y la justificación de la investigación en personas incapaces de dar su consentimiento informado.

j) El seguro o la garantía financiera previstos para el ensayo.

k) Las cantidades y, en su caso, previsiones de remuneración o compensación para los investigadores y sujetos del ensayo y los aspectos relevantes de cualquier acuerdo entre el promotor y el centro, que han de constar en el contrato previsto en el artículo 30.

l) El plan previsto para el reclutamiento de los sujetos.

2. Las cuestiones indicadas en los párrafos g), h) y k) del apartado anterior deberán ser evaluadas para cada uno de los centros implicados en el ensayo clínico.

Artículo 18. *Procedimiento para la emisión del dictamen en ensayos unicéntricos.*

1. En el caso de los ensayos clínicos unicéntricos, la solicitud se presentará ante el Comité Ético de Investigación Clínica correspondiente. Éste, en el plazo de 10 días naturales, verificará que la solicitud reúne los requisitos previstos en el artículo 16 y, sin perjuicio de su subsanación cuando proceda, comunicará al promotor la admisión a trámite de la solicitud con indicación del calendario de evaluación o, en su caso, su inadmisión a trámite.

2. El Comité Ético de Investigación Clínica dispondrá de un plazo máximo de 60 días naturales, a contar desde la notificación de la

admisión a trámite de la solicitud, para comunicar su dictamen motivado al promotor y a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

3. Durante el periodo establecido en el apartado anterior, el comité podrá solicitar una sola vez información complementaria al promotor; en tal caso se suspenderá el cómputo del plazo de evaluación hasta que se reciba la información solicitada.

4. En el caso de ensayos clínicos que se refieran a medicamentos de terapia génica, de terapia celular somática o que contengan organismos modificados genéticamente, el plazo establecido en el apartado 2 será de 90 días naturales. Dicho plazo podrá prorrogarse por otros 90 días cuando se recabe dictamen de un comité de expertos.

5. En el caso de ensayos clínicos que se refieran a terapia celular xenogénica, no existirá ninguna limitación de plazo para la emisión del dictamen motivado.

Artículo 19. *Dictamen único en ensayos clínicos multicéntricos.*

1. En los ensayos clínicos en los que participen dos o más centros ubicados en España, se emitirá un único dictamen con independencia del número de Comités Éticos de Investigación Clínica implicados.

El dictamen único se adoptará de conformidad con el procedimiento previsto en los apartados siguientes.

2. El promotor presentará la solicitud de evaluación del ensayo ante el Comité Ético de Investigación Clínica que actuará como comité de referencia y que se responsabilizará de la emisión del dictamen único y al resto de los Comités Éticos de Investigación Clínica implicados.

3. El Comité Ético de Investigación Clínica

de referencia, en el plazo máximo de 10 días naturales, verificará que la solicitud reúne los requisitos previstos en el artículo 16 y, sin perjuicio de su subsanación cuando proceda, comunicará al promotor y a los Comité Ético de Investigación Clínica implicados en el ensayo la admisión a trámite de la solicitud con indicación del calendario de evaluación o, en su caso, su inadmisión a trámite.

4. El Comité Ético de Investigación Clínica de referencia dispondrá de un plazo máximo de 60 días naturales, a contar desde la notificación de la admisión a trámite al promotor para comunicar su dictamen motivado al promotor, a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y a los demás comités implicados en el ensayo.

Cada comité implicado remitirá con tiempo suficiente al comité de referencia un informe sobre los aspectos locales del ensayo, así como sobre cualquier otro aspecto del ensayo que considere relevante.

5. Durante el periodo establecido en el apartado anterior, el Comité Ético de Investigación Clínica de referencia podrá solicitar una sola vez información complementaria al promotor; en tal caso se suspenderá el cómputo del plazo de evaluación hasta que se reciba la información solicitada. Dicha información se presentará también a los demás comités implicados.

6. Los informes de los demás comités implicados deberán ser tenidos en cuenta por el Comité Ético de Investigación Clínica de referencia para la emisión del dictamen único, que habrá de ser motivado, especialmente, en caso de discrepar de la opinión de otro comité sobre cualquier aspecto del ensayo, pero sólo vincularán al comité de referencia respecto a los aspectos locales.

7. En el caso de ensayos clínicos que se refieran a medicamentos de terapia génica, de

terapia celular somática o que contengan organismos modificados genéticamente, el plazo establecido en el apartado 4 será de 90 días naturales. Dicho plazo podrá prorrogarse por otros 90 días cuando se recabe dictamen de un comité de expertos.

8. En el caso de ensayos clínicos que se refieran a terapia celular xenogénica, no existirá ninguna limitación de plazo para la emisión del dictamen motivado.

SECCIÓN 3.^a

De la autorización de la agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Artículo 20. Iniciación del procedimiento.

1. La autorización del ensayo clínico deberá solicitarse mediante escrito del promotor dirigido al Director

de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, de acuerdo con las instrucciones para la realización de ensayos clínicos en España o, en su caso, las directrices de la Comisión Europea, que publicará el Ministerio de Sanidad y Consumo.

2. La solicitud deberá acompañarse de la siguiente documentación:

- a) Protocolo del ensayo.
- b) Manual del investigador.
- c) Hoja de información para los sujetos del ensayo.
- d) Expediente del medicamento en investigación, cuando proceda.

e) Acreditación del pago de la tasa prevista en el artículo 1 17.1, grupo V, epígrafe 5.2, de la Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del medicamento.

3. Además, será necesaria la calificación como producto en fase de investigación clínica para aquellos medicamentos en investigación que se definan en las instrucciones para la rea-

lización de ensayos clínicos en España o, en su caso, las directrices de la Comisión Europea, que publicará el Ministerio de Sanidad y Consumo. Para la calificación del medicamento como producto en fase de investigación clínica, a los efectos previstos en el artículo 24, se deberá aportar la siguiente documentación:

- a) Formulario de solicitud.
- b) Expediente del medicamento en investigación.
- c) Acreditación del pago de la tasa prevista en el artículo 1 17.1, grupo V, epígrafe 5. 1, de la Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento.

Artículo 21. *Validación de la solicitud.*

1. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, en el plazo de 10 días naturales, verificará que la solicitud reúne los requisitos previstos en el artículo anterior, y notificará al solicitante la admisión a trámite de la solicitud con indicación del procedimiento aplicable, así como del plazo para la notificación de la resolución.

2. En el caso de que la solicitud no reúna los requisitos establecidos en el apartado anterior, se requerirá al solicitante para que subsane las deficiencias en el plazo máximo de 10 días, con indicación de que, si así no lo hiciera, se archivará la solicitud previa resolución que se dictará en los términos establecidos en el artículo 42 de la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, de Régimen Jurídico para las Administraciones Públicas y del Procedimiento Administrativo Común.

3. En el plazo de 10 días naturales, a contar desde la presentación de la documentación requerida, se notificará al solicitante la admisión a trámite de su solicitud en los términos previstos en el apartado 1 de este artículo o, en su caso, su inadmisión a trámite.

Artículo 22. *Procedimiento ordinario.*

1. La autorización se entenderá otorgada si en el plazo de 60 días naturales, a contar desde la notificación de la admisión a trámite de la solicitud, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios no comunica objeciones motivadas al solicitante siempre y cuando se haya notificado de forma previa a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios el dictamen favorable del Comité Ético de Investigación Clínica y la conformidad de la dirección de los centros participantes en el ensayo.

2. En el caso de que se comuniquen objeciones motivadas, el solicitante dispondrá del plazo de 15 días naturales para modificar su solicitud de acuerdo con las objeciones planteadas o, en caso de discrepancia con dichas objeciones, efectuar las alegaciones y presentar los documentos que estime pertinentes en apoyo de su solicitud.

Transcurrido el plazo establecido en el párrafo anterior sin que el solicitante haya modificado la solicitud o presentado alegaciones, se le entenderá desistido de su solicitud.

3. A la vista de la modificación propuesta por el solicitante o, en su caso, de sus alegaciones, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios emitirá resolución expresa, autorizando o denegando el ensayo, que deberá ser notificada al solicitante en el plazo de 15 días a contar desde la entrada en su registro general del escrito de modificación o alegaciones.

4. La autorización del ensayo clínico se entenderá sin perjuicio de la aplicación, cuando proceda, de la legislación vigente sobre la utilización confinada de organismos modificados genéticamente, y la liberación intencional en el medio ambiente de organismos modificados genéticamente.

Artículo 23. Procedimientos especiales.

1. Sin perjuicio de lo previsto en el artículo anterior, no podrá iniciarse un ensayo clínico sin la previa autorización por escrito de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios en los siguientes casos:

a) Ensayos clínicos en los que la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios haya comunicado objeciones al promotor dentro del plazo establecido en el apartado 1 del artículo anterior.

b) Ensayos clínicos con medicamentos que requieren la calificación de producto en fase de investigación clínica.

c) Ensayos clínicos con medicamentos de terapia génica, terapia celular somática (incluidos los de terapia celular xenogénica), así como todos los medicamentos que contengan organismos modificados genéticamente.

2. En los casos previstos en el apartado anterior, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios emitirá resolución expresa que autorice o deniegue el ensayo clínico, de conformidad con el procedimiento y los plazos previstos en el artículo 22, con las particularidades que se establecen en los apartados 3 y 4 siguientes.

Una vez transcurrido el plazo correspondiente sin que se notifique al interesado la resolución, se podrá entender desestimada la solicitud.

3. En los ensayos clínicos con medicamentos de terapia génica, terapia celular somática (excluidos los de terapia celular xenogénica), así como todos los medicamentos que contengan organismos modificados genéticamente, el plazo máximo para autorizar expresamente el ensayo clínico será de 90 días naturales. Dicho plazo se ampliará en 90 días naturales cuando resulte preceptivo recabar algún informe de acuerdo con la normativa vigente.

4. En los ensayos clínicos con medicamentos de terapia celular xenogénica, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios no tendrá límite temporal para la comunicación de objeciones ni para la autorización o denegación del ensayo.

Artículo 24. Productos en fase de investigación clínica.

1. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, cuando autorice un ensayo clínico con un medicamento en investigación, hará constar en la autorización del ensayo la calificación de dicho medi-

camiento como producto en fase de investigación clínica, en los casos que proceda.

2. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios mantendrá un registro actualizado de los medicamentos en investigación calificados como productos en fase de investigación clínica, en el que se enumerarán las indicaciones concretas que pueden ser objeto de investigación clínica, así como las limitaciones, plazos, condiciones y garantías que, en su caso, se establezcan.

3. Para la autorización de posteriores ensayos clínicos con un medicamento en investigación previamente calificado como producto en fase de investigación clínica deberá actualizarse, cuando resulte necesario, la documentación citada en el artículo 20.3 conforme a las instrucciones para la realización de ensayos clínicos en España o, en su caso, las directrices de la Comisión Europea, que publicará el Ministerio de Sanidad y Consumo.

Las solicitudes que se acojan a lo dispuesto en el párrafo anterior harán referencia a dichas circunstancias.

Artículo 25. Modificación de las condiciones de autorización de ensayos clínicos.

1. Cualquier modificación en las condiciones autorizadas para un ensayo clínico que se considere relevante no podrá llevarse a efecto sin el previo dictamen favorable del Comité Ético de Investigación Clínica correspondiente y la autorización de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Sin perjuicio de lo anterior, si la modificación se refiere exclusivamente a documentos específicos que deben ser evaluados por el Comité Ético de Investigación Clínica, únicamente se requerirá el dictamen favorable de dicho comité para su aplicación. Por el contrario, si la modificación se refiere a la documentación que deba ser evaluada únicamente por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, solamente se requerirá la autorización de ésta.

Si se dieran circunstancias que pudieran poner en peligro la seguridad de los sujetos, el promotor y el investigador adoptarán las medidas urgentes oportunas para proteger a los sujetos de cualquier riesgo inmediato. El promotor informará lo antes posible tanto a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios como a los Comités Éticos de Investigación Clínica implicados en el ensayo de dichas circunstancias y de las medidas adoptadas.

2. Se consideran modificaciones relevantes aquellas que se detallen en las instrucciones para la realización de ensayos clínicos en España o, en su caso, las directrices de la Comisión Europea, que publicará el Ministerio de Sanidad y Consumo.

3. La solicitud deberá presentarse por escrito, fechada y firmada por el promotor e investigador, ante la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y ante los Comités Éticos de Investigación Clínica correspondientes. La solicitud se adecuará a lo establecido en las instrucciones para la realización

de ensayos clínicos en España o, en su caso, las directrices de la Comisión Europea, que publicará el Ministerio de Sanidad y Consumo.

4. El dictamen previo se adoptará conforme al procedimiento establecido en los artículos 18 y 19. No obstante:

a) El Comité Ético de Investigación Clínica correspondiente dispondrá de un plazo máximo de 35 días naturales, a contar desde la notificación de la admisión a trámite de la solicitud, para comunicar su dictamen motivado al promotor, al Centro Coordinador de Comités Éticos de Investigación Clínica, a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y, en el caso de ensayos multicéntricos, a los Comités Éticos de Investigación Clínica implicados.

b) En los ensayos multicéntricos, el informe de los Comités Éticos de Investigación Clínica implicados distintos del comité de referencia sólo resultará preceptivo cuando la modificación suponga la incorporación de nuevos centros o investigadores principales al ensayo, y sólo será vinculante en los aspectos locales del ensayo. Sólo será necesario el informe del comité ético correspondiente al centro o investigador que se incorpore.

5. La autorización de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios se adoptará conforme al procedimiento establecido en los artículos 21, 22 y 23. No obstante, la autorización se entenderá otorgada si en el plazo de 35 días naturales, a contar desde la notificación de la admisión a trámite de la solicitud, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios no comunica objeciones motivadas al solicitante.

6. En caso de modificaciones en ensayos clínicos con medicamentos de terapia génica, de terapia celular somática (incluidos los de terapia celular xenogénica), así como todos

los medicamentos que contengan organismos modificados genéticamente, los plazos para su autorización podrán ser ampliados, notificando al promotor el nuevo plazo.

Artículo 26. *Suspensión y revocación de la autorización del ensayo clínico.*

1. La autorización del ensayo clínico se suspenderá o revocará, de oficio o a petición justificada del promotor, mediante resolución de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios en los siguientes supuestos:

- a) Si se viola la ley.
- b) Si se alteran las condiciones de su autorización.
- c) Si no se cumplen los principios éticos recogidos en el artículo 60 de la Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento.
- d) Para proteger a los sujetos del ensayo.
- e) En defensa de la salud pública.

2. La resolución por la que se suspenda o revoque la autorización del ensayo se adoptará previa instrucción del oportuno procedimiento, con audiencia al interesado que deberá pronunciarse en el plazo de siete días a contar desde la notificación del inicio del procedimiento.

Una vez adoptada la resolución citada en el párrafo anterior, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios notificará la decisión adoptada, con expresa indicación de los motivos, a los Comités Éticos de Investigación Clínica participantes, a la Comisión Europea, a la Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos, a las autoridades sanitarias de las comunidades autónomas y a las autoridades sanitarias de los demás Estados miembros.

3. Las autoridades sanitarias de las comunidades autónomas, por propia iniciativa o a propuesta del Comité Ético de Investigación Clínica correspondiente, podrán resolver la sus-

pensión cautelar del ensayo clínico en los casos previstos en el apartado 1, y lo notificarán de inmediato a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, la cual, conforme a lo establecido en el apartado 2, resolverá la suspensión o revocación de la autorización del ensayo o, en su caso, el levantamiento de la medida cautelar.

Artículo 27. *Informe final del ensayo clínico.*

1. Una vez finalizada la realización del ensayo clínico, en el plazo de 90 días, el promotor notificará a

la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y a los comités éticos implicados el final del ensayo.

2. En caso de terminación anticipada, en el plazo de 15 días el promotor remitirá a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y a los Comités Éticos de Investigación Clínica implicados un informe que incluya los datos obtenidos hasta el momento de su conclusión anticipada, así como los motivos de ésta, y en su caso las medidas adoptadas en relación con los sujetos participantes en el ensayo.

3. En el plazo de un año desde el final del ensayo, el promotor remitirá a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y a los Comités Éticos de Investigación Clínica implicados un resumen del informe final sobre los resultados del ensayo.

4. Cuando la duración del ensayo sea superior a un año, será necesario además que el promotor remita un informe anual sobre la marcha del ensayo.

5. En todos los casos se seguirán las instrucciones para la realización de ensayos clínicos en España o, en su caso, las directrices de la Comisión Europea, que publicará el Ministerio de Sanidad y Consumo.

CAPÍTULO V

Del uso compasivo

Artículo 28. *Uso compasivo de medicamentos.*

1. Se entiende por uso compasivo de medicamentos la utilización en pacientes aislados y al margen de un ensayo clínico de medicamentos en investigación, incluidas especialidades farmacéuticas para indicaciones o condiciones de uso distintas de las autorizadas, cuando el médico bajo su exclusiva responsabilidad considere indispensable su utilización.

2. Para utilizar un medicamento bajo las condiciones de uso compasivo se requerirá el consentimiento informado del paciente o de su representante legal, un informe clínico en el que el médico justifique la necesidad de dicho tratamiento, la conformidad del director del centro donde se vaya a aplicar el tratamiento y la autorización de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

3. El médico responsable comunicará a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios los resultados del tratamiento, así como las sospechas de reacciones adversas que puedan ser debidas a éste.

Artículo 29. *Continuación del tratamiento tras la finalización del ensayo.*

Una vez finalizado el ensayo, toda continuación en la administración del medicamento en investigación, en tanto no se autorice el medicamento para esas condiciones de uso, se registrará por las normas establecidas para el uso compasivo en el artículo anterior.

CAPÍTULO VI

Aspectos económicos

Artículo 30. *Aspectos económicos del ensayo clínico.*

1. Todos los aspectos económicos relacionados con el ensayo clínico quedarán reflejados en un contrato entre el promotor y cada uno de los centros donde se vaya a realizar el ensayo. Esta documentación se pondrá a disposición del Comité Ético de Investigación Clínica correspondiente.

2. Las Administraciones sanitarias competentes para cada servicio de salud establecerán los requisitos comunes y condiciones de financiación, así como el modelo de contrato de conformidad con los principios generales de coordinación que acuerde el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud.

3. En el contrato constará el presupuesto inicial del ensayo, que especificará los costes indirectos que aplicará el centro, así como los costes directos extraordinarios, considerando como tales aquellos gastos ajenos a los que hubiera habido si el sujeto no hubiera participado en el ensayo, como análisis y exploraciones complementarias añadidas, cambios en la duración de la atención a los enfermos, reembolso por gastos a los pacientes, compra de aparatos y compensación para los sujetos del ensayo e investigadores. También constarán los términos y plazos de los pagos, así como cualquier otra responsabilidad subsidiaria que contraigan las partes.

CAPÍTULO VII

Medicamentos en investigación

Artículo 31. *Fabricación.*

1. La fabricación de medicamentos no autorizados en España para su utilización en el ámbito de un ensayo clínico únicamente podrá realizarse previa autorización de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Esta autorización estará vigente durante

el tiempo de realización del ensayo clínico en el que se utilicen.

2. El fabricante de un medicamento en investigación ha de estar autorizado para el ejercicio de su actividad de acuerdo con lo establecido en el Real Decreto 1564/1992, de 18 de diciembre, por el que se desarrolla y regula el régimen de autorización de los laboratorios farmacéuticos e importadores de medicamentos y la garantía de calidad de su fabricación industrial.

3. En el caso de que alguna de las fases de la fabricación, como el acondicionamiento final, se realicen en un servicio de farmacia hospitalario, dicho servicio quedará excluido de la autorización contemplada en el apartado 2.

4. En todas las fases de la fabricación de un medicamento en investigación se han de seguir las normas de correcta fabricación de medicamentos en la Unión Europea, incluido su anexo 13, publicadas por el Ministerio de Sanidad y Consumo.

Artículo 32. Importación.

1. La importación de medicamentos en investigación, para su utilización en el ámbito de un ensayo clínico, únicamente podrá realizarse previa autorización de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

2. El laboratorio farmacéutico importador garantizará que el medicamento ha sido elaborado por un fabricante debidamente autorizado en el país de origen y que cumple normas de correcta fabricación, al menos equivalentes a las establecidas por la Unión Europea, sin perjuicio de la responsabilidad del promotor establecida en el artículo 35.

3. La solicitud de fabricación o importación de medicamentos en investigación podrá solicitarse en unidad de acto con la solicitud de realización del ensayo clínico al que estén destinados.

La fabricación o importación de medicamentos hemoderivados, estupefacientes o psicótrópos se regirán por su normativa específica en la materia.

Artículo 33. Etiquetado.

El etiquetado de los medicamentos en investigación deberá figurar al menos en lengua española oficial del Estado y adecuarse a lo establecido en el anexo 13 de las de normas de correcta fabricación de medicamentos en la Unión Europea.

CAPÍTULO VIII

Normas de buena práctica clínica

Artículo 34. Normas de buena práctica clínica.

Todos los ensayos clínicos con medicamentos que se realicen en España deberán llevarse a cabo de acuerdo con las normas de buena práctica clínica publicadas por el Ministerio de Sanidad y Consumo, siempre que no se opongan a lo dispuesto en este real decreto.

Artículo 35. Promotor.

1. El promotor o su representante legal habrá de estar establecido en uno de los Estados miembros de la Unión Europea.

2. Corresponde al promotor firmar las solicitudes de dictamen y autorización dirigidas al Comité Ético de Investigación Clínica y a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

3. Son responsabilidades del promotor:

a) Establecer y mantener un sistema de garantías y control de calidad, con procedimientos normalizados de trabajo escritos, de forma que los ensayos sean realizados y los datos generados, documentados y comunicados de acuerdo

con el protocolo, las normas de buena práctica clínica y lo dispuesto en este real decreto.

b) Firmar, junto con el investigador que corresponda, el protocolo y cualquiera de sus modificaciones.

c) Seleccionar al investigador más adecuado según su cualificación y medios disponibles, y asegurarse de que éste llevará a cabo el estudio tal como está especificado en el protocolo.

d) Proporcionar la información básica y clínica disponible del producto en investigación y actualizarla a lo largo del ensayo.

e) Solicitar el dictamen del Comité Ético de Investigación Clínica y la autorización de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, así como suministrarles la información y recabar las autorizaciones que procedan, sin perjuicio de la comunicación a las comunidades autónomas, en caso de modificación o violación del protocolo o interrupción del ensayo, y las razones para ello.

f) Suministrar de forma gratuita los medicamentos en investigación, garantizar que se han cumplido las normas de correcta fabricación y que las muestras están adecuadamente envasadas y etiquetadas. También es responsable de la conservación de muestras y sus protocolos de fabricación y control, del registro de las muestras entregadas y de asegurarse que en el centro donde se realiza el ensayo existirá un procedimiento correcto de manejo, conservación y uso de dichas muestras.

Excepcionalmente, se podrán acordar con el centro otras vías de suministro.

g) Designar el monitor que vigilará la marcha del ensayo.

h) Comunicar a las autoridades sanitarias, a los investigadores y a los Comités Éticos de Investigación Clínica involucrados en el ensayo las sospechas de reacciones adversas graves

e inesperadas de conformidad con lo establecido en los artículos 43 a 46.

i) Proporcionar al investigador y al Comité Ético de Investigación Clínica, de forma inmediata, cualquier información de importancia a la que tenga acceso durante el ensayo.

j) Proporcionar compensación económica a los sujetos en caso de lesión o muerte relacionadas con el ensayo. Proporcionar al investigador cobertura legal y económica en estos casos excepto cuando la lesión sea consecuencia de negligencia o mala práctica del investigador.

k) Acordar con el investigador las obligaciones en cuanto al tratamiento de datos, elaboración de informes y publicación de resultados. En cualquier caso, el promotor es responsable de elaborar los informes finales o parciales del ensayo y comunicarlos a quien corresponda.

l) El promotor dispondrá de un punto de contacto, donde los sujetos del ensayo puedan obtener mayor información sobre éste, que podrá delegar en el investigador.

Artículo 36. Monitor.

Son responsabilidades del monitor:

a) Trabajar de acuerdo con los procedimientos normalizados de trabajo del promotor, visitar al investigador antes, durante y después del ensayo para comprobar el cumplimiento del protocolo, garantizar que los datos son registrados de forma correcta y completa, así como asegurarse de que se ha obtenido el consentimiento informado de todos los sujetos antes de su inclusión en el ensayo.

b) Cerciorarse de que los investigadores y el centro donde se realizará la investigación son adecuados para este propósito durante el periodo de realización del ensayo.

c) Asegurarse de que tanto el investigador principal como sus colaboradores han sido informados adecuadamente y garantizar en todo

momento una comunicación rápida entre investigador y promotor.

d) Verificar que el investigador cumple el protocolo y todas sus modificaciones aprobadas.

e) Comprobar que el almacenamiento, distribución, devolución y documentación de los medicamentos en investigación es seguro y adecuado.

f) Remitir al promotor informes de las visitas de monitorización y de todos los contactos relevantes con el investigador.

Artículo 37. Investigador.

1. El investigador dirige y se responsabiliza de la realización práctica del ensayo clínico en un centro, y firma junto con el promotor la solicitud, corresponsabilizándose con él.

2. Solamente podrá actuar como investigador un médico o persona que ejerza una profesión reconocida en España para llevar a cabo las investigaciones en razón de su formación científica y de su experiencia en la atención sanitaria requerida.

3. Son responsabilidades del investigador:

a) Estar de acuerdo y firmar junto con el promotor el protocolo del ensayo.

b) Conocer a fondo las propiedades de los medicamentos en investigación.

c) Garantizar que el consentimiento informado se recoge de conformidad a lo establecido en este real decreto.

d) Recoger, registrar y notificar los datos de forma correcta y garantizar su veracidad.

e) Notificar inmediatamente los acontecimientos adversos graves o inesperados al promotor.

f) Garantizar que todas las personas implicadas respetarán la confidencialidad de cualquier información acerca de los sujetos del ensayo, así como la protección de sus datos de carácter personal.

g) Informar regularmente al Comité Ético de Investigación Clínica de la marcha del ensayo.

h) Corresponsabiliza rse con el promotor de la elaboración del informe final del ensayo, dando su acuerdo con su firma.

Artículo 38. Publicaciones.

1. El promotor está obligado a publicar los resultados, tanto positivos como negativos, de los ensayos clínicos autorizados en revistas científicas y con mención al Comité Ético de Investigación Clínica que aprobó el estudio.

2. Cuando se hagan públicos estudios y trabajos de investigación sobre medicamentos, dirigidos a la comunidad científica, se harán constar los fondos obtenidos por el autor por o para su realización y la fuente de financiación.

3. Se mantendrá en todo momento el anonimato de los sujetos participantes en el ensayo.

4. Los resultados o conclusiones de los ensayos clínicos se comunicarán preferentemente en publicaciones científicas antes de ser divulgados al público no sanitario. No se darán a conocer de modo prematuro o sensacionalista tratamientos de eficacia todavía no determinada, ni se exagerará ésta.

5. La publicidad de medicamentos en investigación queda terminantemente prohibida, tal como se establece en la Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento, el Real Decreto 1416/1994, de 25 de junio, por el que se regula la publicidad de los medicamentos, el Real Decreto 1907/1996, de 2 de agosto, sobre publicidad y promoción comercial de productos, actividades o servicios con pretendida finalidad sanitaria, y la Ley 34/1988, de 11 de noviembre, General de Publicidad.

Artículo 39. Archivo de la documentación del ensayo clínico.

Los documentos que constituyen el archivo

maestro de un ensayo clínico deberán conservarse durante el tiempo y conforme a las especificaciones establecidas en las Instrucciones para la realización de ensayos clínicos en España o, en su caso, las directrices de la Comisión Europea que publicará el Ministerio de sanidad y Consumo.

CAPÍTULO IX

Verificación del cumplimiento de las normas de buena práctica clínica

Artículo 40. *Inspecciones.*

1. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y las autoridades sanitarias competentes de las comunidades autónomas, en el ámbito de sus respectivas competencias, verificarán la aplicación de este real decreto, de las normas de buena práctica clínica y de las normas de correcta fabricación en los ensayos clínicos que se realicen en España, a través de las correspondientes inspecciones.

2. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios informará a la Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos de las inspecciones efectuadas y de sus resultados.

Asimismo, será responsable de la introducción de los datos relativos a inspecciones en la base de datos europea de ensayos clínicos EUDRACT, de acuerdo con lo especificado en las instrucciones para la realización de ensayos clínicos en España o, en su caso, las directrices de la Comisión Europea, que publicará el Ministerio de Sanidad y Consumo.

3. Las inspecciones serán llevadas a cabo por inspectores debidamente cualificados y designados para tal efecto en los lugares relacionados con la realización de los ensayos clínicos y, entre otros, en el centro o centros

en los que se lleve a cabo el ensayo, el lugar de fabricación del medicamento en investigación, cualquier laboratorio de análisis utilizado en el ensayo clínico y/o en las instalaciones del promotor.

4. Tras la inspección se elaborará un informe que se pondrá a disposición de los inspeccionados. También se podrá poner a disposición del Comité Ético de Investigación Clínica implicado, de las autoridades competentes en España y demás Estados miembros de la Unión Europea y de la Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos,

5. Corresponde a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios recabar la colaboración de las autoridades competentes de otros Estados miembros de la Unión Europea y terceros Estados para la inspección del centro del ensayo, instalaciones del promotor o instalaciones del fabricante del medicamento en investigación establecido fuera del territorio nacional.

CAPÍTULO X

Comunicaciones

Artículo 41. *Bases de datos.*

1. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios se responsabilizará de la inclusión en la base de datos europea de ensayos clínicos EUDRACT de los datos relativos a los ensayos clínicos que se lleven a cabo en el territorio nacional, de acuerdo con lo establecido en las instrucciones para la realización de ensayos clínicos en España o, en su caso, las directrices de la Comisión Europea, que publicará el Ministerio de Sanidad y Consumo.

2. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios se responsabilizará de mantener actualizada su base de datos de los ensayos clínicos autorizados que se lleven a

cabo en el territorio nacional. Las autoridades competentes de las comunidades autónomas tendrán acceso a los datos relativos a los ensayos que se realicen en su ámbito territorial.

3. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios pondrá a disposición de los ciudadanos a través de su página web información referente al título del ensayo, promotor, centros implicados, patología y población en estudio de los ensayos clínicos autorizados.

Se considerará que no existe oposición, por parte del promotor del ensayo, a la publicación de los datos antes indicados de los ensayos promovidos por él, siempre que no se haga indicación expresa en su contra en la solicitud de autorización del ensayo clínico dirigida a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

CAPÍTULO XI

De la vigilancia de la seguridad de los medicamentos en investigación

Artículo 42. *Obligaciones de los investigadores en el registro y comunicación de acontecimientos adversos.*

1. El investigador comunicará inmediatamente al promotor todos los acontecimientos adversos graves, sal-

vo cuando se trate de los señalados en el protocolo o en el manual del investigador como acontecimientos que no requieran comunicación inmediata. La comunicación inicial irá seguida de comunicaciones escritas pormenorizadas. En las comunicaciones iniciales y en las de seguimiento se identificará a los sujetos del ensayo mediante un número de código específico para cada uno de ellos.

2. Los acontecimientos adversos y/o los resultados de laboratorio anómalos calificados

en el protocolo como determinantes para las evaluaciones de seguridad se comunicarán al promotor con arreglo a los requisitos de comunicación y dentro de los periodos especificados en el protocolo.

3. En caso de que se haya comunicado un fallecimiento de un sujeto participante en un ensayo clínico, el investigador proporcionará al promotor y a los Comités Éticos de Investigación Clínica implicados toda la información complementaria que le soliciten.

Artículo 43. *Obligaciones del promotor en el registro, evaluación y comunicación de acontecimientos adversos.*

1. El promotor mantendrá unos registros detallados de todos los acontecimientos adversos que le sean comunicados por los investigadores. Estos registros se presentarán a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios cuando ésta así lo solicite.

2. El promotor tiene la obligación de evaluar de forma continua la seguridad de los medicamentos en investigación utilizando toda la información a su alcance. Asimismo, debe comunicar sin tardanza a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, a los órganos competentes de las comunidades autónomas donde se realice el ensayo clínico y a los Comités Éticos de Investigación Clínica implicados cualquier información importante que afecte a la seguridad del medicamento en investigación. Dicha comunicación se realizará según los criterios que se especifican en los artículos siguientes y de acuerdo con los procedimientos establecidos en las instrucciones para la realización de ensayos clínicos en España o, en su caso, directrices de la Comisión Europea, que publicará el Ministerio de Sanidad y Consumo.

3. La comunicación de información de segu-

ridad del promotor a los investigadores seguirá lo especificado en las normas de buena práctica clínica.

Artículo 44. *Notificación expeditiva de casos individuales de sospecha de reacción adversa a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.*

1. El promotor notificará a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios todas las sospechas de reacciones adversas graves y a la vez inesperadas asociadas a los medicamentos en investigación, tanto si ocurren en España como en otros Estados, y tanto si han ocurrido en el ensayo clínico autorizado como en otros ensayos clínicos o en un contexto de uso diferente, siempre que dichos medicamentos no se encuentren comercializados en España. Para los productos comercializados, incluyendo el medicamento utilizado como control o los medicamentos utilizados como concomitantes, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios emitirá unas directrices específicas que tendrán en cuenta los requerimientos de farmacovigilancia al objeto de evitar posibles duplicaciones en la notificación.

2. El plazo máximo de notificación será de 15 días naturales a partir del momento en que el promotor haya tenido conocimiento de la sospecha de reacción adversa. Cuando la sospecha de reacción adversa grave e inesperada haya ocasionado la muerte del sujeto, o puesto en peligro su vida, el promotor informará a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios en el plazo máximo de siete días naturales a partir del momento en que el promotor tenga conocimiento del caso. Dicha información deberá ser completada, en lo posible, en los ocho días siguientes.

3. Cuando las sospechas de reacciones adversas graves e inesperadas ocurran en un en-

sayo clínico doble ciego, se deberá desvelar el código de tratamiento de ese paciente concreto a efectos de notificación. Siempre que sea posible, se mantendrá el carácter ciego para el investigador, y para las personas encargadas del análisis e interpretación de los resultados, así como de la elaboración de las conclusiones del estudio. En aquellos casos en que se considere que este sistema de notificación pueda interferir con la validez del estudio, podrá acordarse con la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios un sistema de notificación específico.

4. Las sospechas de reacciones adversas atribuibles a placebo no estarán sujetas a este sistema de notificación individualizada.

5. Las notificaciones se realizarán preferiblemente utilizando el formato electrónico estándar europeo. Cuando esto no sea posible, debido a un motivo justificado, se utilizará el formulario de notificación en papel para las notificaciones de sospechas de reacción adversa que ocurran en España. Para las notificaciones de sospechas de reacción adversa que ocurran fuera de España, podrá utilizarse un formulario estándar internacional. Las notificaciones que ocurran en España, con independencia del formato utilizado, tendrán que ser comunicadas en la lengua española oficial del Estado.

6. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios mantendrá una red de proceso de datos para registrar todas las sospechas de reacciones adversas graves inesperadas de un medicamento en investigación de las cuales tenga conocimiento. Dicha red permitirá, además de la recepción de comunicaciones electrónicas, el acceso en tiempo real de las comunidades autónomas y la comunicación electrónica a la Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos de las sospechas de reacciones adversas

graves inesperadas que hayan ocurrido en España.

Artículo 45. *Notificación expeditiva de casos individuales de sospecha de reacción adversa a los órganos competentes de las comunidades autónomas.*

1. El promotor notificará a los órganos competentes de las comunidades autónomas en cuyo territorio se esté realizando el ensayo, de forma individual y en el plazo máximo de 15 días, todas las sospechas de reacciones adversas que sean a la vez graves e inesperadas asociadas al medicamento en investigación y que hayan ocurrido en pacientes seleccionados en sus respectivos ámbitos territoriales. Este plazo máximo será de siete días cuando se trate de sospechas de reacciones adversas que produzcan la muerte o amenacen la vida. Para los medicamentos comercializados, incluyendo el utilizado como control o los utilizados como concomitantes, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios emitirá unas directrices específicas que tendrán en cuenta los requerimientos de farmacovigilancia al objeto de evitar posibles duplicaciones en la notificación.

2. El promotor notificará cualquier otra información sobre reacciones adversas graves e inesperadas asociadas al medicamento en investigación cuando así lo dispongan las normativas específicas de las comunidades autónomas y, en cualquier caso, si la información supone un cambio importante en el perfil de seguridad del producto investigado.

3. Cuando el promotor realice la comunicación en formato electrónico no será precisa la notificación a las comunidades autónomas, dado que dicha información les será accesible en tiempo real a través de la red de proceso de datos.

Artículo 46. *Notificación expeditiva de casos individuales de sospecha de reacción adversa a los Comités Éticos de Investigación Clínica.*

1. El promotor notificará a los comités éticos implicados, de forma individual y en el plazo máximo de 15 días, todas las sospechas de reacciones adversas que sean a la vez graves e inesperadas asociadas al medicamento en investigación y que hayan ocurrido en pacientes seleccionados en sus respectivos ámbitos. El plazo máximo será de siete días cuando se trate de sospechas de reacciones adversas que produzcan la muerte o amenacen la vida.

2. El promotor notificará cualquier otra información sobre reacciones adversas graves e inesperadas asociadas al medicamento de investigación cuando así lo dispongan los comités éticos implicados en el momento del dictamen favorable del estudio y, en cualquier caso, si la información supone un cambio importante en el perfil de seguridad del producto investigado. Los comités éticos implicados podrán establecer que esta información adicional le sea suministrada periódicamente de forma resumida. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, en consonancia con las disposiciones europeas, publicará las correspondientes directrices para orientar a los promotores.

Artículo 47. *Informes periódicos de seguridad.*

1. Adicionalmente a la notificación expeditiva, los promotores de ensayos clínicos prepararán un informe periódico en el que se evalúe la seguridad del medicamento en investigación teniendo en cuenta toda la información disponible.

2. El informe periódico de seguridad se presentará a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, a los órganos competentes de las comunidades autónomas correspon-

dientes y a los Comités Éticos de Investigación Clínica implicados, anualmente hasta el final del ensayo y siempre que lo soliciten las autoridades sanitarias o los comités éticos implicados.

3. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios determinará el formato del informe periódico de seguridad teniendo en cuenta la normativa europea al respecto. El informe periódico de seguridad no sustituirá a la solicitud de modificaciones a los documentos del ensayo, que seguirá su procedimiento específico.

4. Sin perjuicio de la periodicidad señalada para los informes de seguridad, el promotor preparará un informe de evaluación ad hoc siempre que exista un problema de seguridad relevante. Dicho informe se presentará sin tardanza a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, a los órganos competentes de las comunidades autónomas y a los Comités Éticos de Investigación Clínica concernidos.

5. El informe periódico de seguridad podrá ser una parte del informe anual y final correspondientes o bien ser preparado de forma independiente.

CAPÍTULO XII

Infracciones

Artículo 48. *Infracciones administrativas en materia de ensayos clínicos.*

Constituirán infracciones administrativas las previstas en el artículo 108 de la Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento, y serán sancionadas de acuerdo con el artículo 109 de la misma ley.

DISPOSICIÓN ADICIONAL ÚNICA

Ensayos clínicos con productos sanitario

Los ensayos clínicos con productos sanitarios se registrarán por los principios recogidos en

este real decreto en lo que les resulte de aplicación.

DISPOSICIÓN TRANSITORIA PRIMERA

Régimen transitorio

Los procedimientos iniciados con anterioridad a la entrada en vigor de este real decreto se registrarán por lo establecido en el Real Decreto 561/1993, de 16 de abril, por el que se establecen los requisitos para la realización de ensayos clínicos con medicamentos.

DISPOSICIÓN TRANSITORIA SEGUNDA

Aplicación de este real decreto al ámbito de los servicios sanitarios de las Fuerzas Armadas

En tanto no se desarrollen las previsiones contenidas en la disposición adicional segunda de la Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento, en la aplicación de este real decreto al ámbito de los servicios sanitarios de las Fuerzas Armadas se observarán las siguientes normas:

a) Corresponderá al Ministerio de Sanidad y Consumo la acreditación de los Comités Éticos de Investigación Clínica.

b) El Ministerio de Defensa, a través de la Inspección General de Sanidad de la Defensa, ejercerá las competencias en materia de inspección, recepción de comunicaciones y notificaciones y las demás que este real decreto atribuye a las comunidades autónomas.

DISPOSICIÓN DEROGATORIA ÚNICA

Derogación normativa

Queda derogado el Real Decreto 561/1993, de 16 de abril, por el que se establecen los requisitos para la realización de ensayos clínicos con medicamentos, sin perjuicio de lo dispuesto en la disposición transitoria primera, así como cualquier otra disposición de igual o

inferior rango que se oponga a lo dispuesto en este real decreto.

DISPOSICIÓN FINAL PRIMERA

Título habilitante

Este real decreto tiene carácter de legislación sobre productos farmacéuticos a los efectos previstos en el artículo 149.1.16.a de la Constitución Española, y se adopta en desarrollo del título III de la Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento.

DISPOSICIÓN FINAL SEGUNDA

Facultad de desarrollo

Se faculta al Ministro de Sanidad y Consumo para dictar las disposiciones necesarias para el desarrollo de este real decreto, conforme al avance de los conocimientos científicos y

técnicos y de acuerdo con las orientaciones de la Unión Europea.

Asimismo, se faculta al Ministro de Sanidad y Consumo para la adopción de las normas de buena práctica clínica y las instrucciones para la realización de ensayos clínicos en España, de acuerdo con las directrices que adopte la Comisión Europea.

DISPOSICIÓN FINAL TERCERA

Entrada en vigor

El presente real decreto entrará en vigor el día 1 de mayo de 2004.

Dado en Madrid, a 6 de febrero de 2004.

JUAN CARLOS R.

La Ministra de Sanidad y Consumo,
ANA MARÍA PASTOR JULIÁN

Orden SCO/256/2007, de 5 de febrero, por la que se establecen los principios y las directrices detalladas de buena práctica clínica y los requisitos para autorizar la fabricación o importación de medicamentos en investigación de uso humano

(BOE núm. 38, de 13-02-2007)

Los ensayos clínicos con medicamentos de uso humano están regulados en el título III de la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios, que recoge en su articulado parte muy importante de los principios garantistas que ya contaban con previsiones normativas precedentes. En particular, el vigente Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, que incorporó al ordenamiento jurídico español la Directiva 2001/20/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 4 de abril de 2001, relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas de los Estados miembros sobre la aplicación de buenas prácticas clínicas en la realización de ensayos clínicos de medicamentos de uso humano. Esta directiva estableció la obligación de adoptar los principios y directrices de buena práctica clínica y de las normas de correcta fabricación de medicamentos en investigación, así como las directrices detalladas para la autorización de la fabricación o importación de medicamentos en investigación.

Posteriormente, el Real Decreto 2183/2004, de 12 de noviembre, por el que se modifica el

Real Decreto 1564/1992, de 18 de diciembre, por el que se desarrolla y regula el régimen de autorización de los laboratorios farmacéuticos e importadores de medicamentos y la garantía de calidad en su fabricación industrial, transpuso la Directiva 2003/94/CE de la Comisión, de 8 de octubre de 2003, por la que se establecen los principios y directrices de las prácticas correctas de fabricación de los medicamentos de uso humano y de los medicamentos en investigación de uso humano.

Más recientemente, la Directiva 2005/28/CE de la Comisión, de 8 de abril de 2005, por la que se establecen los principios y las directrices detalladas de las buenas prácticas clínicas respecto a los medicamentos en investigación de uso humano, así como los requisitos para autorizar la fabricación o importación de dichos productos, incluye asimismo las directrices detalladas sobre la documentación relativa a los ensayos clínicos, el archivo, la cualificación de los inspectores y los procedimientos de inspección.

Mediante esta disposición se incorpora al ordenamiento jurídico interno la Directiva 2005/28/CE de la Comisión, de 8 de abril de 2005.

En la aplicación de los requisitos y las directrices contempladas en esta orden se deberán tener en cuenta las directrices comunitarias publicadas por la Comisión Europea en los distintos volúmenes de las normas sobre medicamentos de la Unión Europea.

En la tramitación de esta orden han sido oídos los sectores afectados.

Esta orden se dicta al amparo de lo establecido en la disposición final segunda del Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos.

En su virtud, con la aprobación previa del Ministro de Administraciones Públicas y de acuerdo con el Consejo de Estado, dispongo:

Artículo 1. *Objeto.*

Esta orden regula los principios y las directrices de buena práctica clínica en los ensayos clínicos con medicamentos en investigación de uso humano, los requisitos para autorizar la fabricación o importación de estos medicamentos, las directrices detalladas sobre la documentación relativa a dichos ensayos, así como su archivo, y la cualificación de los inspectores y los procedimientos de inspección.

Artículo 2. *Principios y directrices de buena práctica clínica.*

En la realización de ensayos clínicos con medicamentos en investigación de uso humano se deberá observar lo siguiente:

a) Los derechos, la seguridad y el bienestar de los sujetos del ensayo prevalecerán por encima de los intereses de la ciencia y de la sociedad.

b) Cada persona que participe en la realización de un ensayo estará capacitada por su titulación, formación y experiencia para ejecutar sus tareas.

c) Los ensayos clínicos, en todos sus aspectos, deberán tener una sólida base científica y deberán regirse por principios éticos.

d) Deberán adoptarse los procedimientos necesarios que aseguren la calidad de cada uno de los aspectos del ensayo clínico.

e) La información disponible sobre un medicamento en investigación, tanto clínica como no clínica, deberá ser adecuada para avalar el ensayo clínico propuesto.

f) 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.

g) El protocolo deberá establecer los criterios de inclusión, exclusión y retirada de los sujetos que participen en un ensayo, el plan de monitorización y el plan de publicación.

h) El investigador y el promotor tendrán en cuenta todas las instrucciones para la realización de ensayos clínicos en España o, en su caso, las directrices de la Comisión Europea relativas al inicio, realización y finalización del ensayo clínico publicadas por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

i) Toda la información sobre el ensayo clínico deberá registrarse, tratarse y conservarse de forma que pueda ser comunicada, evaluada y verificada de manera precisa, protegiendo al mismo tiempo el carácter confidencial de los registros de los sujetos del ensayo.

j) Los Comités Éticos de Investigación Clínica adoptarán los procedimientos normalizados de trabajo necesarios para la realización de sus funciones, de acuerdo con lo establecido en el Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos.

Los Comités conservarán todos los documentos esenciales, relacionados con cada ensayo clínico evaluado, durante al menos tres años tras la finalización del mismo, o durante un periodo más largo si así lo establece la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios o la autoridad competente de la comunidad autónoma correspondiente. Esta documentación debe archivar preferentemente agrupada por protocolos, en un lugar que permita garantizar la confidencialidad de la información durante el tiempo de archivo requerido. En caso de cese de la actividad del Comité, la institución en la que esté constituido el Comité debe mantener el archivo de la documentación durante el plazo establecido. Para cada ensayo clínico debe incluir, como mínimo, lo siguiente:

1.º El protocolo, las modificaciones y toda la documentación presentada por el promotor o su representante legal.

2.º Los dictámenes o informes emitidos por el Comité (Comité Ético de Investigación Clínica de Referencia si el ensayo clínico es multicéntrico), especificando la versión de los documentos revisados.

3.º Copia de la correspondencia con el investigador y/o el promotor o su representante.

4.º La documentación relativa a las actividades de seguimiento del ensayo clínico.

5.º El informe anual sobre la marcha del ensayo clínico.

6.º Copia de cualquier correspondencia con la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y/o con las autoridades competentes de la comunidad autónoma donde este localizado el comité.

7.º Copia de las notificaciones y correspondencia relevantes con los Comités implicados y/o el Comité de referencia, de un ensayo multicéntrico.

8.º Las sospechas de reacciones adversas recibidas y los informes de seguridad presentados por el promotor.

9.º Notificación de la finalización del ensayo clínico, ya sea prematura o programada.

10.º Resumen del informe final del ensayo clínico presentado por el promotor.

11.º Cualquier otra documentación relevante.

Los Comités deben mantener archivada la documentación relacionada con su funcionamiento y actividad. En caso de cese de la misma, esta documentación debe conservarse en la institución durante al menos tres años, transcurridos desde la finalización del último estudio evaluado. Debe incluir como mínimo, lo siguiente:

1.º Resoluciones de acreditación y de posteriores modificaciones.

2.º Currículum vitae de los miembros actuales o que hayan pertenecido al Comité.

3.º Convocatoria y actas de las reuniones del Comité.

4.º Procedimientos normalizados de trabajo del Comité, versión actual y archivo histórico.

k) La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios establecerá los procedimientos que garanticen la transmisión de información entre la Agencia y los Comités Éticos de Investigación Clínica.

l) El promotor de un ensayo clínico podrá delegar la totalidad o una parte de sus funciones en un particular, empresa, institución u organismo, que deberá poner en marcha un sistema de garantía y control de calidad. Las obligaciones del promotor establecidas en las normas de buena práctica clínica que se hayan delegado serán de aplicación al particular, empresa, institución u organismo contratado. No obstante, en estos casos, el promotor seguirá siendo el responsable de garantizar que la realización del ensayo clínico y los datos finales

generados en dicho estudio se ajustan a lo dispuesto en el Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, y en esta orden. Cualquier transferencia de funciones del promotor en relación con un ensayo clínico debe quedar específicamente documentada.

m) El investigador y el promotor podrán ser la misma persona física.

n) La información del manual del investigador y sus actualizaciones se presentarán de forma concisa, sencilla, objetiva, equilibrada y no promocional, comprensible para los posibles investigadores y que les permita realizar una evaluación no sesgada de los riesgos y beneficios y de la pertinencia del ensayo clínico propuesto. Este documento servirá como referencia para la evaluación del carácter esperado, o no, de las reacciones adversas graves que pudieran ocurrir durante la realización del ensayo.

ñ) En caso de medicamentos autorizados en algún Estado miembro de la Unión Europea, cuando el medicamento se utilice en las condiciones de uso autorizadas, el manual del investigador podrá reemplazarse por la ficha técnica autorizada.

o) El manual del investigador debe validarse y actualizarse de manera regular por el promotor, al menos una vez al año.

Artículo 3. *Requisitos de la solicitud para la autorización de fabricación o importación.*

1. Será necesaria la autorización previa otorgada por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios para la fabricación total o parcial, incluyendo las diversas operaciones de división, acondicionamiento o presentación, de medicamentos en investigación, incluso en los casos en que los medicamentos fabricados estén destinados a la exportación. La autorización será necesaria también para las importaciones procedentes de terceros países.

2. No se exigirá la citada autorización para el acondicionamiento final, en caso de que se realice en un Servicio de Farmacia autorizado, siempre que los medicamentos en investigación estén destinados a ser utilizados únicamente en un centro sanitario dependiente de dicho servicio.

Cuando en el contexto de un ensayo clínico específico cuyo promotor sea un investigador o un grupo de investigadores, un Servicio de Farmacia autorizado desee realizar una operación de fabricación distinta de las contempladas anteriormente, deberá solicitar una autorización previa a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y únicamente se podrá utilizar el medicamento en el ensayo clínico concreto. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios acordará con las comunidades autónomas los procedimientos de verificación de las normas de correcta fabricación en estos casos.

3. El solicitante deberá disponer de manera permanente y continua de una persona cualificada o de un director técnico, conforme a lo establecido en el Real Decreto 1564/1992, de 18 de diciembre, por el que se desarrolla y regula el régimen de autorización de los laboratorios farmacéuticos e importadores de medicamentos y la garantía en su fabricación industrial.

4. La solicitud para la autorización de fabricación o importación deberá incorporar los datos y documentos siguientes:

a) Los tipos de medicamentos y formas farmacéuticas que se pretenden fabricar o importar.

b) Las operaciones de fabricación o importación de que se trate.

c) El proceso de fabricación, cuando proceda, como en el caso de inactivación de agentes virales o no convencionales.

d) La identificación del lugar en el que se fabricarán los productos, que deberá contar, para la fabricación o importación de los medicamentos y formas farmacéuticas, de los locales, el equipo técnico y los medios de control adecuados y suficientes que se ajusten a los requisitos que establece el Real Decreto 1564/1992, de 18 de diciembre, en lo que respecta a la fabricación, el control y el almacenamiento de los productos.

5. Los tipos de medicamentos referidos en el apartado 4.a) de este artículo incluyen medicamentos hemoderivados, inmunológicos, de terapia celular, de terapia génica, biotecnológicos, de origen humano o animal, plantas medicinales, homeopáticos, radiofármacos y de origen químico.

6. La autorización establecida en el apartado 1 de este artículo se notificará en el plazo de 90 días desde la presentación de una solicitud válida, por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, una vez comprobada la exactitud de los datos facilitados por el solicitante. En caso de que la Agencia precise datos complementarios, el plazo para resolver quedará en suspenso hasta que se faciliten los mismos.

La citada autorización podrá estar condicionada al cumplimiento de determinadas obligaciones impuestas en el momento de la concesión de la autorización o en una fecha posterior, con el fin de garantizar el cumplimiento de los requisitos establecidos en la misma.

La autorización únicamente será válida para las instalaciones, los tipos de medicamentos y las formas farmacéuticas solicitadas.

Artículo 4. *Obligaciones del titular de la autorización de fabricación o importación.*

1. El titular de la autorización deberá cumplir, como mínimo, los requisitos siguientes:

a) Disponer de los medios personales, materiales y técnicos necesarios, que respondan a las exigencias legales para la fabricación y control establecidos en el Real Decreto 1564/1992, de 18 de diciembre.

b) Disponer de los medicamentos en investigación o autorizados, conforme a lo dispuesto en el Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero.

c) Permitir en todo momento el acceso a sus instalaciones a los inspectores.

d) Permitir que la persona cualificada o el director técnico pueda cumplir las funciones establecidas en función de su cargo.

e) Respetar los principios y directrices de las normas de correcta fabricación de medicamentos previstos en la normativa europea.

2. Para modificar los requisitos establecidos en los apartados 3 y 4 del artículo 3, el titular de una autorización de fabricación deberá solicitarlo a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. En el caso de que la modificación se refiera a los tipos y formas farmacéuticas autorizadas o afecte al director técnico, la duración del procedimiento relativo a esta solicitud no será superior a 30 días. En casos excepcionales, este plazo podrá ser prorrogado hasta 90 días.

3. El incumplimiento de los requisitos establecidos será causa de suspensión o revocación de la autorización de fabricación de forma parcial o total.

4. Sólo podrán importar medicamentos en investigación los importadores que estén en posesión de la autorización de importación prevista en el artículo 3, otorgada por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Artículo 5. *Adquisición de medicamentos para ensayos clínicos.*

1. Medicamentos comercializados en Espa-

ña y en el resto de la Unión Europea: Cuando los medicamentos

que se vayan a utilizar en un ensayo clínico estén comercializados en España o en otro Estado miembro de la Unión Europea, el promotor de un ensayo clínico podrá obtenerlos bien a través de un distribuidor autorizado, tal como un almacén mayorista, o directamente del titular de la autorización de comercialización, previa presentación de la autorización de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios para ese ensayo clínico.

2. Medicamentos procedentes de un tercer país: Podrá importar medicamentos en investigación un importador autorizado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, previa solicitud de la importación del medicamento en investigación de un ensayo clínico a la Agencia.

Para obtener la autorización de importación de medicamentos procedentes de un tercer país sin un acuerdo de mutuo reconocimiento vigente, es necesario que aporte un certificado del director técnico o persona cualificada en el que se acredite que cada lote importado se ha fabricado en unas condiciones equivalentes a las normas de correcta fabricación de la Unión Europea o, si no se puede emitir ese certificado, un certificado de liberación de estos lotes firmado también por el director técnico, en el que se acredite que se han llevado a cabo, en la Unión Europea, los análisis, pruebas o controles necesarios para evaluar su calidad conforme a la información presentada para la autorización del ensayo.

Artículo 6. *Archivo maestro del ensayo y métodos de archivo.*

1. La documentación relativa al ensayo clínico constituye el archivo maestro del mismo y constará de los documentos esenciales que

permitan la evaluación de la realización de un ensayo clínico y de la calidad de los datos obtenidos. Estos documentos deberán demostrar el cumplimiento por parte del investigador y el promotor de los principios y directrices de buena práctica clínica y de todos los requisitos aplicables y, en particular, del anexo II sobre normas y protocolos analíticos, farmacotoxicológicos y clínicos relativos a la realización de pruebas de medicamentos del Real Decreto 767/1993, de 21 de mayo, por el que se regula la evaluación, autorización, registro y condiciones de dispensación de especialidades farmacéuticas y otros medicamentos de uso humano fabricados industrialmente.

2. El archivo maestro del ensayo proporcionará la base para las auditorías que pueda realizar el auditor independiente del promotor y las inspecciones de las autoridades competentes.

3. El contenido de los documentos esenciales deberá ajustarse al carácter específico de cada fase del ensayo clínico. Se deberán tener en cuenta las orientaciones suplementarias sobre el contenido de dichos documentos publicados por la Comisión Europea.

4. El promotor y el investigador conservarán los documentos esenciales de cada ensayo clínico durante al menos cinco años tras la finalización del ensayo, o durante un período más largo si así lo disponen otros requisitos aplicables, como en el caso de que el estudio se presente como base para el registro de un medicamento en que se deberá cumplir el anexo II del Real Decreto 767/1993, de 21 de mayo, o un acuerdo entre el promotor, el investigador y el centro.

5. Los documentos esenciales deberán archivar de forma que se puedan poner fácilmente a disposición de las autoridades competentes, en caso de que los soliciten.

6. La historia clínica del sujeto del ensayo

deberá ser custodiada con arreglo a lo dispuesto en la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica, y conforme al período máximo permitido por el hospital, la institución o la consulta privada.

7. Todos los cambios en la titularidad de los datos y documentos deberán documentarse. El nuevo titular asumirá las responsabilidades de las tareas de archivo y conservación de los datos.

8. El promotor nombrará a la persona de su organización responsable de los archivos y el acceso a los mismos deberá limitarse a las personas designadas.

9. Los soportes utilizados para conservar los documentos esenciales deberán garantizar que los documentos permanecen completos y legibles durante el período previsto de conservación y que estén a disposición de las autoridades competentes en caso de que los soliciten. Cualquier modificación de los registros habrá de ser trazable, permitiendo conocer el dato inicial y el corregido, así como la fecha y la firma del autor.

Artículo 7. Titulación, formación y experiencia de los inspectores de buena práctica clínica.

1. Los inspectores deberán tener la debida cualificación y formación universitaria en medicina, farmacia, farmacología, toxicología u otras disciplinas pertinentes.

2. Las administraciones sanitarias garantizarán la formación de los inspectores, asegurándose de que:

a) Reciban la formación adecuada, se evalúen periódicamente sus necesidades de formación y se adopten medidas adecuadas para mantener y mejorar su cualificación.

b) Tengan información referente a:

1.º Los principios y procedimientos referentes al desarrollo de medicamentos y de la investigación clínica.

2.º La legislación europea y nacional aplicable a ensayos clínicos.

3.º Las directrices aplicables a la realización de ensayos clínicos y a la concesión de autorizaciones de comercialización.

4.º Los procedimientos y sistemas de registro de datos clínicos, así como sobre la organización y regulación del sistema de asistencia sanitaria de su competencia y, cuando proceda, de terceros países.

3. Las administraciones sanitarias garantizarán que los inspectores tienen experiencia previa suficiente para llevar a cabo una inspección.

4. Las administraciones sanitarias competentes deberán designar los inspectores. A tal efecto mantendrán un registro actualizado que incluya la titulación, formación y experiencia del inspector en temas de inspección de buena práctica clínica.

Artículo 8. Normas comunes para la inspección de buena práctica clínica.

1. Para armonizar la realización de inspecciones por parte de las distintas administraciones sanitarias competentes, los inspectores deberán seguir para su actuación procedimientos normalizados de trabajo, que se aprobarán en el seno del órgano competente de coordinación técnica de inspecciones de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios creado a tal efecto, se actualizarán periódicamente de acuerdo con el avance científico y técnico y se harán públicos.

2. Las inspecciones se realizarán de conformidad con los documentos sobre inspecciones elaborados por la Agencia Europea de Medicamentos, para apoyar el reconocimiento

mutuo de las conclusiones de las inspecciones dentro de la Unión Europea. Estos documentos serán utilizados a nivel nacional como orientadores de los procedimientos normalizados de trabajo de inspección, aprobados por el órgano competente de coordinación técnica

de inspecciones de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios creado a tal efecto.

3. Se facilitará a cada inspector un documento con dichos procedimientos normalizados de trabajo, así como sus responsabilidades y funciones.

4. Los inspectores de buena práctica clínica deberán firmar un documento de confidencialidad antes de iniciar las actividades como inspector.

5. La actividad de inspección de buena práctica clínica tendrá carácter confidencial. Deberán cumplir los requisitos en cuanto a la protección de los datos personales, establecidos en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal.

6. Los inspectores contarán con los medios adecuados de identificación facilitados por la administración sanitaria correspondiente.

7. El inspector firmará una declaración de intereses, para comunicar cualquier vínculo económico o de otro tipo con las partes que serán objeto de inspección. Esta declaración se tendrá en cuenta a la hora de designar a los inspectores para una inspección determinada.

8. Sin perjuicio de las incompatibilidades establecidas para los inspectores en el ejercicio de sus actividades, asimismo serán incompatibles con cualquier tipo de intereses económicos directos derivados de la investigación clínica, así como de la fabricación, elaboración, distribución y comercialización de los medicamentos.

9. Se podrán nombrar equipos de inspecto-

res y expertos con cualificaciones y experiencia adecuadas para cumplir de forma conjunta la cualificación necesaria para realizar la inspección.

Artículo 9. Inspecciones de buena práctica clínica.

1. Las inspecciones de buena práctica clínica podrán realizarse antes, durante o después de la realización de los ensayos clínicos y podrán iniciarse como parte de la verificación de las solicitudes de autorización de comercialización, como seguimiento de éstas o como consecuencia de una denuncia.

2. Se podrán hacer inspecciones, entre otras, al centro de investigación, al lugar de fabricación del medicamento en investigación, a cualquier laboratorio de análisis utilizado en el ensayo clínico, a las instalaciones del promotor y/o de las organizaciones o empresas de investigación implicadas, por contrato en la realización del ensayo y al Comité Ético de Investigación Clínica.

3. Los objetivos principales de las inspecciones de buena práctica clínica serán:

a) Verificar que se han protegido los derechos, el bienestar y la seguridad de los sujetos que participan en los ensayos clínicos.

b) Garantizar la validez de los datos procedentes de ensayos clínicos que se presentan como base para la autorización de comercialización de los medicamentos o como seguimiento de ésta.

c) Garantizar la calidad de los ensayos clínicos que se realicen en centros sanitarios públicos y privados.

4. Realizada la inspección de buena práctica clínica, se elaborará un informe de inspección que deberá enviarse al inspeccionado y poner a disposición del promotor salvaguardando los aspectos confidenciales.

5. El informe de la inspección, previa solici-

tud motivada, se podrá poner a disposición de:

- a) El Comité Ético de Investigación Clínica.
- b) La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y las autoridades sanitarias de las comunidades autónomas.
- c) Las autoridades sanitarias de la Unión Europea.
- d) La Agencia Europea de Medicamentos.

6. En caso de que las desviaciones encontradas durante la inspección fueran calificadas de muy graves, de acuerdo con el artículo 101 de la Ley 29/2006, de 26 de julio de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios, se enviará el informe al Comité Ético de Investigación Clínica, así como a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios o a la comunidad autónoma correspondiente según quien haya realizado la inspección.

Artículo 10. *Competencias en materia de inspección de buena práctica clínica.*

1. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios llevará a cabo actuaciones de inspección en los siguientes casos:

a) Para verificar los resultados de los ensayos clínicos presentados en las solicitudes de autorización de medicamentos mediante los procedimientos de reconocimiento mutuo, descentralizado y nacional.

b) Para verificar los resultados de los ensayos clínicos presentados en las solicitudes de autorización de un medicamento mediante el procedimiento centralizado y coordinadas por la Agencia Europea de Medicamentos, dentro del ámbito de aplicación del Reglamento (CE) n.º 726/2004 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 31 de marzo de 2004, por el que se establecen procedimientos comunitarios para la autorización y el control de los medicamentos de uso humano y veterinario y por el que se crea la Agencia Europea de Medicamentos.

c) Cuando se trate de inspecciones a realizar en el territorio de las comunidades autónomas que no hubieran recibido los correspondientes trasposos de la competencia de ejecución de la legislación de productos farmacéuticos.

d) Cuando se trate de ensayos clínicos que carezcan de la debida autorización por parte de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

2. Podrán realizar inspecciones de buena práctica clínica, en todo el territorio español, los inspectores españoles acreditados, previa conformidad por la autoridad competente de la inspección del centro a inspeccionar. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y las comunidades autónomas con competencia en materia de inspección de buena práctica clínica podrán solicitar la colaboración y/o participación de inspectores no adscritos a su ámbito de competencia cuando lo estimen necesario. Si alguna comunidad autónoma considera necesaria la realización de una inspección de buena práctica clínica fuera del ámbito territorial de su competencia, lo solicitará a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, que dará traslado de la solicitud a la comunidad autónoma competente de la inspección. Corresponde a la administración sanitaria de ésta última, autorizar la inspección y determinar si se lleva a cabo por inspectores propios o de la comunidad que la solicitó.

3. Podrán acceder a los centros donde se realizan los ensayos clínicos y tener acceso a los datos para cooperar en inspecciones en España, previa solicitud y de conformidad con la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, los inspectores de la autoridad competente en materia de inspección de los Estados miembros de la Unión Europea. La Agencia informará de la inspección a la comu-

nidad autónoma donde se encuentre el centro a inspeccionar. La inspección se llevará a cabo por el organismo competente.

4. La relación con las autoridades competentes de los Estados miembros de la Unión Europea en materia de inspección de buena práctica clínica, se llevará a cabo a

través de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

5. Las autoridades competentes de terceros países que vayan a realizar inspecciones de buena práctica clínica en España, deberán notificarlo a la Subdirección General de Inspección y Control de Medicamentos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios con tiempo suficiente para que pueda acudir a la citada inspección, si fuera pertinente. El promotor será responsable de informar a la autoridad competente del tercer país de esta obligación de notificación.

6. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios elaborará los procedimientos pertinentes para las siguientes actividades:

a) Solicitar inspecciones o ayuda de otros Estados miembros de la Unión Europea y cooperar en las inspecciones realizadas en centros de otro país de la Unión Europea.

b) Realizar inspecciones en terceros países.

Artículo 11. *Recursos y bases de datos de las inspecciones de buena práctica clínica.*

1. Las administraciones sanitarias competentes en materia de inspección de buena práctica clínica proporcionarán recursos personales y materiales suficientes para garantizar la comprobación efectiva del cumplimiento de las normas de buena práctica clínica.

2. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios creará una base de datos

con las inspecciones nacionales y, en su caso, internacionales, incluyendo la situación de cumplimiento de buena práctica clínica, así como de su seguimiento. Para ello, las administraciones sanitarias competentes en materia de inspección remitirán a la Agencia los siguientes datos de todas las inspecciones de buena práctica clínica que se realicen en su territorio: código EudraCT del ensayo inspeccionado, datos del centro donde se realiza la inspección (nombre y dirección completa), tipo de centro inspeccionado, fecha de inspección y situación de cumplimiento de buena práctica clínica.

DISPOSICIÓN ADICIONAL PRIMERA

Normas de buena práctica clínica y directrices de la Unión Europea

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios publicará las normas de buena práctica clínica aplicables en los ensayos clínicos realizados en España.

También se tendrán en cuenta las directrices publicadas por la Comisión Europea.

DISPOSICIÓN ADICIONAL SEGUNDA

Exención de la autorización de fabricación para medicamentos de terapia celular

En el caso de medicamentos de terapias avanzadas procesados en entidades de naturaleza pública integradas en el Sistema Nacional de Salud, dichas entidades no precisarán autorización de fabricación hasta la publicación de una norma específica.

DISPOSICIÓN FINAL PRIMERA

Título competencial

Esta orden se dicta al amparo del artículo 149.1.16.ª de la Constitución Española, que atribuye al Estado competencia exclusiva en materia de legislación sobre productos farmacéuticos.

DISPOSICIÓN FINAL SEGUNDA
Incorporación de derecho
de la Unión Europea

Mediante esta orden se incorpora al derecho español la Directiva 2005/28/CE de la Comisión, de 8 abril de 2005, por la que se establecen los principios y las directrices detalladas de las buenas prácticas clínicas respecto a los medicamentos en investigación de uso humano, así como los requisitos para au-

torizar la fabricación o importación de dichos productos.

DISPOSICIÓN FINAL TERCERA
Entrada en vigor

La presente orden entrará en vigor el día siguiente al de su publicación en el «Boletín Oficial del Estado».

Madrid, 5 de febrero de 2007.–La Ministra de Sanidad y Consumo, Elena Salgado Méndez.

Ley 14/2007, de 3 de julio, de investigación biomédica

(BOE núm. 159, de 4-07-2007)

JUAN CARLOS I REY DE ESPAÑA

A todos los que la presente vieren y entendieren. Sabed: Que las Cortes Generales han aprobado y Yo vengo en sancionar la siguiente ley.

PREÁMBULO

I

La investigación biomédica y en ciencias de la salud es un instrumento clave para mejorar la calidad y la expectativa de vida de los ciudadanos y para aumentar su bienestar, que ha cambiado de manera sustancial, tanto metodológica como conceptualmente, en los últimos años. La aparición de nuevas herramientas analíticas ha llevado a grandes descubrimientos que permiten albergar fundadas esperanzas sobre el tratamiento e incluso la curación en un futuro no muy lejano de patologías hasta ahora inabordables.

En pocos años ha cobrado enorme relevancia la obtención, utilización, almacenaje y cesión de las muestras biológicas con fines de diagnóstico y de investigación, son cada vez más frecuentes las investigaciones que implican procedimientos invasivos en seres humanos, y la investigación con gametos, embriones o células embrionarias se ha hecho imprescindible en el ámbito de la terapia celular y la medicina regenerativa. Sin embargo, estos avances científicos y los procedimientos y herramientas utilizados para alcanzarlos, generan importantes

incertidumbres éticas y jurídicas que deben ser convenientemente reguladas, con el equilibrio y la prudencia que exige un tema tan complejo que afecta de manera tan directa a la identidad del ser humano.

Además, estos nuevos avances científicos cuestionan la organización en la que hasta ahora se ha basado la investigación biomédica, que en este nuevo contexto exige enfoque multidisciplinar, aproximación del investigador básico al clínico y coordinación y trabajo en red, como garantías necesarias para la obtención de una investigación de calidad.

España, que ya participa de manera decidida en la generación del conocimiento biomédico, no es ajena al interés por estas investigaciones y al debate que suscitan. En este sentido, las Administraciones públicas están apoyando decisivamente la investigación biomédica y están aportando a tal fin importantes recursos económicos y humanos y las infraestructuras necesarias para impulsarla. Tanto la Administración General del Estado, en ejercicio de la competencia de fomento y coordinación general de la investigación científica y técnica que prevé el artículo 149.1.15.^a de la Constitución, como las administraciones de las comunidades autónomas, que en sus Estatutos han recogido de manera unánime la competencia de fomento de la investigación, están configurando estructuras de investigación biomédica en red abiertas a la participación y colaboración de las entidades privadas, de los distintos organismos de inves-

tigación y las universidades y de los propios centros del Sistema Nacional de Salud, con el objetivo de aprovechar de manera eficiente los recursos disponibles y obtener, a partir de la aportación de los distintos grupos de investigación, unos resultados trasladables a la mejora de la salud de los ciudadanos. De esta forma se cumple en el ámbito de la investigación biomédica con el mandato recogido en el artículo 44.2 de la Constitución Española, que encomienda a los poderes públicos la promoción de la ciencia y la investigación científica y técnica en beneficio del interés general.

Esta Ley se inscribe en este contexto y si, por una parte, responde a los retos que plantea la investigación biomédica y trata de aprovechar sus resultados para la salud y el bienestar colectivos, por otra, impulsa y estimula la acción coordinada de los poderes públicos y de los organismos e instituciones públicos y privados dedicados a la investigación, a los que se dota de mejores instrumentos para cumplir su tarea. Para conseguir estos objetivos, además, la Ley fija normas en ámbitos no regulados hasta la fecha o que lo han sido de forma fragmentaria o ajena a los cambios producidos en los últimos años, tales como los análisis genéticos, la investigación con muestras biológicas humanas, en particular las de naturaleza embrionaria, o los biobancos.

II

Ante este panorama, es necesario disponer del marco normativo adecuado que dé respuesta a los nuevos retos científicos al mismo tiempo que garantice la protección de los derechos de las personas que pudiesen resultar afectadas por la acción investigadora.

En efecto, tanto en el ámbito internacional como en el seno de la sociedad española algunos de los aspectos más sensibles relacio-

nados con la investigación biomédica han sido objeto de debate abierto y extenso, lo que ha permitido deducir principios y criterios, de cada vez más amplia aceptación, a partir de los cuales construir normas y reglas de conducta que logren establecer el necesario equilibrio entre las necesidades de los investigadores y la confianza de la sociedad en la investigación científica. De acuerdo con este espíritu, esta Ley tiene como uno de sus ejes prioritarios asegurar el respeto y la protección de los derechos fundamentales y las libertades públicas del ser humano y de otros bienes jurídicos rela-

cionados con ellos a los que ha dado cabida nuestro ordenamiento jurídico, de forma destacada la Constitución Española y el Convenio del Consejo de Europa para la protección de los derechos humanos y la dignidad del ser humano respecto de las aplicaciones de la biología y la medicina, suscrito en Oviedo el día 4 de abril de 1997, y que entró en vigor en España el 1 de enero de 2000. Consecuentemente, la Ley proclama que la salud, el interés y el bienestar del ser humano que participe en una investigación biomédica prevalecerán por encima del interés de la sociedad o de la ciencia.

En particular, la Ley se construye sobre los principios de la integridad de las personas y la protección de la dignidad e identidad del ser humano en cualquier investigación biomédica que implique intervenciones sobre seres humanos, así como en la realización de análisis genéticos, el tratamiento de datos genéticos de carácter personal y de las muestras biológicas de origen humano que se utilicen en investigación. En este sentido, la Ley establece que la libre autonomía de la persona es el fundamento del que se derivan los derechos específicos a otorgar el consentimiento y a obtener la información previa. Asimismo, se establece el derecho a no ser discriminado, el deber de confidencia-

lidad por parte de cualquier persona que en el ejercicio de sus funciones acceda a información de carácter personal, el principio de gratuidad de las donaciones de material biológico, y fija los estándares de calidad y seguridad, que incluyen la trazabilidad de las células y tejidos humanos y la estricta observancia del principio de precaución en las distintas actividades que regula. En la regulación de todas estas materias se ha tenido en cuenta lo previsto en la Ley 41/2002, de 14 noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica, y la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal, a las que se reconoce su condición supletoria en aquellas cuestiones no reguladas por esta Ley.

Desde el punto de vista de la acción investigadora, la Ley garantiza la libertad de investigación y de producción científica en los términos del artículo 20 de nuestra Constitución. Además, un marco legal tan ambicioso sobre investigaciones avanzadas en el ámbito de la biomedicina no podía dejar de tener presente el contexto humano, científico, estructural y social en el que ha de desenvolverse en la práctica diaria, por lo que la Ley regula los mecanismos de fomento y promoción, planificación, evaluación y coordinación de la investigación biomédica a partir de los principios de calidad, eficacia e igualdad de oportunidades y con el fin de favorecer que los resultados de la investigación se transformen en terapias eficaces para combatir distintas patologías. De manera destacada se facilita la implantación de la investigación en los centros de salud como una práctica cotidiana, se incentiva la colaboración entre los centros de investigación biomédica básica y los hospitales y demás centros del Sistema Nacional de Salud y se estimulan los

vínculos entre el sector público y el privado mediante la investigación en red y la movilidad de los investigadores y los facultativos.

Desde un punto de vista organizativo, la Ley crea diversos órganos colegiados a los que reconoce una función especialmente cualificada a partir de la imparcialidad, independencia, capacidad técnica y competencia profesional que se exige a sus miembros. Por una parte, los Comités de Ética de la Investigación deben garantizar en cada centro en que se investigue la adecuación de los aspectos metodológicos, éticos y jurídicos de las investigaciones que impliquen intervenciones en seres humanos o la utilización de muestras biológicas de origen humano. A la Comisión de Garantías para la Donación y Utilización de Células y Tejidos Humanos le corresponde, por su parte, evaluar e informar preceptivamente y con carácter favorable los proyectos de investigación que requieran la obtención o utilización de tejidos, células troncales embrionarias u otras semejantes de origen humano obtenidas por diversas técnicas de reprogramación celular que ya existan o puedan descubrirse en el futuro, así como desarrollar otras funciones sobre aspectos científicos, éticos y jurídicos. Por último, el Comité de Bioética de España se crea como el órgano competente para la consulta de todos aquellos aspectos con implicaciones éticas y sociales del ámbito de la Medicina y la Biología y está llamado a fijar las directrices y principios generales para la elaboración de códigos de buenas prácticas de investigación científica que desarrollen los Comités de Ética de la Investigación.

III

La Ley prohíbe explícitamente la constitución de preembriones y embriones humanos exclusivamente con fines de experimentación, de acuerdo con la concepción gradualista so-

bre la protección de la vida humana sentada por nuestro Tribunal Constitucional, en sentencias como la 53/1985, la 212/1996 y la 116/1999, pero permite la utilización de cualquier técnica de obtención de células troncales embrionarias humanas con fines terapéuticos o de investigación que no comporte la creación de un preembrión o de un embrión exclusivamente con este fin y en los términos definidos en la Ley.

Respecto a la utilización de embriones supernumerarios de las técnicas de reproducción humana asistida, el punto de partida lo constituye el régimen legal que dispone la Ley 14/2006, de 26 de mayo, sobre técnicas de reproducción humana asistida, que prohíbe expresamente la llamada clonación humana reproductiva.

IV

El conjunto tan amplio y complejo de materias regulado por la Ley se recoge en noventa artículos, quince capítulos, ocho títulos, tres disposiciones adicionales, dos transitorias, una derogatoria y cinco finales.

Las disposiciones generales del título I marcan el eje rector y vertebrador de la Ley. Se define el objeto y ámbito de aplicación de la Ley y se establece un catálogo de principios y garantías para la protección de los derechos de las personas y de los bienes jurídicos implicados en la investigación biomédica.

En relación con el objeto y ámbito de la norma, se matiza que la investigación biomédica a la que se refiere la norma abarca la investigación básica y la clínica con exclusión de los ensayos clínicos con medicamentos y el implante de órganos, tejidos y células, que se registrarán por normativa específica.

Respecto al sistema de garantías, se recoge una relación precisa que pone los límites

del principio de libertad de la investigación en la defensa de la dignidad e identidad del ser humano y en la protección de su salud, y se regulan de manera específica el consentimiento informado y el derecho a la información, la protección de datos personales y el deber de confidencialidad, la no discriminación por motivos genéticos o por renuncia a la práctica de un análisis genético o a la participación en una investigación, la gratuidad en la donación y utilización de muestras biológicas, la garantía de la trazabilidad y la seguridad en el uso de las células, tejidos y cualquier material biológico de origen humano y, por último se establecen los límites que deben respetarse en los análisis genéticos.

Se regulan en este título, además, los criterios de calidad, eficacia e igualdad a los que debe responder la investigación biomédica, y se crean los Comités de Investigación Biomédica como instrumentos fundamentales de evaluación y seguimiento de los proyectos de investigación. Por último, el artículo 3 recoge un amplio catálogo

de definiciones que, apoyadas en conocimientos científicos, técnicos y jurídicos, pretenden delimitar algunos conceptos relevantes de la Ley.

La primera materia específica de la Ley, recogida en el título II, está dedicada a las investigaciones biomédicas que implican procedimientos invasivos en seres humanos, excluyendo los meramente observacionales. Esta regulación completa el marco normativo de nuestro ordenamiento jurídico sobre investigaciones en las que los seres humanos son sujetos participantes directos, que ya cuenta con la regulación específica de los ensayos clínicos con medicamentos y productos sanitarios.

En sus cinco capítulos se regulan, en primer lugar, los principios generales en que es-

tas investigaciones deben desenvolverse, con referencias expresas al consentimiento y a la información precisa que debe proporcionarse a los sujetos participantes de la investigación; se establecen, a continuación, los sistemas de evaluación, autorización y aseguramiento de los daños potenciales, que buscan reducir al máximo los perjuicios que pudieran derivarse de investigaciones que supongan procedimientos invasivos en seres humanos; en tercer lugar, se regulan las especificidades de la investigación durante el embarazo y la lactancia, en el supuesto de menores e incapaces y en el caso de la investigación en personas incapaces de prestar su consentimiento debido a su situación clínica.

El cuarto capítulo de este título regula los sistemas de seguridad y supervisión en el proceso de investigación, con referencias concretas a la evaluación del estado de la salud de los participantes en la investigación, la no interferencia en las intervenciones clínicas de éstos y el sistema de comprobaciones que, bajo la supervisión del Comité de Ética de la Investigación, deben efectuarse durante el curso de la investigación. El último capítulo del título, finalmente, fija la obligación de informar a los participantes en la investigación de los datos relevantes para su salud que puedan obtenerse durante su desarrollo, así como la obligación de dar publicidad de sus resultados.

En el título III, con dos capítulos, se recoge la regulación de la donación y el uso de embriones y fetos humanos, de sus células, tejidos u órganos, con dos objetivos principales. El primero de ellos, revisar y actualizar el régimen legal que rigió con anterioridad a la entrada en vigor de esta Ley, en concreto con la Ley 42/1988, de 28 de diciembre, de donación y utilización de embriones y fetos humanos o de sus células, tejidos u órganos; y, el segundo,

incorporar tal materia al enfoque global de la nueva Ley, con el fin de eliminar dispersiones normativas innecesarias relacionadas con la investigación biomédica. Consecuencia de todo ello es la derogación de la Ley 42/1988, de 28 de diciembre, que constituyó en su momento una novedad legislativa de relieve en nuestro ordenamiento jurídico y fue referencia reconocida en el derecho comparado.

El título está estructurado en dos capítulos. El primero regula las condiciones para la donación de embriones y fetos humanos, entre ellas las prohibiciones de que la interrupción del embarazo puede tener como finalidad la donación y de que los profesionales integrantes del equipo médico que realice la interrupción del embarazo intervengan en la utilización de los embriones o de los fetos abortados, y establece para la validez de la donación que concurra el consentimiento informado del donante y la expulsión en la mujer gestante de los embriones o fetos sin posibilidad de mantener su autonomía vital. El segundo capítulo impone que la investigación con embriones y fetos vivos en el útero sólo podrá realizarse con propósito diagnóstico o terapéutico en su propio interés, y establece los requisitos para la autorización de los proyectos de investigación con embriones, fetos y sus estructuras biológicas.

En el título IV, la regulación de la donación, el uso y la investigación con células y tejidos de origen embrionario humano y de otras células semejantes se efectúa con pleno respeto a lo previsto en la Ley 14/2006, de 26 de mayo, sobre técnicas de reproducción humana asistida, que ya regula la donación de ovocitos y de preembriones in vitro sobrantes, la aplicación de las técnicas de reproducción asistida así como los requisitos de la utilización de dichos preembriones o de sus estructuras biológicas con fines de investigación o experimentación,

y sin perjuicio del preceptivo informe favorable que corresponde emitir a la Comisión de Garantías para la Donación y Utilización de Células y Tejidos Humanos y las condiciones, garantías y requisitos que a estos efectos se imponen en los dos primeros capítulos del Título IV.

En el capítulo primero de este título se prohíbe expresamente la constitución de preembriones y embriones humanos con fines de experimentación y se autoriza la utilización de cualquier técnica de obtención de células troncales humanas con fines terapéuticos o de investigación, incluida la activación de ovocitos mediante transferencia nuclear, que no comporte la creación de un preembrión o de un embrión en los términos definidos en la Ley. En el capítulo segundo se regulan las condiciones en que debe desenvolverse la investigación con muestras biológicas de naturaleza embrionaria, y en el tercero se determina la composición y funciones de la mencionada Comisión de Garantías, a la que también corresponde informar sobre las investigaciones que se enumeran en la Ley relativas a tejidos y células troncales u otras funcionalmente semejantes o a procedimientos y técnicas de obtención de los mismos, incluidas las líneas celulares troncales embrionarias provenientes de terceros países. Por último, dentro del capítulo cuarto, que establece el sistema de promoción y coordinación en este ámbito de investigación con células y tejidos de origen embrionario humano, destaca la regulación del Banco Nacional de Líneas Celulares, al que se reconoce una estructura en forma de red, con un nodo central, y la adscripción al Instituto de Salud Carlos III.

El título V regula otras materias emergentes relacionadas con la actual tendencia expansiva de la investigación biomédica como son la realización de análisis genéticos, el acceso y uso de sus resultados, así como la obtención y utiliza-

ción de muestras biológicas de origen humano. A pesar de las enormes dificultades para delimitar los límites que enmarcan la investigación y el diagnóstico en el ámbito de los análisis genéticos, por razones de coherencia sustantiva y sistemática y en atención a los importantes derechos de las personas que pueden hallarse implicados en este tipo de análisis, esta Ley no podía renunciar a establecer el marco jurídico en el que ha de situarse la realización de análisis genéticos con cualquier finalidad, incluida la diagnóstica.

A este respecto, la Ley, a la vez que prescribe un conjunto de garantías en relación con los análisis genéticos y las muestras biológicas dentro del ámbito de la protección de los datos de carácter personal, configura un conjunto de normas con el fin de dar confianza y seguridad a los investigadores y a las instituciones públicas y privadas en sus actuaciones en el sector, despejando las incertidumbres legales actuales. Además de otros principios normativos ya mencionados, se marcan como principios rectores los de accesibilidad, equidad y calidad en el tratamiento de los datos, se exige el consentimiento previo y se prevé la situación de las muestras biológicas anonimizadas. Por último se prevén reglas específicas en relación con personas fallecidas y con preembriones, embriones y fetos, respecto a los que también se garantiza la protección de los datos y se impone el deber de confidencialidad. Es también digna de destacar la regulación por la Ley de la necesidad de acreditación de los centros y personas capaces de realizar análisis genéticos.

El régimen de obtención, conservación, uso y cesión de muestras biológicas es, asimismo, objeto de una regulación detallada en el capítulo tercero de este título. Como es lógico, el marco jurídico gira de nuevo en torno al consentimiento del sujeto fuente de la muestra y a

la información previa que a este respecto debe serle suministrada. En cuanto a la disyuntiva sobre la posibilidad de otorgar un consentimiento completamente genérico o bien específico sobre el uso o posteriores usos de la muestra, la Ley ha optado por un régimen intermedio y flexible, en el sentido de que el consentimiento inicial puede cubrir, si así se ha previsto en la información proporcionada previamente al sujeto fuente, investigaciones posteriores relacionadas con la inicial, incluidas las investigaciones que puedan ser realizadas por terceros y las cesiones a éstos de datos o muestras identificados o identificables. De todos modos, se ha previsto un régimen transitorio respecto a las muestras biológicas obtenidas con cualquier finalidad con anterioridad a la entrada en vigor de esta Ley, con el propósito de no entorpecer su uso para la investigación, velando al mismo tiempo por los intereses de los sujetos fuente de aquéllas.

En estrecha relación con la utilización de muestras de origen humano, la Ley define y aclara el estatuto jurídico de los biobancos y los diferencia de otras colecciones de muestras biológicas que pudieran existir con fines de investigación biomédica, sin perjuicio de que en ambos casos deba procederse a su inscripción en el Registro Nacional de Biobancos. Se establece el sistema de registro único, cualquiera que sea la finalidad del banco, incluidos los propósitos de uso clínico en pacientes, de forma exclusiva o compartida con los de investigación, y sin perjuicio de las medidas específicas que deban desarrollarse reglamentariamente para el funcionamiento de cada banco según su respectiva naturaleza y fines. Se fija además que la autorización de la creación de biobancos corresponderá a los órganos competentes de la comunidad autónoma correspondiente, a salvo de las iniciativas que pueda tomar el Instituto

de Salud Carlos III sobre la creación de Bancos Nacionales de muestras biológicas con fines de investigación en atención al interés general, en cuyo caso la autorización corresponderá al Ministerio de Sanidad y Consumo.

El título VI establece el régimen de infracciones y sanciones administrativas que se fundamenta en los principios de legalidad, mínima intervención, proporcionalidad y subsidiariedad respecto de la infracción penal. Las infracciones concretas incluidas en la Ley se complementan con las previsiones que a este respecto contempla la Ley 14/2006, de 26 de mayo, sobre técnicas de reproducción humana asistida, sin perjuicio de las que resulten asimismo aplicables de la Ley General de Sanidad y de otras previstas en la normativa de las comunidades autónomas y en la normativa sobre protección de los datos de carácter personal.

La Ley pretende dar respuesta, asimismo, a la necesidad de contar con un órgano estatal como el Comité de Bioética de carácter fundamentalmente consultivo sobre materias relacionadas con las implicaciones éticas, jurídicas y sociales de la Medicina y la Biología, que además represente a España en los foros y organismos supranacionales e internacionales implicados en la Bioética y colabore con otros comités estatales y autonómicos con funciones asesoras sobre dichas materias. En el título VII de la Ley se recogen las previsiones sobre su composición y funcionamiento, que trata de garantizar su independencia mediante la designación de sus miembros entre personas acreditadamente cualificadas del mundo científico, jurídico y bioético.

Por último, el título VIII de la Ley, particularmente relevante, está dedicado a la promoción y coordinación de la investigación biomédica en el Sistema Nacional de Salud en relación con la elaboración de la iniciativa sectorial dentro del

Plan Nacional de Investigación Científica, Desarrollo e Innovación Tecnológica. Junto a ello y en atención a reiteradas demandas de ciertos colectivos investigadores, se pretende una mejor regulación de la promoción y la coordinación de la investigación biomédica en España. Para conseguir ambos objetivos se crea un entramado normativo instrumental para la promoción de la investigación científica de excelencia, dirigida a resolver las necesidades de salud de la población, y en particular la práctica clínica basada en el conocimiento científico dentro de las estructuras del Sistema Nacional de Salud, reconociendo a los centros que lo integran la capacidad para contratar personal dedicado a actividades de investigación y abriendo la posibilidad de que la actividad investigadora sea parte integrante de la carrera profesional del personal estatutario. Además, se establecen medidas de movilidad del personal investigador dentro de la Administración General del Estado y hacia entidades privadas de investigación mediante una excedencia temporal.

Adicionalmente, se refuerza la cooperación entre los sectores público y privado mediante, entre otras medidas, la colaboración y participación de las entidades privadas en la ejecución de las acciones de investigación del Sistema Nacional de Salud y se establece la posibilidad de que el personal de estas entidades privadas participe en la ejecución de programas o proyectos de investigación del Sistema Nacional de Salud.

Entre las disposiciones que cierran el artículo de la Ley merece especial mención la adicional segunda, que revisa y actualiza la regulación del Instituto de Salud Carlos III como instrumento fundamental de la Administración General del Estado para el fomento de la investigación biomédica.

Las diversas previsiones y regulaciones que esta Ley establece ofrecen un conjunto nor-

mativo innovador, completo y en gran medida adaptable a las circunstancias y situaciones hacia las que discurrirá previsiblemente la investigación biomédica en los próximos años. Se trata de un instrumento normativo que al tiempo que cumple con su pretensión de garantizar los derechos y bienes jurídicos implicados en la investigación biomédica, constituye un soporte decisivo para el desarrollo de las políticas públicas y de las iniciativas privadas que deben impulsar una investigación biomédica avanzada y competitiva en nuestro entorno científico y en un marco jurídico claro que permita la eficiencia y la calidad en la investigación.

TÍTULO I

Disposiciones generales

Artículo 1. *Objeto y ámbito de aplicación.*

1. Esta Ley tiene por objeto regular, con pleno respeto a la dignidad e identidad humanas y a los derechos inherentes a la persona, la investigación biomédica y, en particular:

a) Las investigaciones relacionadas con la salud humana que impliquen procedimientos invasivos.

b) La donación y utilización de ovocitos, espermatozoides, preembriones, embriones y fetos humanos o de sus células, tejidos u órganos con fines de investigación biomédica y sus posibles aplicaciones clínicas.

c) El tratamiento de muestras biológicas.

d) El almacenamiento y movimiento de muestras biológicas.

e) Los biobancos.

f) El Comité de Bioética de España y los demás órganos con competencias en materia de investigación biomédica.

g) Los mecanismos de fomento y promoción, planificación, evaluación y coordinación de la investigación biomédica.

2. Asimismo y exclusivamente dentro del ámbito sanitario, esta Ley regula la realización de análisis genéticos y el tratamiento de datos genéticos de carácter personal.

3. La investigación biomédica a la que se refiere esta Ley incluye la investigación de carácter básico y la clínica, con la excepción en este último caso de los ensayos clínicos con medicamentos y productos sanitarios, que se regirán por su normativa específica.

4. Quedan excluidas del ámbito de esta Ley las implantaciones de órganos, tejidos y células de cualquier origen que se regirán por lo establecido en la Ley 30/1979, de 27 de octubre, sobre extracción y trasplante de órganos, y demás normativa aplicable.

Artículo 2. *Principios y garantías de la investigación biomédica.*

La realización de cualquier actividad de investigación biomédica comprendida en esta Ley estará sometida a la observancia de las siguientes garantías:

a) Se asegurará la protección de la dignidad e identidad del ser humano con respecto a cualquier investigación que implique intervenciones sobre seres humanos en el campo de la biomedicina, garantizándose a toda persona, sin discriminación alguna, el respeto a la integridad y a sus demás derechos y libertades fundamentales.

b) La salud, el interés y el bienestar del ser humano que participe en una investigación biomédica prevalecerán por encima del interés de la sociedad o de la ciencia.

c) Las investigaciones a partir de muestras biológicas humanas se realizarán en el marco del respeto a los derechos y libertades fundamentales, con garantías de confidencialidad en el tratamiento de los datos de carácter personal y de las muestras biológicas, en especial en la realización de análisis genéticos.

d) Se garantizará la libertad de investigación y de producción científica en el ámbito de las ciencias biomédicas.

e) La autorización y desarrollo de cualquier proyecto de investigación sobre seres humanos o su material biológico requerirá el previo y preceptivo informe favorable del Comité de Ética de la Investigación.

f) La investigación se desarrollará de acuerdo con el principio de precaución para prevenir y evitar riesgos para la vida y la salud.

g) La investigación deberá ser objeto de evaluación.

Artículo 3. *Definiciones.*

A los efectos de esta Ley se entenderá por:

a) «Análisis genético»: procedimiento destinado a detectar la presencia, ausencia o variantes de uno o varios segmentos de material genético, lo cual incluye las pruebas indirectas para detectar un producto génico o un metabolito específico que sea indicativo ante todo de un cambio genético determinado.

b) «Análisis genético-poblacionales»: investigación que tiene por objeto entender la naturaleza y magnitud de las variaciones genéticas dentro de una población o entre individuos de un mismo grupo o de grupos distintos.

c) «Anonimización»: proceso por el cual deja de ser posible establecer por medios razonables el nexo entre un dato y el sujeto al que se refiere. Es aplicable también a la muestra biológica.

d) «Biobanco»: establecimiento público o privado, sin ánimo de lucro, que acoge una colección de muestras biológicas concebida con fines diagnósticos o de investigación biomédica y organizada como una unidad técnica con criterios de calidad, orden y destino.

e) «Consejo genético»: procedimiento destinado a informar a una persona sobre las posi-

bles consecuencias para él o su descendencia de los resultados de un análisis o cribado genéticos y sus ventajas y riesgos y, en su caso, para asesorarla en relación con las posibles alternativas derivadas del análisis. Tiene lugar tanto antes como después de una prueba o cribados genéticos e incluso en ausencia de los mismos.

f) «Consentimiento»: manifestación de la voluntad libre y consciente válidamente emitida por una persona capaz, o por su representante autorizado, precedida de la información adecuada.

g) «Cribado genético»: programa de salud pública, dirigido a la identificación en individuos de determinantes genéticos, para los cuales una intervención médica precoz pudiera conducir a la eliminación o reducción de la mortalidad, morbilidad o discapacidades asociadas a tales determinantes.

h) «Dato anónimo»: dato registrado sin un nexo con una persona identificada o identificable.

i) «Dato anonimizado o irreversiblemente disociado»: dato que no puede asociarse a una persona identificada o identificable por haberse destruido el nexo con toda información que identifique al sujeto, o porque dicha asociación exige un esfuerzo no razonable, entendiéndose por tal el empleo de una cantidad de tiempo, gastos y trabajo desproporcionados.

j) «Dato genético de carácter personal»: información sobre las características hereditarias de una persona, identificada o identificable obtenida por análisis de ácidos nucleicos u otros análisis científicos.

k) «Dato codificado o reversiblemente disociado»: dato no asociado a una persona identificada o identificable por haberse sustituido o desligado la información que identifica a esa persona utilizando un código que permita la operación inversa.

l) «Embrión»: fase del desarrollo embrionario que abarca desde el momento en el que el ovocito fecundado se encuentra en el útero de una mujer hasta que se produce el inicio de la organogénesis, y que finaliza a los 56 días a partir del momento de la fecundación, exceptuando del cómputo aquellos días en los que el desarrollo se hubiera podido detener.

m) «Estudio observacional»: estudio realizado sobre individuos respecto de los cuales no se modifica el tratamiento o intervención a que pudieran estar sometidos ni se les prescribe cualquier otra pauta que pudiera afectar a su integridad personal.

n) «Feto»: embrión con apariencia humana y con sus órganos formados, que va madurando desde los 57 días a partir del momento de la fecundación, exceptuando del cómputo aquellos días en los que el desarrollo se hubiera podido detener, hasta el momento del parto.

o) «Muestra biológica»: cualquier material biológico de origen humano susceptible de conservación y que pueda albergar información sobre la dotación genética característica de una persona.

p) «Muestra biológica anonimizada o irreversiblemente disociada»: muestra que no puede asociarse a una persona identificada o identificable por haberse destruido el nexo con toda información que identifique al sujeto, o porque dicha asociación exige un esfuerzo no razonable.

q) «Muestra biológica no identificable o anónima»: muestra recogida sin un nexo con una persona identificada o identificable de la que, consiguientemente, no se conoce la procedencia y es imposible trazar el origen.

r) «Muestra biológica codificada o reversiblemente disociada»: muestra no asociada a una persona identificada o identificable por haberse sustituido o desligado la información que iden-

tifica a esa persona utilizando un código que permita la operación inversa.

s) «Preembrión»: el embrión constituido in vitro formado por el grupo de células resultante de la división progresiva del ovocito desde que es fecundado hasta 14 días más tarde.

t) «Procedimiento invasivo»: toda intervención realizada con fines de investigación que implique un riesgo físico o psíquico para el sujeto afectado.

u) «Riesgo y carga mínimos»: los impactos en la salud y las molestias que puedan sufrir los sujetos participantes en una investigación, y cuyos efectos sólo podrán ser de carácter leve y temporal.

v) «Sujeto fuente»: individuo vivo, cualquiera que sea su estado de salud, o fallecido del que proviene la muestra biológica.

w) «Tratamiento de datos genéticos de carácter personal o de muestras biológicas»: operaciones y procedimientos que permitan la obtención, conservación, utilización y cesión de datos genéticos de carácter personal o muestras biológicas.

x) «Trazabilidad»: capacidad de asociar un material biológico determinado con información registrada referida a cada paso en la cadena de su obtención, así como a lo largo de todo el proceso de investigación.

Artículo 4. *Consentimiento informado y derecho a la información.*

1. Se respetará la libre autonomía de las personas que puedan participar en una investigación biomédica o que puedan aportar a ella sus muestras biológicas, para lo que será preciso que hayan prestado previamente su consentimiento expreso y escrito una vez recibida la información adecuada.

La información se proporcionará por escrito y comprenderá la naturaleza, importancia, im-

plicaciones y riesgos de la investigación, en los términos que establece esta Ley.

La información se prestará a las personas con discapacidad en condiciones y formatos accesibles apropiados a sus necesidades.

Si el sujeto de la investigación no pudiera escribir, el consentimiento podrá ser prestado por cualquier medio admitido en derecho que permita dejar constancia de su voluntad.

2. Se otorgará el consentimiento por representación cuando la persona esté incapacitada legalmente o sea menor de edad, siempre y cuando no existan otras alternativas para la investigación.

La prestación del consentimiento por representación será proporcionada a la investigación a desarrollar y se efectuará con respeto a la dignidad de la persona y en beneficio de su salud.

Las personas incapacitadas y los menores participarán en la medida de lo posible y según su edad y capacidades en la toma de decisiones a lo largo del proceso de investigación.

3. Las personas que participen en una investigación biomédica podrán revocar su consentimiento en cualquier momento, sin perjuicio de las limitaciones que establece esta Ley. Las personas o entidades que hayan recibido dicho consentimiento dispondrán las medidas que sean necesarias para el efectivo ejercicio de este derecho.

4. La falta de consentimiento o la revocación del consentimiento previamente otorgado no supondrá perjuicio alguno en la asistencia sanitaria del sujeto.

5. Toda persona tiene derecho a ser informada de sus datos genéticos y otros de carácter personal que se obtengan en el curso de una investigación biomédica, según los términos en que manifestó su voluntad. El mismo derecho se reconoce a la persona que haya aportado, con la finalidad indicada, muestras biológicas,

o cuando se hayan obtenido otros materiales biológicos a partir de aquéllos.

Se respetará el derecho de la persona a decidir que no se le comuniquen los datos a los que se refiere el apartado anterior, incluidos los descubrimientos inesperados que se pudieran producir. No obstante, cuando esta información, según criterio del médico responsable, sea necesaria para evitar un grave perjuicio para su salud o la de sus familiares biológicos, se informará a un familiar próximo o a un representante, previa consulta del comité asistencial si lo hubiera. En todo caso, la comunicación se limitará exclusivamente a los datos necesarios para estas finalidades.

Artículo 5. *Protección de datos personales y garantías de confidencialidad.*

1. Se garantizará la protección de la intimidad personal y el tratamiento confidencial de los datos personales que resulten de la actividad de investigación biomédica, conforme a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal. Las mismas garantías serán de aplicación a las muestras biológicas que sean fuente de información de carácter personal.

2. La cesión de datos de carácter personal a terceros ajenos a la actuación médico-asistencial o a una investigación biomédica, requerirá el consentimiento expreso y escrito del interesado.

En el supuesto de que los datos obtenidos del sujeto fuente pudieran revelar información de carácter personal de sus familiares, la cesión a terceros requerirá el consentimiento expreso y escrito de todos los interesados.

3. Se prohíbe la utilización de datos relativos a la salud de las personas con fines distintos a aquéllos para los que se prestó el consentimiento.

4. Quedará sometida al deber de secreto

cualquier persona que, en el ejercicio de sus funciones en relación con una actuación médico-asistencial o con una investigación biomédica, cualquiera que sea el alcance que tengan una y otra, acceda a datos de carácter personal. Este deber persistirá aún una vez haya cesado la investigación o la actuación.

5. Si no fuera posible publicar los resultados de una investigación sin identificar a la persona que participó en la misma o que aportó muestras biológicas, tales resultados sólo podrán ser publicados cuando haya mediado el consentimiento previo y expreso de aquélla.

Artículo 6. *No discriminación.*

Nadie será objeto de discriminación alguna a causa de sus características genéticas. Tampoco podrá discriminarse a una persona a causa de su negativa a someterse a un análisis genético o a prestar su consentimiento para participar en una investigación biomédica o a donar materiales biológicos, en particular en relación con la prestación médico-asistencial que le corresponda.

Artículo 7. *Gratuidad.*

La donación y la utilización de muestras biológicas humanas será gratuita, cualquiera que sea su origen específico, sin que en ningún caso las compensaciones que se prevén en esta Ley puedan comportar un carácter lucrativo o comercial.

La donación implica, asimismo, la renuncia por parte de los donantes a cualquier derecho de naturaleza económica o de otro tipo sobre los resultados que pudieran derivarse de manera directa o indirecta de las investigaciones que se lleven a cabo con dichas muestras biológicas.

Artículo 8. *Trazabilidad y seguridad.*

Deberá garantizarse la trazabilidad de las

células, tejidos y cualquier material biológico de origen humano, para asegurar las normas de calidad y seguridad, respetando el deber de confidencialidad y lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal.

En el caso de la investigación con células y tejidos destinados a su aplicación en el ser humano, los datos para garantizar la trazabilidad deben conservarse durante al menos treinta años.

Las actividades relacionadas con la investigación biomédica se realizarán con estricta observancia del principio de precaución, con el fin de prevenir riesgos graves para la vida y la salud humanas.

Artículo 9. *Límites de los análisis genéticos.*

1. Se asegurará la protección de los derechos de las personas en la realización de análisis genéticos y del tratamiento de datos genéticos de carácter personal en el ámbito sanitario.

2. Los análisis genéticos se llevarán a cabo con criterios de pertinencia, calidad, equidad y accesibilidad.

3. Sólo podrán hacerse pruebas predictivas de enfermedades genéticas o que permitan identificar al sujeto como portador de un gen responsable de una enfermedad, o detectar una predisposición o una susceptibilidad genética a una enfermedad, con fines médicos o de investigación médica y con un asesoramiento genético, cuando esté indicado, o en el caso del estudio de las diferencias interindividuales en la respuesta a los fármacos y las interacciones genético-ambientales o para el estudio de las bases moleculares de las enfermedades.

Artículo 10. *Promoción y calidad de la investigación biomédica.*

1. La promoción de la investigación biomédi-

ca se atenderá a criterios de calidad, eficacia e igualdad de oportunidades.

2. Cualquier investigación de carácter biomédico deberá estar científicamente justificada, cumplir los criterios de calidad científica generalmente aceptados y realizarse de acuerdo con las obligaciones y estándares profesionales adecuados, bajo la supervisión de un investigador científicamente cualificado. Será, además, evaluada a su finalización.

Artículo 11. *Entrada y salida de muestras biológicas.*

La entrada y salida intracomunitaria y extracomunitaria de muestras biológicas de origen humano con los fines de investigación biomédica a los que se refiere esta Ley se regirán por las disposiciones que se establezcan reglamentariamente.

Cuando se trate de muestras biológicas procedentes de biobancos se observarán, además, las condiciones de cesión y seguridad que se establecen en el título V de esta Ley.

Artículo 12. *Comités de Ética de la Investigación.*

1. Los Comités de Ética de la Investigación correspondientes a los centros que realicen investigación biomédica deberán ser debidamente acreditados por el órgano competente de la comunidad autónoma que corresponda o, en el caso de centros dependientes de la Administración General del Estado, por el órgano competente de la misma, para asegurar su independencia e imparcialidad.

Para la acreditación de un Comité de Ética de la Investigación se ponderarán, al menos, los siguientes criterios: la independencia e imparcialidad de sus miembros respecto de los promotores e investigadores de los proyectos de investigación biomédica, así como su composición interdisciplinaria.

Las autoridades competentes podrán disponer la creación de Comités de Ética de la Investigación que desarrollen sus funciones en dos o más centros que realicen investigación biomédica.

2. El Comité de Ética de la Investigación correspondiente al centro ejercerá las siguientes funciones:

a) Evaluar la cualificación del investigador principal y la del equipo investigador así como la factibilidad del proyecto.

b) Ponderar los aspectos metodológicos, éticos y legales del proyecto de investigación.

c) Ponderar el balance de riesgos y beneficios anticipados dimanantes del estudio.

d) Velar por el cumplimiento de procedimientos que permitan asegurar la trazabilidad de las muestras de origen humano, sin perjuicio de lo dispuesto en la legislación de protección de datos de carácter personal.

e) Informar, previa evaluación del proyecto de investigación, toda investigación biomédica que implique intervenciones en seres humanos o utilización de muestras biológicas de origen humano, sin perjuicio de otros informes que deban ser emitidos. No podrá autorizarse o desarrollarse el proyecto de investigación sin el previo y preceptivo informe favorable del Comité de Ética de la Investigación.

f) Desarrollar códigos de buenas prácticas de acuerdo con los principios establecidos por el Comité de Bioética de España y gestionar los conflictos y expedientes que su incumplimiento genere.

g) Coordinar su actividad con la de comités similares de otras instituciones.

h) Velar por la confidencialidad y ejercer cuantas otras funciones les pudiera asignar la normativa de desarrollo de esta Ley.

3. Para el ejercicio de sus funciones, los Comités de Ética de la Investigación podrán reque-

rir la información que precisen y, en particular, la que verse sobre las fuentes y cuantía de la financiación de los estudios y la distribución de los gastos.

4. Los miembros de los Comités de Ética de la Investigación deberán efectuar declaración de actividades e intereses y se abstendrán de tomar parte en las deliberaciones y en las votaciones en que tengan un interés directo o indirecto en el asunto examinado.

TÍTULO II

Investigaciones que implican procedimientos invasivos en seres humanos

CAPÍTULO I

Principios generales y requisitos de información y consentimiento

Artículo 13. *Consentimiento.*

La realización de una investigación sobre una persona requerirá el consentimiento expreso, específico y escrito de aquélla, o de su representante legal, de acuerdo con

los principios generales enunciados en el artículo 4 de esta Ley.

Artículo 14. *Principios generales.*

1. La investigación en seres humanos sólo podrá llevarse a cabo en ausencia de una alternativa de eficacia comparable.

2. La investigación no deberá implicar para el ser humano riesgos y molestias desproporcionados en relación con los beneficios potenciales que se puedan obtener.

3. Sin perjuicio de lo establecido en el apartado anterior, cuando la investigación no tenga la posibilidad de producir resultados de beneficio directo para la salud del sujeto participante en la misma sólo podrá ser iniciada en el caso de que represente un riesgo y una carga míni-

mos para dicho sujeto, a juicio del Comité de Ética de la Investigación que deba evaluar la investigación.

Artículo 15. *Información a los sujetos participantes en la investigación.*

1. Las personas a las que se solicite su participación en un proyecto de investigación recibirán previamente la necesaria información, debidamente documentada y en forma comprensible y cuando se trate de personas con discapacidad de forma adecuada a sus circunstancias.

2. La información incluirá el propósito, el plan detallado, las molestias y los posibles riesgos y beneficios de la investigación. Dicha información especificará los siguientes extremos:

a) Naturaleza, extensión y duración de los procedimientos que se vayan a utilizar, en particular los que afecten a la participación del sujeto.

b) Procedimientos preventivos, diagnósticos y terapéuticos disponibles.

c) Medidas para responder a acontecimientos adversos en lo que concierne a los sujetos que participan en la investigación.

d) Medidas para asegurar el respeto a la vida privada y a la confidencialidad de los datos personales de acuerdo con las exigencias previstas en la legislación sobre protección de datos de carácter personal.

e) Medidas para acceder, en los términos previstos en el artículo 4.5, a la información relevante para el sujeto, que surjan de la investigación o de los resultados totales.

f) Medidas para asegurar una compensación adecuada en caso de que el sujeto sufra algún daño.

g) Identidad del profesional responsable de la investigación.

h) Cualquier futuro uso potencial, incluyendo los comerciales, de los resultados de la investigación.

i) Fuente de financiación del proyecto de investigación.

En el caso de que no se conozcan estos extremos existirá el compromiso explícito de completar la información cuando los datos estén disponibles.

3. En el caso de que se hubiera previsto el uso futuro o simultáneo de datos genéticos o de muestras biológicas se aplicará lo dispuesto en los capítulos II y III del título V de esta Ley.

4. Además, las personas a las que se solicite su participación en una investigación serán informadas de los derechos y salvaguardas prescritas en la Ley para su protección y, específicamente, de su derecho a rehusar el consentimiento o a retirarlo en cualquier momento sin que pueda verse afectado por tal motivo su derecho a la asistencia sanitaria.

CAPÍTULO II

Evaluación, autorización y aseguramiento del daño

Artículo 16. *Evaluación y autorización.*

Toda investigación biomédica que comporte algún procedimiento invasivo en el ser humano deberá ser previamente evaluada por el Comité de Ética de la Investigación correspondiente del proyecto de investigación presentado y autorizada por el órgano autonómico competente. La evaluación deberá ser previa a la autorización, favorable y debidamente motivada y tendrá en cuenta la idoneidad científica del proyecto, su pertinencia, factibilidad y la adecuación del investigador principal y del equipo investigador.

En caso de que los resultados parciales obtenidos aconsejen una modificación del proyecto, dicha modificación requerirá un informe favorable del Comité de Ética de la Investigación y será comunicada a la autoridad autonómica competente a los efectos oportunos.

En el caso de proyectos de investigación que se realicen en varios centros se garantizará la unidad de criterio y la existencia de un informe único.

Artículo 17. *Garantías de control y seguimiento.*

1. La realización de la investigación deberá ajustarse en todo caso al contenido del proyecto al que se hubiera otorgado la autorización.

2. Las autoridades sanitarias tendrán en todo momento facultades inspectoras sobre la investigación, pudiendo tener acceso a las historias clínicas individuales de los sujetos del estudio, para lo que deberán guardar en todo caso su carácter confidencial.

3. La autoridad autonómica procederá, por iniciativa propia o a instancias del Comité de Ética de la Investigación, a la suspensión cautelar de la investigación autorizada en los casos en los que no se hayan observado los requisitos que establece esta Ley y sea necesaria para proteger los derechos de los ciudadanos.

Artículo 18. *Compensaciones por daños y su aseguramiento.*

1. Las personas que hayan sufrido daños como consecuencia de su participación en un proyecto de investigación, recibirán la compensación que corresponda, de acuerdo con lo establecido en los apartados siguientes.

2. La realización de una investigación que comporte un procedimiento invasivo en seres humanos exigirá el aseguramiento previo de los daños y perjuicios que pudieran derivarse de aquella para la persona en la que se lleve a efecto.

3. Cuando, por cualquier circunstancia, el seguro no cubra enteramente los daños causados, el promotor de la investigación, el investigador responsable de la misma y el hospital o centro en el que se hubiere realizado respon-

derán solidariamente de aquéllos, aunque no medie culpa, incumbiéndoles la carga de la prueba. Ni la autorización administrativa ni el informe del Comité de Ética de la Investigación les eximirán de responsabilidad.

4. Se presume, salvo prueba en contrario, que los daños que afecten a la salud de la persona sujeta a la investigación, durante su realización y en el año siguiente a su terminación, se han producido como consecuencia de la investigación. Sin embargo, una vez concluido el año, el sujeto de aquella estará obligado a probar el daño y el nexo entre la investigación y el daño producido.

5. En los demás aspectos relativos a la responsabilidad por daños y a su aseguramiento se aplicará lo dis-

puesto en la legislación sobre garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios.

CAPÍTULO III

Situaciones específicas

Artículo 19. *Investigaciones durante el embarazo y lactancia.*

1. Exclusivamente podrá autorizarse una investigación en la que participe una mujer embarazada, respecto a la cual dicha investigación no vaya a producir un beneficio directo, o sobre el embrión, el feto, o el niño después de su nacimiento, si se cumplen las siguientes condiciones:

a) Que la investigación tenga el objeto de contribuir a producir unos resultados que redunden en beneficio de otras mujeres, embriones, fetos o niños.

b) Que no sea posible realizar investigaciones de eficacia comparable en mujeres que no estén embarazadas.

c) Que la investigación entrañe un riesgo y un perjuicio mínimos para la mujer y, en su caso, para el embrión, el feto o el niño.

d) Que la embarazada o los representantes legales del niño, en su caso, presten su consentimiento en los términos previstos en esta Ley.

2. Cuando la investigación se lleve a cabo en una mujer durante el periodo de lactancia, deberá tenerse especial cuidado en evitar un impacto adverso en la salud del niño.

Artículo 20. *Protección de las personas que no tengan capacidad para expresar su consentimiento.*

1. La investigación sobre una persona menor o incapaz de obrar, salvo que, en atención a su grado de discernimiento, la resolución judicial de incapacitación le autorizase para prestar su consentimiento a la investigación, únicamente podrá ser realizada si concurren las siguientes condiciones:

a) Que los resultados de la investigación puedan producir beneficios reales o directos para su salud.

b) Que no se pueda realizar una investigación de eficacia comparable en individuos capaces de otorgar su consentimiento.

c) Que la persona que vaya a participar en la investigación haya sido informada por escrito de sus derechos y de los límites prescritos en esta Ley y la normativa que la desarrolle para su protección, a menos que esa persona no esté en situación de recibir la información.

d) Que los representantes legales de la persona que vaya a participar en la investigación hayan prestado su consentimiento por escrito, después de haber recibido la información establecida en el artículo 15. Los representantes legales tendrán en cuenta los deseos u objeciones previamente expresados por la persona

afectada. En estos casos se actuará, además, conforme a lo previsto en el apartado 1 del artículo 4 de esta Ley.

2. Cuando sea previsible que la investigación no vaya a producir resultados en beneficio directo para la salud de los sujetos referidos en el apartado 1 de este artículo, la investigación podrá ser autorizada de forma excepcional si concurren, además de los requisitos contenidos en los párrafos b), c) y d) del apartado anterior, las siguientes condiciones:

a) Que la investigación tenga el objeto de contribuir, a través de mejoras significativas en la comprensión de la enfermedad o condición del individuo, a un resultado beneficioso para otras personas de la misma edad o con la misma enfermedad o condición, en un plazo razonable.

b) Que la investigación entrañe un riesgo y una carga mínimos para el individuo participante.

c) Que la autorización de la investigación se ponga en conocimiento del Ministerio Fiscal.

Artículo 21. *Investigación en personas incapaces de consentir debido a su situación clínica.*

1. Para la realización de una investigación en situaciones clínicas de emergencia, en las que la persona implicada no pueda prestar su consentimiento, deberán cumplirse las siguientes condiciones específicas:

a) Que no sea posible realizar investigaciones de eficacia comparable en personas que no se encuentren en esa situación de emergencia.

b) Que en el caso de que no sea previsible que la investigación vaya a producir resultados beneficiosos para la salud del paciente, tenga el propósito de contribuir a mejorar de forma significativa la comprensión de la enfermedad o condición del paciente, con el objetivo de

beneficiar a otras personas con la misma enfermedad o condición, siempre que conlleve el mínimo riesgo e incomodidad para aquél.

c) Que la autorización de la investigación se ponga en conocimiento del Ministerio Fiscal.

2. Se respetará cualquier objeción expresada previamente por el paciente que sea conocida por el médico responsable de su asistencia, por el investigador o por el Comité de Ética de la Investigación correspondiente al centro.

3. A los efectos del apartado primero de este artículo se consideran investigaciones en situaciones de emergencia, aquéllas en las que la persona no se encuentre en condiciones de otorgar su consentimiento y, a causa de su estado y de la urgencia de la situación, sea imposible obtener a tiempo la autorización de los representantes legales del paciente o, de carecer de ellos, de las personas que convivieran con aquél.

4. Las personas que participen en una investigación en situación de emergencia o, en su caso, sus representantes legales, deberán ser informados a la mayor brevedad posible en los términos establecidos en el artículo 4 de esta Ley. Asimismo se deberá solicitar el consentimiento para continuar participando en las investigaciones, en cuanto el paciente se halle en condiciones de prestarlo.

CAPÍTULO IV

Seguridad y supervisión

Artículo 22. *Prevención de riesgos.*

1. Además de lo previsto en el artículo 18, se tomarán las medidas necesarias para garantizar la seguridad de la investigación y reducir los riesgos e incomodidades para los individuos participantes.

Las decisiones médicas relacionadas con la salud de los sujetos participantes en la investi-

gación corresponden al médico responsable de su asistencia.

2. El investigador responsable del proyecto deberá acreditar que los miembros que forman parte del equipo de investigación tienen la cualificación y experiencia adecuadas al ámbito de la investigación propuesta.

Artículo 23. *Evaluación del estado de salud.*

1. Las personas que vayan a participar en la investigación tienen el deber de facilitar los datos reales sobre

su estado físico o su salud. En cualquier caso, el investigador tomará las medidas necesarias, que incluirán, en su caso, la consulta a los médicos responsables de la asistencia de los participantes, para comprobar dichos extremos previamente a la iniciación de la investigación, con objeto de asegurar que las personas para las cuales la investigación revista especial riesgo sean excluidas de la misma.

2. Cuando la investigación implique a mujeres en edad fértil, se tendrá en cuenta el posible impacto adverso sobre un embarazo existente desconocido o posterior, así como sobre la salud del embrión, el feto o el niño.

Artículo 24. *No interferencia con intervenciones clínicas necesarias.*

1. La investigación no deberá retrasar o privar a los participantes de los procedimientos médicos preventivos, diagnósticos o terapéuticos que sean necesarios para su estado de salud.

2. En el caso de investigaciones asociadas con la prevención, diagnóstico o tratamiento de enfermedades, deberá asegurarse que los participantes que se asignen a los grupos de control reciban procedimientos probados de prevención, diagnóstico o tratamiento.

El investigador hará constar los extremos a los que se refiere el párrafo anterior en el pro-

toloco del ensayo que vaya a someter a evaluación y autorización.

3. Podrá recurrirse al uso de placebo sólo si no existen métodos de eficacia probada, o cuando la retirada de estos métodos no presente un riesgo o perjuicio inaceptable para el paciente.

Artículo 25. *Comprobaciones sobre el curso de la investigación.*

1. El Comité de Ética de la Investigación tomará las medidas que sean oportunas con el fin de comprobar que la continuidad del proyecto está justificada a la luz de los nuevos conocimientos que se alcancen a lo largo de su ejecución.

El investigador principal deberá remitir al Comité sin demora cualquier información relevante para la seguridad de los sujetos participantes.

2. El propósito de la comprobación mencionada en el apartado anterior tendrá como finalidad determinar:

a) Si es necesario interrumpir la investigación o realizar cambios en el proyecto para que pueda continuar.

b) Si los participantes en la investigación o, en su caso, sus representantes, deben ser informados sobre los acontecimientos que puedan ocurrir.

c) Si es preciso contar con un consentimiento adicional de los participantes.

3. Cualquier modificación en las condiciones autorizadas para un proyecto de investigación que se considere relevante no podrá llevarse a cabo sin el previo dictamen favorable del Comité de Ética de la Investigación y la aprobación de la autoridad competente.

4. Cualquier información relevante sobre la participación en la investigación será comunica-

da por escrito a los participantes o, en su caso, a sus representantes, a la mayor brevedad.

5. El Comité de Ética de la Investigación procederá al seguimiento del cumplimiento de lo establecido en el apartado anterior, debiendo dar cuenta de las incidencias que observe a la autoridad competente que dio la autorización para dicha investigación, con el fin de que ésta pueda adoptar las medidas que correspondan, de acuerdo con el artículo 17 de esta Ley y con pleno respeto a lo establecido en la normativa vigente en materia de protección de datos de carácter personal.

6. El investigador responsable informará al Comité de Ética de la Investigación y a la autoridad competente que dio su conformidad a la investigación de las razones por las que decida terminar prematuramente cualquier proyecto de investigación.

CAPÍTULO V

Gestión de la información

Artículo 26. *Deber de informar.*

Según lo dispuesto en el artículo 4.5, si la investigación da lugar a información relevante para la salud de los participantes, debe ser puesta a su disposición, lo que se hará efectivo en el marco de la asistencia en curso o, en su defecto, prestando un asesoramiento específico.

Artículo 27. *Información sobre los resultados.*

1. Una vez concluida la investigación, el investigador responsable remitirá un resumen de la misma a la autoridad competente que dio la autorización y al Comité de Ética de la Investigación correspondiente.

2. Los resultados de la investigación se comunicarán a los participantes, siempre que lo soliciten.

3. Los investigadores deberán hacer públicos los resultados generales de las investigaciones una vez concluidas, atendiendo a los requisitos relativos a los datos de carácter personal a los que se refiere el artículo 5.5 de esta Ley y sin menoscabo de los correspondientes derechos de propiedad intelectual e industrial que se pudieran derivar de la investigación.

TÍTULO III

Sobre la donación y el uso de embriones y fetos humanos, de sus células, tejidos u órganos

CAPÍTULO I

Donación de embriones y fetos humanos

Artículo 28. *Donación de embriones y fetos humanos.*

1. Los embriones humanos que hayan perdido su capacidad de desarrollo biológico, así como los embriones o fetos humanos muertos, podrán ser donados con fines de investigación biomédica u otros fines diagnósticos, terapéuticos, farmacológicos, clínicos o quirúrgicos.

2. La interrupción del embarazo nunca tendrá como finalidad la donación y la utilización posterior de los embriones o fetos o de sus estructuras biológicas. El procedimiento y modo de la práctica de la interrupción del embarazo estarán únicamente supeditados a las exigencias y limitaciones legales y a las características y circunstancias que presente aquél.

Los profesionales integrantes del equipo médico que realice la interrupción del embarazo no intervendrán en la utilización de los embriones o de los fetos abortados ni de sus estructuras biológicas. A tal efecto, los integrantes del equipo investigador dejarán constancia por escrito de esta circunstancia, así como de la ausencia de conflicto de intereses con el equipo médico.

3. Los fetos expulsados prematura y espontáneamente serán tratados clínicamente mientras mantengan su viabilidad biológica, con el único fin de favorecer su desarrollo y autonomía vital.

4. Antes de proceder a cualquier intervención sobre embriones humanos que hayan perdido su capacidad de desarrollo biológico o sobre embriones o fetos muertos, se dejará constancia por el personal facultativo correspondiente de que se han producido tales circunstancias.

Artículo 29. *Requisitos relativos a la donación.*

1. Además de lo establecido en el artículo anterior, la donación de embriones o fetos humanos o de sus estructuras biológicas para las finalidades previstas en esta Ley deberá cumplir los siguientes requisitos:

a) Que el donante o donantes de los embriones o los fetos hayan otorgado previamente su consentimiento de forma expresa y por escrito. Si alguno de aquéllos fuera menor no emancipado o estuviera incapacitado, será necesario además el consentimiento de sus representantes legales.

b) Que el donante o los donantes o, en su caso, sus representantes legales, hayan sido informados por escrito, previamente a que otorguen su consentimiento, de los fines a que puede servir la donación, de las consecuencias de la misma, así como de las intervenciones que se vayan a realizar para extraer células o estructuras embriológicas o fetales, de la placenta o las envolturas, y de los riesgos que pueden derivarse de dichas intervenciones.

c) Que se haya producido la expulsión, espontánea o inducida, en la mujer gestante de dichos embriones o fetos, y no haya sido posible mantener su autonomía vital según lo previsto en el artículo 28.3.

d) Que la donación y utilización posterior nunca tenga carácter lucrativo o comercial.

2. En el caso de que hubieren fallecido las personas de las que provienen los embriones o los fetos, será necesario que no conste su oposición expresa. Si el fallecido fuera menor de edad o una persona incapacitada, la donación tendrá lugar a no ser que conste la oposición expresa de quienes ejercieran, en vida de aquéllos, su representación legal.

CAPÍTULO II

Condiciones para la investigación biomédica con embriones y fetos humanos

Artículo 30. *Limitaciones a la investigación con los embriones y fetos vivos en el útero.*

Exclusivamente podrán autorizarse intervenciones sobre el embrión o el feto vivos en el útero cuando tengan un propósito diagnóstico o terapéutico en su propio interés, sin perjuicio de lo previsto legalmente sobre la interrupción voluntaria del embarazo.

Artículo 31 *Requisitos de utilización.*

1. Las investigaciones en embriones o fetos humanos o en sus estructuras biológicas deberán cumplir los siguientes requisitos:

a) Que se trate de embriones o fetos que se encuentren en alguna de las situaciones establecidas en el apartado 1 del artículo 28 de esta Ley.

b) Que se cuente con la donación de los embriones y fetos que se vayan a utilizar en las condiciones previstas en el artículo 29 de esta Ley.

c) Que se elabore un proyecto relativo a la utilización que pretende realizarse y cuente con el informe favorable de la Comisión de Garantías para la Donación y Utilización de Células y Tejidos Humanos.

d) Que la autoridad autonómica o estatal correspondiente haya dado su autorización a la utilización prevista.

2. El equipo responsable del proyecto autorizado deberá comunicar el resultado del mismo al órgano que dio su autorización al proyecto presentado, así como a la Comisión de Garantías para la Donación y Utilización de Células y Tejidos Humanos.

TÍTULO IV

Sobre la obtención y uso de células y tejidos de origen embrionario humano y de otras células semejantes

CAPÍTULO I

Sobre la utilización de ovocitos y preembriones

Artículo 32. *Donación de ovocitos y preembriones.*

1. La investigación con ovocitos y preembriones deberá contar con el consentimiento de las personas de las que provengan, las cuales podrán revocarlo en cualquier momento sin que afecte a la investigación realizada.

2. La donación de ovocitos y de preembriones se registrará por lo dispuesto en la Ley 14/2006, de 26 de mayo, sobre técnicas de reproducción humana asistida.

En el caso de los ovocitos, el consentimiento de las donantes hará referencia expresa a su autorización para la utilización de la técnica o técnicas concretas que vayan a aplicarse a los ovocitos que sean objeto de la donación. A tal fin, los profesionales sanitarios responsables de la obtención de dichos ovocitos suministrarán a las donantes la información oportuna previamente a que otorguen el consentimiento, debiendo dejarse constancia escrita de todo ello.

Artículo 33. *Obtención de células de origen embrionario.*

1. Se prohíbe la constitución de preembriones y embriones humanos exclusivamente con fines de experimentación.

2. Se permite la utilización de cualquier técnica de obtención de células troncales humanas con fines terapéuticos o de investigación, que no comporte la creación de un preembrión o de un embrión exclusivamente con este fin, en los términos definidos en esta Ley, incluida la activación de ovocitos mediante transferencia nuclear.

CAPÍTULO II

Sobre la investigación con muestras biológicas de naturaleza embrionaria

Artículo 34. *Garantías y requisitos para la investigación.*

1. La investigación o experimentación con ovocitos y preembriones sobrantes procedentes de la aplicación de las técnicas de reproducción asistida, o de sus estructuras biológicas, con fines relacionados con la obtención, desarrollo y utilización de líneas celulares troncales embrionarias o con otros fines no vinculados con el desarrollo y aplicación de las técnicas de reproducción asistida, deberán realizarse de

acuerdo con las condiciones establecidas en la Ley 14/2006, de 26 de mayo, y cumplir los siguientes requisitos:

a) Que la investigación respete los principios éticos y el régimen jurídico aplicable, en especial lo dispuesto en esta Ley y en su normativa de desarrollo, y responda a los principios de pertinencia, factibilidad e idoneidad, en particular del investigador principal, del equipo de investigación y de las instalaciones del centro en el que se realizará la investigación.

b) Que se fundamente en un proyecto de investigación autorizado por la autoridad esta-

tal o autonómica competente, previo informe favorable de la Comisión de Garantías para la Donación y la Utilización de Células y Tejidos Humanos, en el supuesto de proyectos en las materias previstas en el artículo 35.

2. La autorización de los proyectos de investigación estará condicionada a que el proyecto incorpore al menos los siguientes elementos:

a) La autorización de la dirección del centro en el que se realizará la investigación, así como el informe favorable del Comité de Ética de la Investigación que le corresponda.

b) La indicación de las relaciones e intereses comunes existentes de cualquier naturaleza, o la ausencia de éstos, entre el equipo y el centro que hayan llevado a cabo cada uno de los procesos de reproducción asistida que hayan generado los preembriones o intervenido para la obtención de los ovocitos.

c) El compromiso escrito de suministrar a la autoridad pública correspondiente los datos que permitan identificar y conocer la conservación de las líneas celulares que pudieran obtenerse como consecuencia del desarrollo de la investigación.

d) El compromiso de la cesión con carácter gratuito de las líneas celulares que puedan obtenerse en el desarrollo de la investigación, para su utilización por otros investigadores.

e) En el caso de la utilización de ovocitos o preembriones, la indicación y la justificación de su número y origen y el documento de consentimiento informado firmado por los donantes o progenitores, respectivamente.

Artículo 35. *Informe de la Comisión de Garantías para la Donación y la Utilización de Células y Tejidos Humanos.*

1. Requerirán el informe previo favorable de la Comisión de Garantías para la Donación y Utilización de Células y Tejidos Humanos, los

proyectos de investigación que versen en todo o en parte sobre las siguientes materias:

a) La investigación con preembriones humanos para la derivación de líneas celulares, para la investigación embriológica y para otros usos de investigación, excepto aquellos relacionados con el desarrollo y aplicación de las técnicas de reproducción asistida.

b) La investigación con células troncales embrionarias humanas.

c) La activación de ovocitos mediante transferencia nuclear para su uso con fines terapéuticos o de investigación.

d) Cualquier otra técnica que, utilizando en todo o en parte muestras biológicas de origen humano, pueda dar lugar a la obtención de células troncales.

e) La investigación con células o tejidos embrionarios obtenidos por cualquiera de los procedimientos señalados en el artículo 33.2.

f) Cualquier otra línea de investigación que incluya material celular de origen embrionario humano u otro funcionalmente semejante.

g) La investigación con líneas de células troncales embrionarias que provengan de otro país, intracomunitario o extracomunitario. Dicho origen vendrá especificado en el proyecto presentado a informe.

2. La autoridad que concedió la autorización a los proyectos de investigación mencionados en el apartado anterior, anualmente deberá dar traslado de sus resultados a la Comisión de Garantías para la Donación y Utilización de Células y Tejidos Humanos.

Artículo 36. *Acceso a los ovocitos y a los preembriones crioconservados.*

El Instituto de Salud Carlos III garantizará el acceso a los preembriones crioconservados sobrantes de las técnicas de reproducción asistida que hayan sido donados con fines de inves-

tigación. Se seguirá el mismo criterio con los ovocitos donados para la investigación.

CAPÍTULO III

Sobre la Comisión de Garantías para la Donación y Utilización de Células y Tejidos Humanos

Artículo 37. *Creación de la Comisión.*

1. Se crea la Comisión de Garantías para la Donación y Utilización de Células y Tejidos Humanos, como el órgano colegiado, adscrito al Instituto de Salud Carlos III, de carácter permanente y consultivo, dirigido a asesorar y orientar sobre la investigación y la experimentación con muestras biológicas de naturaleza embrionaria humana, y a contribuir a la actualización y difusión de los conocimientos científicos y técnicos en esta materia.

2. Las comisiones homólogas que se constituyan en las Comunidades Autónomas tendrán la consideración de comisiones de soporte y referencia de la Comisión de Garantías para la Donación y Utilización de Células y Tejidos Humanos, y colaborarán con ésta en el ejercicio de sus funciones.

Artículo 38. *Funciones de la Comisión.*

1. La Comisión tendrá asignadas las siguientes funciones:

a) Asegurar las garantías científicas, éticas y legales que sean exigibles en relación con las investigaciones indicadas en el artículo 35 y evaluar anualmente sus resultados.

b) Emitir, a petición de las autoridades sanitarias del Estado y de las comunidades autónomas, informes sobre la investigación biomédica con células y tejidos de origen humano embrionario y sobre sus aplicaciones clínicas en el ámbito de la medicina regenerativa.

c) Emitir informe preceptivo sobre proyectos de investigación que requieran la entrada y/o

salida de material embrionario. En el caso de proyectos de investigación con líneas de células troncales embrionarias procedentes de países no pertenecientes a la Unión Europea, la Comisión sólo emitirá su informe cuando el proyecto incorpore la documentación que acredite el origen, los procedimientos y garantías en la obtención y tratamiento de las líneas de células troncales y la normativa del país de origen que regula esta materia.

2. La Comisión emitirá el informe preceptivo sobre los proyectos de investigación recibidos en el plazo máximo de tres meses.

Artículo 39. *Composición de la Comisión.*

1. La Comisión constará de doce miembros. Todos ellos serán especialistas de reconocido prestigio en investigación en terapia celular o medicina regenerativa, en bioética y en derecho vinculado con temas biomédicos.

2. Los miembros de la Comisión actuarán en todo momento con criterios de independencia e imparcialidad.

3. Sus miembros serán nombrados por el Ministro de Sanidad y Consumo por periodos de tres años, con la siguiente distribución:

a) Seis representantes designados por el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud a propuesta de las comunidades autónomas.

b) Seis representantes de la Administración General del Estado, dos por el Ministerio de Sanidad y Consumo, dos por el de Justicia y dos por el de Educación y Ciencia.

4. El Presidente de la Comisión será nombrado de entre sus miembros por el Ministro de Sanidad y Consumo.

5. El Secretario de la Comisión será un funcionario con rango de Subdirector General perteneciente al Instituto de Salud Carlos III, que actuará con voz y sin voto.

6. Los miembros de la Comisión tendrán acceso a la información precisa sobre los proyectos de investigación con células y tejidos a que hace referencia este Título, sobre el Registro Nacional de Actividad y Resultados de los Centros y Servicios de Reproducción Asistida al que se refiere la Ley 14/2006, de 26 de mayo, sobre técnicas de reproducción humana asistida, y sobre el Registro Nacional de Líneas Celulares.

CAPÍTULO IV

Sobre la promoción y coordinación de la investigación con células y tejidos de origen embrionario humano

Artículo 40. *Promoción y coordinación.*

1. La promoción y coordinación de la investigación con muestras biológicas de naturaleza embrionaria será responsabilidad del Ministerio de Sanidad y Consumo, a través del Instituto de Salud Carlos III, sin perjuicio de las competencias que puedan corresponder a las comunidades autónomas.

2. Los proyectos de investigación que deban ser informados por la Comisión de Garantías para la Donación y Utilización de Células y Tejidos Humanos serán remitidos a ésta por la autoridad competente, a través del Instituto de Salud Carlos III, por el procedimiento que se establezca reglamentariamente.

Artículo 41. *Registro de proyectos.*

El Instituto de Salud Carlos III será responsable del mantenimiento del registro de proyectos de investigación, cuyos datos se basarán en los que sean proporcionados por las autoridades competentes para autorizar los proyectos, y contará con la información actualizada sobre el registro de preembriones, ovocitos y líneas celulares disponibles en los centros de fecundación

in vitro, en el Registro Nacional de Donantes y en el Banco Nacional de Líneas Celulares.

Dicho registro incluirá, al menos:

a) Los datos identificativos del centro donde se realizará el proyecto y del equipo investigador responsable de su ejecución.

b) La documentación aportada por el investigador principal en el que consten los objetivos, los protocolos que se van a utilizar y los resultados esperables del proyecto.

c) El informe de la Comisión de Garantías para la Donación y Utilización de Células y Tejidos Humanos.

d) La certificación de la autorización para realizar la investigación otorgada por parte de la autoridad a la que corresponda darla.

e) A la finalización de la investigación autorizada, un informe de evaluación de la Comisión de Garantías para la Donación y Utilización de Células y Tejidos Humanos.

Artículo 42. *El Banco Nacional de Líneas Celulares.*

1. El Banco Nacional de Líneas Celulares tendrá una estructura en forma de red, con un nodo central encargado de la coordinación, y estará adscrito al Instituto de Salud Carlos III.

2. El Banco Nacional de Líneas Celulares promoverá la calidad y seguridad de los procedimientos sobre los que ejerza su competencia, mantendrá la confidencialidad de los datos y demás exigencias respecto de las actuaciones que lleve a cabo, de acuerdo con lo establecido en la Ley 14/2006, de 26 de mayo, sobre técnicas de reproducción humana asistida, y en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal, y contemplará en sus actuaciones los principios de precaución, proporcionalidad y ausencia de lucro.

3. La Comisión Técnica del Banco Nacional de Líneas Celulares, cuya composición y funcio-

nes se determinarán por orden del Ministro de Sanidad y Consumo, velará porque el acceso a las líneas celulares para la ejecución de proyectos de investigación se realice dentro de los principios científicos, éticos y jurídicos vigentes y deberá contar con la información actualizada sobre el registro de embriones y líneas celulares disponibles en los centros de fecundación in vitro y en los bancos de líneas celulares.

Artículo 43. *Utilización de líneas celulares.*

La utilización de líneas celulares o de muestras biológicas que se deriven de las investigaciones a las que se refiere este título se registrará por lo establecido en esta Ley y, en su caso, en la normativa sobre ensayos clínicos y sobre utilización clínica de células y tejidos.

TÍTULO V

Análisis genéticos, muestras biológicas y biobancos

CAPÍTULO I

Disposiciones de carácter general

Artículo 44. *Objeto.*

Este título tiene por objeto:

1.º Establecer los requisitos que deben cumplir las instituciones y las personas que realicen los análisis genéticos y traten o almacenen datos genéticos de carácter personal y muestras biológicas.

2.º Velar por el correcto empleo de las muestras biológicas para investigación biomédica.

3.º Establecer los requisitos que deben cumplir los biobancos para su creación y funcionamiento.

4.º Asegurar la gratuidad en todo el proceso de donación, cesión, almacenaje y utilización de muestras biológicas tanto para los sujetos fuente como para los depositantes, sin perjuicio de la compensación de los costes.

Artículo 45. *Principios rectores específicos.*

Además de las garantías establecidas en el título I de esta Ley, se aplicarán los siguientes principios:

a) Accesibilidad y equidad: deberá garantizarse la igualdad en el acceso a los análisis genéticos sin consideraciones económicas y sin requisitos previos relativos a posibles opciones personales.

b) Protección de datos: se garantizará el derecho a la intimidad y el respeto a la voluntad del sujeto en materia de información, así como la confidencialidad de los datos genéticos de carácter personal.

c) Gratuidad: todo el proceso de donación, cesión, almacenaje y utilización de muestras biológicas tanto para los sujetos fuente como para los depositantes, deberá estar desprovisto de finalidad o ánimo de lucro. Los datos genéticos de carácter personal no podrán ser utilizados con fines comerciales.

d) Consentimiento: deberá obtenerse previamente el consentimiento escrito del sujeto fuente o en su caso de sus representantes legales para el tratamiento de muestras con fines de investigación o de datos genéticos de carácter personal.

e) Calidad de los datos: los datos obtenidos de los análisis genéticos no podrán ser tratados ni cedidos con fines distintos a los previstos en esta Ley.

CAPÍTULO II**Análisis genéticos y tratamiento de datos genéticos de carácter personal****Artículo 46.** *Indicación de los análisis genéticos.*

En los términos previstos en el artículo 1.2, los análisis genéticos se realizarán para la identificación del estado de afectado, de no

afectado o de portador de una variante genética que pueda predisponer al desarrollo de una enfermedad específica de un individuo, o condicionar su respuesta a un tratamiento concreto.

Artículo 47. *Información previa a la realización de análisis genéticos con fines de investigación en el ámbito sanitario.*

Sin perjuicio de lo establecido en la legislación sobre protección de datos de carácter personal, antes de que el sujeto preste el consentimiento en los términos previstos en el artículo 48, deberá recibir la siguiente información por escrito:

1.º Finalidad del análisis genético para el cual consiente.

2.º Lugar de realización del análisis y destino de la muestra biológica al término del mismo, sea aquél la disociación de los datos de identificación de la muestra, su destrucción, u otros destinos, para lo cual se solicitará el consentimiento del sujeto fuente en los términos previstos en esta Ley.

3.º Personas que tendrán acceso a los resultados de los análisis cuando aquellos no vayan a ser sometidos a procedimientos de disociación o de anonimización.

4.º Advertencia sobre la posibilidad de descubrimientos inesperados y su posible trascendencia para el sujeto, así como sobre la facultad de este de tomar una posición en relación con recibir su comunicación.

5.º Advertencia de la implicación que puede tener para sus familiares la información que se llegue a obtener y la conveniencia de que él mismo, en su caso, transmita dicha información a aquéllos.

6.º Compromiso de suministrar consejo genético, una vez obtenidos y evaluados los resultados del análisis.

Artículo 48. Consentimiento.

1. Será preciso el consentimiento expreso y específico por escrito para la realización de un análisis genético.

2. En el ámbito sanitario se podrán obtener y analizar muestras de personas fallecidas siempre que pueda resultar de interés para la protección de la salud, salvo que el fallecido lo hubiese prohibido expresamente en vida y así se acredite. A tal fin serán consultados los documentos de instrucciones previas y, en su defecto, el criterio de los familiares más próximos del fallecido.

El acceso de los familiares biológicos a la información derivada del análisis genético del fallecido se limitará a los datos genéticos pertinentes para la protección de la salud de aquéllos.

3. Para acceder a un cribado genético será preciso el consentimiento explícito y por escrito del interesado. El Comité de Ética de la Investigación determinará los supuestos en los que el consentimiento podrá expresarse verbalmente. En todo caso, cuando el cribado incluya enfermedades no tratables o los beneficios sean escasos o inciertos, el consentimiento se obtendrá siempre por escrito.

4. La realización de análisis genéticos sobre preembriones in vivo y sobre embriones y fetos en el útero requerirá el consentimiento escrito de la mujer gestante.

El análisis genético de un preembrión in vitro no transferido se regirá por lo establecido en la Ley sobre técnicas de reproducción humana asistida.

Artículo 49. Derecho a la información y derecho a no ser informado.

1. El sujeto fuente será informado de los datos genéticos de carácter personal que se obtengan del análisis genético según los términos

en que manifestó su voluntad, sin perjuicio del derecho de acceso reconocido en la legislación sobre protección de datos de carácter personal, que podrá suponer la revocación de la previa manifestación de voluntad libre otorgada.

2. Cuando el sujeto fuente haya ejercido el derecho a no ser informado de los resultados de un análisis genético sólo se suministrará la información que sea necesaria para el seguimiento del tratamiento prescrito por el médico y aceptado por el paciente. Cuando esta información sea necesaria para evitar un grave perjuicio para la salud de sus familiares biológicos, se podrá informar a los afectados o a su representante legalmente autorizado. En todo caso, la comunicación se limitará exclusivamente a los datos necesarios para estas finalidades.

Artículo 50. Acceso a los datos genéticos por personal sanitario.

1. Los profesionales sanitarios del centro o establecimiento donde se conserve la historia clínica del paciente tendrán acceso a los datos que consten en la misma en tanto sea pertinente para la asistencia que presten al paciente, sin perjuicio de los deberes de reserva y confidencialidad a los que estarán sometidos.

2. Los datos genéticos de carácter personal sólo podrán ser utilizados con fines epidemiológicos, de salud pública, de investigación o de docencia cuando el sujeto

interesado haya prestado expresamente su consentimiento, o cuando dichos datos hayan sido previamente anonimizados.

3. En casos excepcionales y de interés sanitario general, la autoridad competente, previo informe favorable de la autoridad en materia de protección de datos, podrá autorizar la utilización de datos genéticos codificados, siempre asegurando que no puedan relacionarse o asociarse con el sujeto fuente por parte de terceros.

Artículo 51. *Deber de confidencialidad y derecho a la protección de los datos genéticos.*

1. El personal que acceda a los datos genéticos en el ejercicio de sus funciones quedará sujeto al deber de secreto de forma permanente. Sólo con el consentimiento expreso y escrito de la persona de quien proceden se podrán revelar a terceros datos genéticos de carácter personal.

Si no es posible publicar los resultados de una investigación sin identificar a los sujetos fuente, tales resultados sólo podrán ser publicados con su consentimiento.

2. En el caso de análisis genéticos a varios miembros de una familia los resultados se archivarán y comunicarán a cada uno de ellos de forma individualizada. En el caso de personas incapacitadas o menores se informará a sus tutores o representantes legales.

Artículo 52. *Conservación de los datos.*

1. Los datos genéticos de carácter personal se conservarán durante un período mínimo de cinco años desde la fecha en que fueron obtenidos, transcurrido el cual el interesado podrá solicitar su cancelación.

2. Si no mediase solicitud del interesado, los datos se conservarán durante el plazo que sea necesario para preservar la salud de la persona de quien proceden o de terceros relacionados con ella.

3. Fuera de estos supuestos, los datos únicamente podrán conservarse, con fines de investigación, de forma anonimizada, sin que sea posible la identificación del sujeto fuente.

Artículo 53. *Análisis genéticos en preembriones, embriones o fetos.*

Los resultados de los análisis genéticos realizados en material embrionario o fetal estarán sometidos a los principios de protección

de datos y de confidencialidad establecidos en esta Ley. El mismo criterio regirá en relación con cualquier otra muestra biológica que pueda contener información genética de la persona que aportó su propio material biológico para la obtención de aquél.

Artículo 54. *Cribado genético.*

1. Los cribados genéticos estarán dirigidos a detectar una enfermedad o riesgo grave para la salud en el individuo participante o en su descendencia, con la finalidad de tratar precozmente la enfermedad u ofrecer el acceso a medidas preventivas.

2. Las autoridades sanitarias determinarán, basándose en criterios objetivos, la pertinencia del cribado genético en atención a las enfermedades a prevenir o tratar. Velarán, asimismo, por que se garantice el acceso universal y equitativo de la población para la cual está indicado el cribado, por la organización y planificación del programa, así como por la calidad de las pruebas de cribado, de las pruebas diagnósticas de segundo nivel y de las prestaciones preventivas y terapéuticas que se ofrezcan.

3. Para la realización del cribado se tendrán en cuenta los aspectos psico-sociales y su integración en el sistema sanitario. Asimismo, el programa específico de cribado de que se trate será evaluado por el comité de ética del centro donde se realice.

4. Se establecerán los procedimientos apropiados para el seguimiento y evaluación continuada del programa.

5. La participación en un cribado genético se ofrecerá a todos los miembros de la población a la que va dirigido, para lo cual será preciso el consentimiento por escrito previo de cada sujeto afectado en los términos previstos en los artículos 4 y 48.3.

6. La información previa a dicho consentimiento se hará por escrito y se referirá a:

a) Las características y objetivos que se persiguen con el cribado.

b) La naturaleza voluntaria de la participación.

c) La validez y fiabilidad de las pruebas de cribado y de las pruebas diagnósticas de segundo nivel.

d) La posibilidad de obtener falsos positivos y, en consecuencia, la necesidad de confirmar o descartar el diagnóstico.

e) Los períodos de tiempo que transcurrirán entre las distintas etapas del proceso del cribado.

f) Las posibilidades existentes de tratamiento y prevención de la enfermedad una vez diagnosticada.

g) Las incomodidades, riesgos y acontecimientos adversos que podrán derivarse del proceso diagnóstico, incluyendo los asociados a la toma de muestras y a las medidas terapéuticas o preventivas que ofrezca el programa.

7. Será de aplicación a las pruebas empleadas con ocasión de los cribados genéticos el régimen establecido por esta Ley para los análisis genéticos.

Artículo 55. Consejo genético.

1. Cuando se lleve a cabo un análisis genético con fines sanitarios será preciso garantizar al interesado un asesoramiento genético apropiado, en la forma en que reglamentariamente se determine, respetando en todo caso el criterio de la persona interesada.

2. El profesional que realice o coordine el consejo genético deberá ofrecer una información y un asesoramiento adecuados, relativos tanto a la trascendencia del diagnóstico genético resultante, como a las posibles alternativas por las que podrá optar el sujeto a la vista de aquél.

Artículo 56. Requisitos de calidad.

Todo el proceso de consejo genético y de práctica de análisis genéticos con fines sanitarios deberá ser realizado por personal cualificado y deberá llevarse a cabo en centros acreditados que reúnan los requisitos de calidad que reglamentariamente se establezcan al efecto.

Artículo 57. Acreditación de centros de análisis genéticos.

La autoridad autonómica o estatal competente acreditará los centros, públicos o privados, que puedan realizar análisis genéticos y que, en todo caso, habrán de cumplir lo dispuesto en los artículos 46 a 57 de esta Ley.

CAPÍTULO III

Utilización de muestras biológicas humanas con fines de investigación biomédica

Artículo 58. Obtención de las muestras.

1. La obtención de muestras biológicas con fines de investigación biomédica podrá realizarse únicamente cuando se haya obtenido previamente el consentimiento escrito del sujeto fuente y previa información de las consecuencias y los riesgos que pueda suponer tal obtención para su salud. Dicho consentimiento será revocable.

2. El consentimiento del sujeto fuente será siempre necesario cuando se pretendan utilizar con fines de investigación biomédica muestras biológicas que hayan sido obtenidas con una finalidad distinta, se proceda o no a su anonimización.

No obstante lo anterior, de forma excepcional podrán tratarse muestras codificadas o identificadas con fines de investigación biomédica sin el consentimiento del sujeto fuente, cuando la obtención de dicho consentimiento

no sea posible o represente un esfuerzo no razonable en el sentido del artículo 3.i) de esta Ley. En estos casos se exigirá el dictamen favorable del Comité de Ética de la Investigación correspondiente, el cual deberá tener en cuenta, como mínimo, los siguientes requisitos:

a) Que se trate de una investigación de interés general.

b) Que la investigación se lleve a cabo por la misma institución que solicitó el consentimiento para la obtención de las muestras.

c) Que la investigación sea menos efectiva o no sea posible sin los datos identificativos del sujeto fuente.

d) Que no conste una objeción expresa del mismo.

e) Que se garantice la confidencialidad de los datos de carácter personal.

3. Sin perjuicio de lo establecido en el artículo 7, podrá fijarse una compensación económica por las molestias físicas, los gastos y otros inconvenientes que puedan derivarse de la toma de la muestra.

4. Cuando, por razones de salud, el sujeto fuente o su familia lo necesiten podrán hacer uso de las muestras, siempre que estén disponibles y no se encuentren anonimizadas.

5. La obtención de muestras biológicas de menores de edad y personas incapacitadas con fines de investigación biomédica, estará sometida a las siguientes condiciones:

a) Que se adopten las medidas necesarias para garantizar que el riesgo de la intervención sea mínimo para el sujeto fuente.

b) Que de la investigación se puedan obtener conocimientos relevantes sobre la enfermedad o situación objeto de investigación, de vital importancia para entenderla, paliarla o curarla.

c) Que estos conocimientos no puedan ser obtenidos de otro modo.

d) Que se cuente con la autorización por par-

te de los representantes legales del menor o de la persona incapacitada o que, en su caso, existan garantías sobre el correcto consentimiento de los sujetos fuente.

6. En los estudios de diversidad genética se respetarán siempre las tradiciones locales y étnicas, evitando en todo caso prácticas de estigmatización y discriminación.

Artículo 59. *Información previa a la utilización de la muestra biológica.*

1. Sin perjuicio de lo previsto en la legislación sobre protección de datos de carácter personal, y en particular, en el artículo 45 de esta Ley, antes de emitir el consentimiento para la utilización de una muestra biológica con fines de investigación biomédica que no vaya a ser sometida a un proceso de anonimización, el sujeto fuente recibirá la siguiente información por escrito:

a) Finalidad de la investigación o línea de investigación para la cual consiente.

b) Beneficios esperados.

c) Posibles inconvenientes vinculados con la donación y obtención de la muestra, incluida la posibilidad de ser contactado con posterioridad con el fin de recabar nuevos datos u obtener otras muestras.

d) Identidad del responsable de la investigación.

e) Derecho de revocación del consentimiento y sus efectos, incluida la posibilidad de la destrucción o de la anonimización de la muestra y de que tales efectos no se extenderán a los datos resultantes de las investigaciones que ya se hayan llevado a cabo.

f) Lugar de realización del análisis y destino de la muestra al término de la investigación: disociación, destrucción, u otras investigaciones, y que en su caso, comportará a su vez el cumplimiento de los requerimientos previstos

en esta Ley. En el caso de que estos extremos no se conozcan en el momento, se establecerá el compromiso de informar sobre ello en cuanto se conozca.

g) Derecho a conocer los datos genéticos que se obtengan a partir del análisis de las muestras donadas.

h) Garantía de confidencialidad de la información obtenida, indicando la identidad de las personas que tendrán acceso a los datos de carácter personal del sujeto fuente.

i) Advertencia sobre la posibilidad de que se obtenga información relativa a su salud derivada de los análisis genéticos que se realicen sobre su muestra biológica, así como sobre su facultad de tomar una posición en relación con su comunicación.

j) Advertencia de la implicación de la información que se pudiera obtener para sus familiares y la conveniencia de que él mismo, en su caso, transmita dicha información a aquéllos.

k) Indicación de la posibilidad de ponerse en contacto con él/ella, para lo que podrá solicitársele información sobre el modo de hacerlo.

2. En el caso de utilización de muestras que vayan a ser anonimizadas, el sujeto fuente recibirá la información contenida en los apartados a), b), c) y d) de este artículo.

Artículo 60. *Consentimiento sobre la utilización de la muestra biológica.*

1. El consentimiento sobre la utilización de la muestra biológica se otorgará, bien en el acto de obtención de la muestra, bien con posterioridad, de forma específica para una investigación concreta.

2. El consentimiento específico podrá prever el empleo de la muestra para otras líneas de investigación relacionadas con la inicialmente propuesta, incluidas las realizadas por terceros. Si no fuera este el caso, se solicitará al

sujeto fuente que otorgue, si lo estima procedente, un nuevo consentimiento.

3. El consentimiento podrá ser revocado, totalmente o para determinados fines, en cualquier momento. Cuando la revocación se refiera a cualquier uso de la muestra, se procederá a su inmediata destrucción, sin perjuicio de la conservación de los datos resultantes de las investigaciones que se hubiesen realizado con carácter previo.

Artículo 61. *Conservación y destrucción de las muestras.*

1. En el caso de que la muestra sea conservada, el sujeto fuente será informado por escrito de las condiciones de conservación, objetivos, usos futuros, cesión a terceros y condiciones para poder retirarlas o pedir su destrucción. No obstante, las muestras biológicas utilizadas en investigación biomédica se conservarán únicamente en tanto sean necesarias para los fines que justificaron su recogida, salvo que el sujeto fuente haya otorgado su consentimiento explícito para otros usos posteriores.

2. Lo indicado en el apartado anterior se entiende aplicable en tanto los datos de identificación de la muestra no hayan sido sometidos a su anonimización de conformidad con lo previsto en esta Ley.

Artículo 62. *Informe del Comité de Ética de la Investigación.*

Será preciso, en todo caso, el informe favorable del Comité de Ética de la Investigación correspondiente al centro para la obtención y utilización de muestras biológicas para investigación biomédica y para estudios de biodiversidad, en particular cuando se haya previsto la utilización de muestras biológicas procedentes de personas fallecidas o cuando se pretenda la incorporación de una muestra

biológica a una línea de investigación no relacionada con aquella para la que se obtuvo inicialmente consentimiento.

CAPÍTULO IV

Biobancos

Artículo 63. *Interés científico.*

La autorización de la creación de un biobanco requerirá que su organización, objetivos y medios disponibles justifiquen su interés biomédico.

Artículo 64. *Autorización.*

1. Será competencia del Ministro de Sanidad y Consumo la creación de bancos nacionales de muestras biológicas que se estimen convenientes en razón del interés general.

2. Para la constitución de otros biobancos será precisa la autorización de la autoridad competente de la Comunidad Autónoma correspondiente.

Artículo 65. *Titularidad.*

1. La persona física o jurídica, pública o privada, que ostente la titularidad de un biobanco será el responsable del mismo.

2. Si se produjera el cambio de titularidad de la persona responsable del biobanco, o la modificación o ampliación de los objetivos de aquél, se comunicará tal circunstancia a la autoridad competente, que, en su caso, otorgará una nueva autorización.

Artículo 66. *Organización del biobanco.*

1. El biobanco deberá contar con un director científico, un responsable del fichero y estará adscrito a sendos comités externos, uno científico y otro de ética, respectivamente, que asistirán al director del biobanco en sus funciones.

2. El director del biobanco tendrá las siguientes obligaciones:

a) Velar por el cumplimiento de la legislación vigente.

b) Mantener un registro de actividades del biobanco.

c) Garantizar la calidad, la seguridad y la trazabilidad de los datos y muestras biológicas almacenadas y de los procedimientos asociados al funcionamiento del biobanco.

d) Elaborar un informe anual de actividades, que pondrán a disposición de la autoridad que dio la autorización para creación del biobanco.

e) Atender las consultas o reclamaciones que puedan dirigirse al biobanco.

f) Elaborar el documento de buena práctica del biobanco.

g) Elaborar la memoria descriptiva que recoja las características de las colecciones, los criterios de inclusión y los propósitos para los cuales se constituye la colección, la forma en que se ha reunido la colección histórica, y la información que puede asociarse a las muestras.

3. El responsable del fichero atenderá las solicitudes de ejercicio de los derechos de acceso, rectificación, cancelación u oposición formuladas por los sujetos fuente, de conformidad con lo dispuesto en la normativa vigente sobre protección de datos de carácter personal.

Artículo 67. *Registro Nacional de Biobancos.*

1. Una vez constituido el biobanco según el procedimiento anterior, la autoridad competente procederá a su registro en el Registro Nacional de Biobancos para Investigación Biomédica, bajo la dependencia del Instituto de Salud Carlos III. Previamente habrán de inscribirse en la Agencia Española de Protección de Datos, de conformidad con la legislación vigente. Los datos de este Registro se basarán en los que

sean proporcionados por las autoridades competentes para autorizar los biobancos.

2. Cualquier persona o establecimiento público o privado que tengan una o más colecciones ordenadas de muestras o material biológico humano procedentes de personas identificadas o identificables, deberán inscribirlas, asimismo, en el Registro Nacional de Biobancos. Dicho requisito será independiente de su inscripción en los registros de otras instituciones debido a su especial naturaleza o finalidad.

3. El Ministerio de Sanidad y Consumo certificará la naturaleza y alcance de la colección una vez inscrita.

4. No estarán sometidas a la indicada inscripción las colecciones mantenidas por personas físicas para usos exclusivamente personales, ni las muestras, aunque estén ordenadas como colección, que se hayan obtenido para la realización de los análisis pertinentes con fines diagnósticos y, en su caso, de tratamiento del sujeto fuente, y que no se mantengan almacenados durante un período de tiempo superior al cumplimiento de estos objetivos.

Artículo 68. *Inspecciones y medidas de control.*

La autoridad competente llevará a cabo inspecciones periódicas para garantizar que los biobancos cumplen las condiciones de instalación, organización y funcionamiento con las que fueron autorizados.

Artículo 69. *Obtención y cesión de muestras.*

1. La obtención de muestras se realizará de acuerdo con lo previsto en el capítulo III de este título.

2. Las muestras almacenadas en el biobanco serán cedidas a título gratuito a terceros que las precisen con fines de investigación biomédica. Sólo se cederán muestras para las solici-

tudes que procedan de proyectos de investigación que han sido científicamente aprobados. La solicitud contendrá información acerca del proyecto a desarrollar, compromiso explícito del centro solicitante y/o de los investigadores que participen en el proyecto de no utilizar el material solicitado para un uso diferente del señalado en el mismo. Llevará el visto bueno de los comités científico y ético del banco.

3. Podrán repercutirse con la cesión de cada muestra los costes de obtención, mantenimiento, manipulación, envío y otros gastos de similar naturaleza relacionados con las muestras. En cualquier caso la cantidad de muestra cedida será la mínima necesaria para la realización del proyecto.

4. La obtención, transporte, almacenamiento, manipulación y envío de muestras se hará en condiciones de bioseguridad, de conformidad con la legislación aplicable.

5. La denegación total o parcial por el biobanco de la entrega de las muestras que se le soliciten con fines de investigación biomédica requerirá una decisión motivada de la persona responsable, para lo que tendrá a la vista los informes previos respectivos del director científico y de los comités científico y ético que se mencionan en el artículo 66.1.

6. La cesión de muestras podrá ir acompañada de la información clínica asociada, en cuyo caso los datos estarán protegidos según lo dispuesto en la Ley de Autonomía del Paciente y la Ley de Protección de Datos de Carácter Personal.

Artículo 70. *Derechos de los sujetos fuente.*

1. Será de aplicación para las muestras biológicas depositadas en biobancos lo dispuesto en los artículos del capítulo III del presente título relativos a la obtención, información previa, consentimiento, confidencialidad,

cesión, conservación de datos y muestras, acceso a los datos y derecho a no ser informado.

2. No obstante lo establecido en el apartado anterior, las muestras biológicas que se incorporen a los biobancos podrán utilizarse para cualquier investigación biomédica, en los términos que prescribe esta Ley, siempre que el sujeto fuente o, en su caso, sus representantes legales hayan prestado su consentimiento en estos términos.

Artículo 71. Clausura o cierre del biobanco.

1. La autoridad competente podrá decidir, de oficio o a instancia de parte y mediante resolución motivada, la clausura o el cierre del biobanco en los casos en los que no se cumplan los requisitos sobre su creación, organización y funcionamiento establecidos en esta Ley, o cuando su titular manifieste la voluntad de no continuar con su actividad.

2. En dicha resolución se indicará, asimismo, el destino de las muestras almacenadas en el biobanco que vaya a ser clausurado o cerrado.

TÍTULO VI

Infracciones, sanciones y compensaciones por daños

Artículo 72. Disposiciones generales.

1. Las infracciones que establece esta Ley relativas a la obtención y uso de células y tejidos de origen humano, a la utilización de procedimientos invasivos en la investigación biomédica, así como a los datos genéticos de carácter personal, serán objeto de las sanciones administrativas correspondientes, previa instrucción del oportuno expediente, sin perjuicio de las responsabilidades civiles, penales o de otro orden que puedan concurrir.

2. La potestad sancionadora regulada en esta Ley se ejercerá, en lo no previsto en la

misma, de conformidad con lo dispuesto en la Ley 30/1992, de Régimen Jurídico de las Administraciones Públicas y del Procedimiento Administrativo Común, en la Ley 14/1986, de 25 de abril, General de Sanidad y en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal.

3. Cuando, a juicio de la Administración, la infracción pudiera ser constitutiva de delito o falta, el órgano administrativo dará traslado al Ministerio Fiscal, absteniéndose aquél de proseguir el procedimiento sancionador mientras la autoridad judicial no se haya pronunciado.

La sanción penal excluirá la imposición de sanción administrativa cuando aquélla se imponga por los mismos hechos y en función de los mismos intereses públicos protegidos, si bien deberán exigirse las demás responsabilidades que se deduzcan de otros hechos o infracciones concurrentes.

De no haberse estimado la existencia de delito o falta, la administración continuará el expediente sancionador tomando como base, en su caso, los hechos que los tribunales hayan considerado probados.

4. Las medidas administrativas que hubieran sido adoptadas para salvaguardar el derecho a la protección de la salud y la seguridad de las personas se mantendrán en tanto la autoridad judicial se pronuncie sobre las mismas.

5. Las infracciones muy graves prescribirán a los tres años; las graves, a los dos años, y las leves, a los seis meses. Las sanciones impuestas por faltas muy graves prescribirán a los tres años; las impuestas por faltas graves, a los dos años, y las impuestas por faltas leves, al año.

Artículo 73. Responsabilidades.

1. De las diferentes infracciones será responsable su autor.

2. Cuando el cumplimiento de las obligaciones previstas en esta Ley corresponda a varias personas conjuntamente, responderán de forma solidaria de conformidad con lo dispuesto en el artículo 130.3 de la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, de Régimen Jurídico de las Administraciones Públicas y del Procedimiento Administrativo Común. La misma norma será aplicable a los directores de los centros o servicios por el incumplimiento de las referidas obligaciones por parte de los profesionales biomédicos dependientes de aquéllos.

Artículo 74. Infracciones.

1. Las infracciones se calificarán como leves, graves, o muy graves, atendiendo a la lesividad del hecho, a la cuantía del eventual beneficio obtenido, a la alteración sanitaria y social producida y a su grado de intencionalidad.

2. Además de las contempladas en la Ley General de Sanidad, la Ley de Protección de Datos de Carácter Personal, la Ley sobre técnicas de reproducción humana asistida, la Ley básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de documentación clínica y en aquellas otras normas establecidas por las comunidades autónomas, a los efectos de esta Ley se consideran como infracciones leves, graves y muy graves, las siguientes:

A) Son infracciones leves:

Las que comporten el incumplimiento de cualquier obligación o la vulneración de cualquier prohibición establecidas en esta Ley, siempre que en razón de los criterios contemplados en este artículo no proceda su calificación como infracciones graves o muy graves.

B) Son infracciones graves:

a) La inobservancia de las prescripciones, condiciones, requisitos y autorizaciones previas

que se establecen en esta Ley para el funcionamiento de los registros previstos en esta Ley.

b) La omisión de datos, consentimientos y referencias exigidas por esta Ley.

c) La ausencia de suministro de datos a la autoridad sanitaria que corresponda para el funcionamiento de los registros previstos en esta Ley, de los datos correspondientes.

d) La ruptura de las condiciones de confidencialidad de los datos de los donantes establecidas en esta Ley.

e) El incumplimiento de la gratuidad de la donación de preembriones, embriones y fetos, en los términos establecidos en la Ley.

f) El incumplimiento de las normas y garantías establecidas para el traslado de células y tejidos de origen embrionario humano entre países.

C) Son infracciones muy graves:

a) La realización de cualquier intervención dirigida a la introducción de una modificación en el genoma de la descendencia.

b) Mantener el desarrollo in vitro de los preembriones más allá del límite de 14 días siguientes a la fecundación del ovocito, descontando de ese tiempo el que pudieran haber estado crioconservados.

c) Mantener embriones o fetos vivos fuera del útero con cualquier fin distinto a la procreación.

d) La extracción de células o tejidos de embriones o fetos en desarrollo, de la placenta o de sus envolturas con fines que no sean diagnósticos o terapéuticos en el propio interés de aquellos, salvo en los casos previstos en la Ley 14/2006, de 26 de mayo, sobre técnicas de reproducción humana asistida.

e) El incumplimiento de lo dispuesto en el artículo 33.

f) La producción de híbridos interespecíficos que utilicen material genético humano, a salvo

de lo previsto en la Ley sobre técnicas de reproducción humana asistida.

g) La inobservancia de las prescripciones, condiciones, requisitos o autorizaciones previas que se establecen en esta Ley para la obtención y uso de células y tejidos de origen embrionario humano u otro funcionalmente semejante.

Artículo 75. Sanciones.

1. Las infracciones leves contra lo previsto en esta Ley serán sancionadas con multa de hasta 600 euros, las graves con multa desde 601 euros hasta 10.000 euros, y las muy graves desde 10.001 euros hasta 1.000.000 de euros.

2. La cuantía de la sanción que se imponga, dentro de los límites indicados, se graduará teniendo en cuenta el riesgo generado, la repercusión social de la infracción, el beneficio que haya reportado al infractor la conducta sancionada y la previa comisión de una o más infracciones contra esta Ley.

3. En todo caso, cuando la cuantía de la multa resulte inferior al beneficio obtenido por la comisión de la infracción, la sanción será aumentada hasta el doble del importe en que se haya beneficiado el infractor.

4. Si un mismo hecho fuera constitutivo de dos o más infracciones tipificadas en ésta u otras Leyes, se tomará en consideración únicamente aquélla que comporte la mayor sanción.

5. Las cuantías de las multas serán revisadas y actualizadas periódicamente por el Gobierno, teniendo en cuenta la variación de los índices de precios al consumo.

6. Sin perjuicio de las sanciones previstas en este artículo, las infracciones graves o muy graves llevarán aparejadas la revocación de la autorización concedida para la investigación o actividad de que se trate.

Asimismo, en casos especialmente graves podrá acordarse la exclusión de autorización de cualquiera de las actividades reguladas en esta Ley por un período de uno a cinco años. Para la imposición de esta medida se tendrán en cuenta el riesgo generado, la repercusión social de la infracción, el beneficio que haya reportado al infractor la conducta sancionada y la previa comisión de una o más infracciones contra esta Ley.

Artículo 76.

Los órganos competentes ejercerán las funciones de control e inspección, de oficio o a instancia de parte, así como la instrucción y resolución de expedientes sancionadores.

TÍTULO VII

El Comité de Bioética de España

Artículo 77. Naturaleza del Comité.

Se crea el Comité de Bioética de España, como órgano colegiado, independiente y de carácter consultivo, sobre materias relacionadas con las implicaciones éticas y sociales de la Biomedicina y Ciencias de la Salud.

Estará adscrito al Ministerio de Sanidad y Consumo, que designará su sede.

Artículo 78. Funciones.

1. Son funciones del Comité de Bioética de España:

a) Emitir informes, propuestas y recomendaciones para los poderes públicos de ámbito estatal y autonómico en asuntos con implicaciones éticas relevantes.

b) Emitir informes, propuestas y recomendaciones sobre materias relacionadas con las implicaciones éticas y sociales de la Biomedicina y Ciencias de la Salud que el Comité considere relevantes.

c) Establecer los principios generales para la elaboración de códigos de buenas prácticas de investigación científica, que serán desarrollados por los Comités de Ética de la Investigación.

d) Representar a España en los foros y organismos supranacionales e internacionales implicados en la Bioética.

e) Elaborar una memoria anual de actividades.

f) Cualesquiera otras que les encomiende la normativa de desarrollo de esta Ley.

2. Los informes, propuestas, recomendaciones y demás documentos elaborados por el Comité de Bioética de España podrán ser publicados para general conocimiento y difusión, con pleno respeto a los derechos fundamentales constitucionalmente reconocidos.

3. El Comité de Bioética de España colaborará con otros comités estatales y autonómicos que tengan funciones asesoras sobre las implicaciones éticas y sociales de la Biomedicina y Ciencias de la Salud y fomentará la comunicación entre ellos, sin perjuicio de sus competencias respectivas.

Artículo 79. *Composición y designación de sus miembros.*

1. El Comité estará constituido por un número máximo de doce miembros, elegidos entre personas acreditadamente cualificadas del mundo científico, jurídico y bioético. En su composición deberá procurarse la presencia equilibrada de las distintas disciplinas implicadas en las reflexiones bioéticas.

2. Los miembros del Comité serán nombrados por el Ministro de Sanidad y Consumo, de la forma siguiente:

a) Seis miembros, a propuesta de las comunidades autónomas, según lo acordado a tal efecto en el seno del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud.

b) Seis miembros propuestos por la Administración General del Estado en la proporción siguiente:

1.º Uno por el Ministerio de Justicia.

2.º Uno por el Ministerio de Educación y Ciencia.

3.º Uno por el Ministerio de Industria, Turismo y Comercio.

4.º Tres por el Ministerio de Sanidad y Consumo.

3. El Presidente del Comité será nombrado de entre sus miembros por el Ministro de Sanidad y Consumo.

4. El Secretario del Comité será un funcionario con rango de Subdirector General perteneciente al Instituto de Salud Carlos III, que actuará con voz y sin voto.

Artículo 80. *Duración del mandato y ejercicio del cargo.*

1. Los miembros del Comité tendrán un mandato de cuatro años renovables por una sola vez, salvo que sustituyan, antes de la expiración del plazo, a otro miembro previamente designado, en cuyo caso su mandato lo será por el tiempo que reste hasta completar cuatro años contados desde el nombramiento del miembro originario, sin perjuicio de la posibilidad de renovación.

2. La renovación de los miembros se realizará por mitades cada dos años, salvo la primera, que será por sorteo.

3. Los miembros del Comité cesarán por las causas siguientes:

a) Expiración de su mandato.

b) Renuncia, que surtirá efectos por la mera notificación al Ministro de Sanidad y Consumo.

c) Separación acordada por el Ministro de Sanidad y Consumo, previa audiencia del interesado, por incapacidad permanente para el ejercicio de su función, incumplimiento grave

de sus obligaciones, incompatibilidad sobrevenida o procesamiento por delito doloso. A estos efectos, el auto de apertura del juicio oral se asimilará al auto de procesamiento.

4. Los miembros del Comité actuarán con independencia de las autoridades que los propusieron o nombraron y no podrán pertenecer a los órganos de gobierno de la Administración del Estado, comunidades autónomas o corporaciones locales, así como a las Cortes Generales o Asambleas Legislativas de las Comunidades Autónomas.

Artículo 81. *Funcionamiento.*

1. El Comité funcionará en Pleno y en Comisión Permanente. La composición y funciones de ambos órganos se determinarán reglamentariamente.

2. El funcionamiento del Pleno y de la Comisión Permanente se desarrollará en un reglamento interno, que aprobará el propio Comité en Pleno.

3. En dicho Reglamento se incluirán, al menos, los siguientes aspectos:

- a) Frecuencia de sus reuniones, que como mínimo serán trimestrales.
- b) Procedimientos deliberativos y de toma de decisiones.
- c) Extensión y límites del deber de confidencialidad de sus miembros.
- d) Independencia de los miembros y conflictos de intereses.
- e) Procedimiento de elección del Presidente.

TÍTULO VIII

Promoción y coordinación de la investigación biomédica en el Sistema Nacional de Salud

Artículo 82. *Iniciativa Sectorial de Investigación en Salud.*

1. En la elaboración de la Iniciativa Sectorial de Investigación en Salud, integrada en el

Plan de Investigación Científica, Desarrollo e Innovación Tecnológica, el Ministerio de Sanidad y Consumo tendrá en cuenta las propuestas presentadas por las comunidades autónomas para el establecimiento de las áreas prioritarias, de acuerdo a las necesidades de salud de la población y a los objetivos de mejora en los servicios sanitarios y de salud pública.

En el ejercicio de sus competencias, las comunidades autónomas podrán establecer sus propios planes de investigación biomédica y dispondrán, a través de la Iniciativa Sectorial de Investigación en Salud, de un marco de referencia estatal para la mejor utilización de los recursos existentes y la adaptación estratégica de la investigación a los planes nacionales de actuación sanitaria.

2. En la elaboración de la Iniciativa Sectorial de Investigación en Salud se tendrán en cuenta los recursos humanos, materiales y presupuestarios necesarios para asegurar la financiación regular de la promoción y el desarrollo de la investigación científica y técnica de calidad en biomedicina.

Artículo 83. *Fomento de la actividad investigadora del Sistema Nacional de Salud.*

1. Las actividades de investigación habrán de ser fomentadas en todo el sistema sanitario como elemento fundamental para el progreso del mismo.

2. El Instituto de Salud Carlos III contribuirá a la vertebración de la investigación en el Sistema Nacional de Salud en los términos previstos en el artículo 48 de la Ley 16/2003, de 28 de mayo, de Cohesión y Calidad del Sistema Nacional de Salud, y fomentará y coordinará la investigación en biomedicina mediante la realización de investigación básica y aplicada, el impulso de la investigación epidemiológica y en

salud pública, acreditación y prospectiva científica y técnica, control sanitario, asesoramiento científico-técnico y formación y educación sanitaria en biomedicina.

3. En el ámbito de la regulación sobre investigación recogida en el capítulo IV de la Ley 16/2003, de 28 de mayo, de cohesión y calidad del Sistema Nacional de Salud, el Ministerio de Sanidad y Consumo y las comunidades autónomas fomentarán la intervención de los hospitales como núcleos vertebradores de la investigación en forma cooperativa y de red. En las redes de investigación podrán participar los centros de atención primaria.

4. En la ejecución de la investigación biomédica y en ciencias de la salud del Sistema Nacional de Salud podrán participar organismos públicos de investigación dependientes de la Administración General del Estado y de las comunidades autónomas, sean o no pertenecientes al Sistema Nacional de Salud, universidades y empresas e instituciones de carácter público o privadas sin ánimo de lucro que realicen actividades de investigación y desarrollo tecnológico.

Los programas incluidos en la investigación biomédica podrán ser ejecutados asimismo en colaboración con instituciones extranjeras de carácter internacional.

5. Los organismos, empresas e instituciones a las que se refiere el apartado anterior, podrán contratar para colaborar en la ejecución de las actividades de investigación y desarrollo tecnológico correspondientes a la Iniciativa Sectorial en Investigación, personal científico, expertos en desarrollo tecnológico y otros especialistas relacionados con actividades de I+D, en las condiciones establecidas en el artículo 17 de la Ley 13/1986, de 14 de abril, de Fomento y Coordinación General de la Investigación Científica y Técnica.

Artículo 84. *Fomento y coordinación de la formación investigadora del personal del Sistema Nacional de Salud.*

1. Las Administraciones públicas apoyarán la formación en el ámbito de la investigación biomédica mediante el desarrollo de las medidas que se señalan en esta Ley, la ejecución de programas de becas y ayudas y la mejora de sus condiciones de trabajo.

2. El Consejo Nacional de Especialidades en Ciencias de la Salud promoverá la investigación y la innovación tecnológica y metodológica en la formación sanitaria especializada.

Artículo 85. *Carrera investigadora en los centros del Sistema Nacional de Salud.*

1. Las Administraciones públicas fomentarán, en el marco de la planificación de sus recursos humanos, la incorporación a los servicios de salud de personal investigador en régimen estatutario.

En el supuesto de centros acogidos a las nuevas formas de gestión del Sistema Nacional de Salud de la Ley 15/1997,

de 25 de abril, la incorporación de personal investigador se realizará en el régimen jurídico que corresponda.

En ambos supuestos dicha incorporación se realizará a través de los procedimientos legalmente establecidos.

2. Los centros del Sistema Nacional de Salud podrán contratar personal laboral temporal dedicado a actividades de investigación con arreglo a las siguientes condiciones:

a) Investigadores en formación, que serán licenciados o ingenieros una vez obtenido el Diploma de Estudios Avanzados o documento administrativo que lo sustituya de acuerdo con la nueva estructura de enseñanzas adaptada al Espacio Europeo de Educación Superior, por un periodo máximo de dos años, que deberán ser

los siguientes a la obtención de dicho diploma, de conformidad con el Real Decreto 63/2006, de 27 de enero, por el que se aprueba el estatuto del personal investigador en formación.

b) Investigadores en perfeccionamiento, que serán doctores o especialistas que han superado la formación sanitaria especializada y que serán contratados para tareas de investigación en las condiciones previstas en el artículo 17.1.b) de la Ley de coordinación general de la investigación científica y técnica.

3. La selección y contratación de dicho personal deberá someterse a los principios de pública concurrencia, mérito y capacidad y de evaluación científica independiente propios de la comunidad científica.

4. Las actividades realizadas de acuerdo con lo dispuesto en el apartado 2 de este artículo, se incluirán en los baremos de méritos para la obtención de plazas de personal facultativo en las instituciones sanitarias del Sistema Nacional de Salud. Asimismo se tendrán en cuenta en la promoción profesional de los profesionales del Sistema Nacional de Salud que desarrollan actividad asistencial.

5. Las Administraciones públicas, en el ámbito de sus competencias, podrán incluir la actividad investigadora como parte del sistema de reconocimiento del desarrollo profesional del personal estatutario, de acuerdo con lo previsto en el artículo 37 de la Ley 44/2003, de 21 de noviembre, de ordenación de las profesiones sanitarias.

6. En el ámbito de los respectivos servicios de salud se arbitrarán las medidas necesarias para facilitar la compatibilidad de la actividad asistencial y la científica en las profesiones sanitarias, de conformidad con la Ley 53/1984,

de 26 de diciembre, de Incompatibilidades del personal al servicio de las Administraciones públicas.

Artículo 86. *Movilidad del personal investigador.*

1. Se fomentará la movilidad y el intercambio de investigadores vinculados a la investigación en salud de distintos centros en el marco nacional y del espacio europeo de investigación y de los acuerdos de cooperación recíproca con otros Estados.

Los funcionarios pertenecientes a cuerpos o escalas de investigación podrán ser autorizados a realizar labores relacionadas con la investigación científica y tecnológica fuera del ámbito orgánico al que estén adscritos, mediante los mecanismos de movilidad previstos en la normativa de función pública.

2. Siempre que una empresa de base tecnológica sea creada a partir de patentes o de resultados generados por proyectos de investigación financiados total o parcialmente con fondos públicos y realizados en centros de investigación, los funcionarios o personal estatutario que fundamente su participación en los mencionados proyectos, podrán solicitar la autorización para incorporarse a dicha empresa, mediante una excedencia temporal.

El Gobierno regulará las condiciones y el procedimiento para la concesión de dicha excedencia que, en todo caso, sólo podrá concederse por un límite máximo de cinco años. Durante este período, los excedentes tendrán derecho a la reserva del puesto de trabajo y a su cómputo a efectos de antigüedad. Si con anterioridad al último mes previo a la finalización del período por el que se hubiera concedido la excedencia el funcionario o personal estatutario no solicitara el reingreso al servicio activo, será declarado de oficio en situación de excedencia voluntaria por interés particular.

Artículo 87. *Adscripción temporal de especialistas.*

El Ministerio de Sanidad y Consumo, previa

autorización del organismo correspondiente, podrá adscribir con carácter temporal, a tiempo completo o parcial, personal científico, expertos en investigación clínica y desarrollo tecnológico, que presten servicios en departamentos ministeriales, comunidades autónomas, universidades, organismos públicos de investigación y entidades públicas. Dicha adscripción se articulará de conformidad con la normativa del régimen jurídico del personal funcionario o laboral que le sea aplicable, en cada caso.

La adscripción a tiempo parcial del personal mencionado anteriormente será compatible con el desempeño, igualmente en régimen de prestación a tiempo parcial, del puesto de trabajo que viniera ocupando. También podrán contratar, por tiempo no superior a la duración de la Iniciativa Sectorial de Investigación en Salud, a cualquier tipo de personal no adscrito al sector público, conforme a lo establecido en el artículo 15.1, párrafo a), del Estatuto de los Trabajadores, y de conformidad con lo dispuesto en las correspondientes Ofertas de Empleo Público.

Artículo 88. *Institutos y redes de investigación.*

El Sistema Nacional de Salud colaborará con otras instituciones y organizaciones implicadas en la investigación para la utilización conjunta de infraestructuras científicas y el desarrollo de proyectos de investigación. A tal efecto, se promoverá la configuración de institutos de investigación biomédica en el seno de los centros del Sistema Nacional de Salud mediante la asociación de grupos de investigación.

A los efectos de la participación en las convocatorias del Ministerio de Sanidad y Consumo, la capacidad investigadora de dichos institutos podrá ser certificada por el propio Ministerio de Sanidad y Consumo, a propuesta

del Instituto de Salud Carlos III o de las comunidades autónomas, por el procedimiento que se establezca reglamentariamente.

De acuerdo con lo previsto en el artículo 42.2 de la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, de Régimen Jurídico de

las Administraciones Públicas y del Procedimiento Administrativo Común, el plazo de resolución y notificación en el procedimiento de certificación a que se refiere este artículo será de doce meses.

Artículo 89. *Cooperación entre los sectores público y privado.*

1. Con el fin de incrementar la implicación del sector privado en la Investigación Biomédica y en Ciencias de la Salud, se establecerán procedimientos de participación de entidades privadas que desarrollen actividades de investigación o de desarrollo tecnológico en la ejecución de las acciones de investigación del Sistema Nacional de Salud.

2. Para el cumplimiento del objetivo del apartado primero los centros del Sistema Nacional de Salud, las instituciones y organismos públicos de investigación biomédica y en ciencias de la salud y las universidades podrán celebrar convenios con entidades privadas que realicen actividades de investigación científica y desarrollo tecnológico. En estos convenios se podrá establecer la posibilidad de que el personal de estas entidades privadas participe en la ejecución de programas o proyectos de investigación del Sistema Nacional de Salud. En ningún caso, esta participación generará derecho al acceso a la función pública o al servicio de la Administración pública mediante una vinculación laboral o de otro tipo.

3. Las Administraciones públicas promoverán entornos propicios para el desarrollo de iniciativas privadas y fomentarán la creación

de nuevas oportunidades empresariales que surjan del propio Sistema Nacional de Salud, incluida la constitución de sociedades de capital-riesgo orientadas a la inversión en investigación biomédica.

4. Asimismo, se adoptarán medidas que contribuyan a favorecer los adecuados retornos al Sistema Nacional de Salud, en atención a las inversiones realizadas en el ámbito de la investigación biomédica.

Artículo 90. Financiación.

1. Para la financiación de las actuaciones mencionadas en los artículos anteriores cuya gestión corresponda al Ministerio de Sanidad y Consumo se utilizarán los instrumentos de financiación previstos en el Plan Nacional de Investigación Científica, Desarrollo e Innovación Tecnológica. Dicha financiación irá a cargo de las partidas presupuestarias de este Ministerio, sin perjuicio de los acuerdos de cofinanciación existentes o que se establezcan en el futuro con entidades públicas y privadas.

2. La financiación de las actuaciones mencionadas en el artículo anterior que gestione el Ministerio de Sanidad y Consumo se adecuará a lo previsto en el Plan Nacional de I+D+i, incluso cuando los fondos provengan de tarifas fijadas legalmente, y con cargo a partidas presupuestarias del citado departamento ministerial, sin perjuicio de la existencia de acuerdos de cofinanciación con entidades públicas o privadas.

DISPOSICIÓN ADICIONAL PRIMERA

Utilización de células y tejidos humanos con fines terapéuticos

La utilización con fines terapéuticos de cualquier material biológico de origen humano a los que hace referencia esta Ley, se registrará, según corresponda por la Ley 30/1979, de

27 de octubre, sobre extracción y trasplante de órganos, la Ley 14/2006, de 26 de mayo, sobre técnicas de reproducción humana asistida, y demás disposiciones que las desarrollen, sin perjuicio de lo previsto en el Título II de esta Ley en aquellos supuestos en que resulte de aplicación.

DISPOSICIÓN ADICIONAL SEGUNDA

Fomento de la investigación biomédica por el Instituto de Salud Carlos III

Uno. Medio instrumental.

1. El Instituto de Salud Carlos III tendrá la consideración de medio propio instrumental y servicio técnico de la Administración General del Estado y de sus organismos y entidades de derecho público, en las materias que constituyen sus fines, y realizará los trabajos, servicios, estudios, proyectos, asistencias técnicas, obras y cuantas actuaciones le encomienden dichos organismos en la forma establecida en la presente disposición.

2. El importe a pagar por los trabajos, servicios, estudios, proyectos y demás actuaciones realizadas por medio del Instituto de Salud Carlos III se determinará aplicando a las unidades ejecutadas las tarifas que hayan sido fijadas, en función del coste del servicio, por resolución del Ministro de Sanidad y Consumo a propuesta de la Dirección del Instituto de Salud Carlos III.

La compensación que proceda en los casos en los que no exista tarifa se establecerá asimismo por resolución del Ministro de Sanidad y Consumo.

3. En los supuestos previstos en el artículo 17.1 de la Ley de Fomento y Coordinación General de la Investigación Científica y Técnica, no será exigible la clasificación como contratista del Instituto de Salud Carlos III para ser

adjudicatario de contratos con las Administraciones públicas.

Dos. Centros propios de investigación.

El Instituto de Salud Carlos III promoverá la investigación en áreas temáticas prioritarias mediante la constitución de unidades de investigación con la forma jurídica de fundación o cualquier otra adecuada a la naturaleza de las funciones que vayan a realizar. Estas unidades tendrán el carácter de centros propios de dicho Instituto.

Las aportaciones financieras otorgadas globalmente a dichos centros para su funcionamiento no se entenderán incluidas en el ámbito de aplicación de la Ley 38/2003, de 17 de noviembre, General de Subvenciones.

Tres. Centros virtuales de investigación en forma de red.

El Instituto de Salud Carlos III establecerá los mecanismos para que las redes a las que se refiere el artículo 51 de la Ley 16/2003, de 28 de mayo, que superen los criterios de calidad e idoneidad, tras ser evaluadas convenientemente, puedan convertirse en centros virtuales de investigación en forma de red, con personalidad jurídica propia.

DISPOSICIÓN ADICIONAL TERCERA

Formación de postgrado en Salud en el marco del Espacio Europeo de Educación Superior

La Escuela Nacional de Sanidad podrá impartir cursos de postgrado en Salud en el Marco del Espacio Europeo de Educación Superior.

DISPOSICIÓN TRANSITORIA PRIMERA

Comisión de Seguimiento y Control de la Donación y Utilización de Células y Tejidos Humanos

Entretanto se crea la Comisión de Garantías para la Donación y Utilización de Células y Tejidos

Humanos prevista en el artículo 37 y siguientes de esta Ley, asumirá sus funciones previstas en el artículo 38, velando por el cumplimiento de las garantías y requisitos establecidos en el artículo 34 y 35 de esta norma legal, la Comisión de Seguimiento y Control de la Donación y Utilización de Células y Tejidos Humanos a la que se refiere el Real Decreto 2132/2004, de 29 de octubre, por el que se establecen los requisitos y procedimientos para solicitar el desarrollo de proyectos de investigación con células troncales obtenidas de preembriones sobrantes.

DISPOSICIÓN TRANSITORIA SEGUNDA

Muestras almacenadas con anterioridad

Las muestras biológicas obtenidas con anterioridad a la entrada en vigor de esta Ley podrán ser tratadas con fines de investigación biomédica cuando el sujeto fuente haya dado su consentimiento o cuando las muestras hayan sido previamente anonimizadas. No obstante, podrán tratarse muestras codificadas o identificadas con fines de investigación biomédica sin el consentimiento del sujeto fuente, cuando la obtención de dicho consentimiento represente un esfuerzo no razonable en el sentido que se indica en el párrafo i) del artículo 3 de esta Ley, o no sea posible porque el sujeto fuente hubiera fallecido o fuera ilocalizable. En estos casos se exigirá el dictamen favorable del Comité de Ética de la Investigación correspondiente, el cual deberá tener en cuenta, como mínimo, los siguientes requisitos:

- a) Que se trate de una investigación de interés general.
- b) Que la investigación sea menos efectiva o no sea posible sin los datos identificativos del sujeto fuente.
- c) Que no conste una objeción expresa del mismo.

d) Que se garantice la confidencialidad de los datos de carácter personal.

DISPOSICIÓN TRANSITORIA TERCERA **Comités Éticos de Investigación Clínica**

Los Comités Éticos de Investigación Clínica dejarán de existir a partir del momento en que se constituyan los Comités de Ética de la Investigación; Hasta que dichos Comités se constituyan, los Comités Éticos de Investigación Clínica que estén en funcionamiento en los centros que realicen investigación biomédica, podrán asumir las competencias de aquéllos.

DISPOSICIÓN DEROGATORIA ÚNICA **Derogación normativa**

Queda derogada la Ley 42/1988, de 28 de diciembre, de donación y utilización de embriones y fetos humanos o de sus células, tejidos u órganos, y cuantas disposiciones que, cualquiera que sea su rango, sean contrarias a lo establecido en esta Ley. Asimismo, quedan derogados los apartados 5 y 6 del artículo 45, y los artículos 46, 47 y 50 de la Ley 16/2003, de 28 de mayo, de cohesión y calidad del Sistema Nacional de Salud; el título VII y los capítulos II y III del título VI de la Ley 14/1986, de 25 de abril, General de Sanidad; la disposición adicional segunda de la Ley 14/2006, de 26 de mayo, sobre técnicas de reproducción humana asistida; y los artículos 10 y 11 del Estatuto del Centro Nacional de Trasplantes y Medicina Regenerativa, aprobado por Real Decreto 176/2004, de 30 de enero.

DISPOSICIÓN FINAL PRIMERA **Título competencial**

Esta Ley se aprueba al amparo del artículo 149.1.15.^a y 16.^a de la Constitución Española,

que atribuye al Estado la competencia exclusiva en materia de fomento y coordinación general de la investigación científica y técnica y en materia de bases y coordinación general de la sanidad.

El Estado y las comunidades autónomas adoptarán, en el ámbito de sus respectivas competencias, las medidas necesarias para garantizar la efectividad de esta Ley.

DISPOSICIÓN FINAL SEGUNDA **Aplicación supletoria**

En lo no previsto en esta Ley serán de aplicación la Ley 41/2002, de 14 noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica, siempre que no sea incompatible con los principios de esta Ley, y la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal.

DISPOSICIÓN FINAL TERCERA **Desarrollo reglamentario**

Se faculta al Gobierno para dictar cuantas disposiciones resulten necesarias para el desarrollo y ejecución de esta Ley, y en particular para establecer:

a) Las normas de intercambio y circulación, interna, intracomunitaria y extracomunitaria, de material biológico de origen humano con fines de investigación.

b) Los requisitos básicos de acreditación y autorización de los centros, servicios y equipos biomédicos relativos a la obtención y utilización de cualquier material biológico de origen humano con fines de investigación biomédica.

c) El funcionamiento y desarrollo de la Comisión de Garantías para la Donación y Utilización

de Células y Tejidos Humanos, que sustituirá a la vigente Comisión de Seguimiento y Control de Donación y Utilización de Células y Tejidos Humanos.

d) El funcionamiento y organización del Registro Nacional de Biobancos para Investigación Biomédica, el cual estará adscrito al Ministerio de Sanidad y Consumo.

DISPOSICIÓN FINAL CUARTA

El punto 2 de la letra A) del anexo de la Ley 14/2006, de 26 de mayo, de técnicas de reproducción humana asistida, queda redactado en los siguientes términos:

«2. Fecundación in Vitro e inyección intracitoplásmica de espermatozoides con gametos

propios o de donante y con transferencia de preembriones.»

DISPOSICIÓN FINAL QUINTA

Entrada en vigor

La presente Ley entrará en vigor el día siguiente al de su publicación en el «Boletín Oficial del Estado».

Por tanto,

Mando a todos los españoles, particulares y autoridades, que guarden y hagan guardar esta Ley.

Madrid, 3 de julio de 2007.

JUAN CARLOS R.

El Presidente del Gobierno,
JOSÉ LUIS RODRÍGUEZ ZAPATERO

Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal

(BOE núm. 159, de 4-07-2007)

**JUAN CARLOS I
REY DE ESPAÑA**

A todos los que la presente vieren y entendieren. Sabed: Que las Cortes Generales han aprobado y Yo vengo en sancionar la siguiente Ley Orgánica.

TÍTULO I Disposiciones generales

Artículo 1. Objeto.

La presente Ley Orgánica tiene por objeto garantizar y proteger, en lo que concierne al tratamiento de los datos personales, las libertades públicas y los derechos fundamentales de las personas físicas, y especialmente de su honor e intimidad personal y familiar.

Artículo 2. Ámbito de aplicación.

1. La presente Ley Orgánica será de aplicación a los datos de carácter personal registrados en soporte físico, que los haga susceptibles de tratamiento, y a toda modalidad de uso posterior de estos datos por los sectores público y privado.

Se regirá por la presente Ley Orgánica todo tratamiento de datos de carácter personal:

- a) Cuando el tratamiento sea efectuado en territorio español en el marco de las actividades de un establecimiento del responsable del tratamiento.
- b) Cuando al responsable del tratamiento no establecido en territorio español, le sea de apli-

cación la legislación española en aplicación de normas de Derecho Internacional público.

c) Cuando el responsable del tratamiento no esté establecido en territorio de la Unión Europea y utilice en el tratamiento de datos medios situados en territorio español, salvo que tales medios se utilicen únicamente con fines de tránsito.

2. El régimen de protección de los datos de carácter personal que se establece en la presente Ley Orgánica no será de aplicación:

- a) A los ficheros mantenidos por personas físicas en el ejercicio de actividades exclusivamente personales o domésticas.
- b) A los ficheros sometidos a la normativa sobre protección de materias clasificadas.
- c) A los ficheros establecidos para la investigación del terrorismo y de formas graves de delincuencia organizada. No obstante, en estos supuestos el responsable del fichero comunicará previamente la existencia del mismo, sus características generales y su finalidad a la Agencia de Protección de Datos.

3. Se regirán por sus disposiciones específicas, y por lo especialmente previsto, en su caso, por esta Ley Orgánica los siguientes tratamientos de datos personales:

- a) Los ficheros regulados por la legislación de régimen electoral.
- b) Los que sirvan a fines exclusivamente estadísticos, y estén amparados por la legislación estatal o autonómica sobre la función estadística pública.

c) Los que tengan por objeto el almacenamiento de los datos contenidos en los informes personales de calificación a que se refiere la legislación del régimen del personal de las Fuerzas Armadas.

d) Los derivados del Registro Civil y del Registro Central de penados y rebeldes.

e) Los procedentes de imágenes y sonidos obtenidos mediante la utilización de videocámaras por las Fuerzas y Cuerpos de Seguridad, de conformidad con la legislación sobre la materia.

Artículo 3. Definiciones.

A los efectos de la presente Ley Orgánica se entenderá por:

a) Datos de carácter personal: cualquier información concerniente a personas físicas identificadas o identificables.

b) Fichero: todo conjunto organizado de datos de carácter personal, cualquiera que fuere la forma o modalidad de su creación, almacenamiento, organización y acceso.

c) Tratamiento de datos: operaciones y procedimientos técnicos de carácter automatizado o no, que permitan la recogida, grabación, conservación, elaboración, modificación, bloqueo y cancelación, así como las cesiones de datos que resulten de comunicaciones, consultas, interconexiones y transferencias.

d) Responsable del fichero o tratamiento: persona física o jurídica, de naturaleza pública o privada, u órgano administrativo, que decida sobre la finalidad, contenido y uso del tratamiento.

e) Afectado o interesado: persona física titular de los datos que sean objeto del tratamiento a que se refiere el apartado c) del presente artículo.

f) Procedimiento de disociación: todo tratamiento de datos personales de modo que la in-

formación que se obtenga no pueda asociarse a persona identificada o identificable.

g) Encargado del tratamiento: la persona física o jurídica, autoridad pública, servicio o cualquier otro organismo que, sólo o conjuntamente con otros, trate datos personales por cuenta del responsable del tratamiento.

h) Consentimiento del interesado: toda manifestación de voluntad, libre, inequívoca, específica e informada, mediante la que el interesado consienta el tratamiento de datos personales que le conciernen.

i) Cesión o comunicación de datos: toda revelación de datos realizada a una persona distinta del interesado.

j) Fuentes accesibles al público: aquellos ficheros cuya consulta puede ser realizada, por cualquier persona, no impedida por una norma limitativa o sin más exigencia que, en su caso, el abono de una contraprestación. Tienen la consideración de fuentes de acceso público, exclusivamente, el censo promocional, los repertorios telefónicos en los términos previstos por su normativa específica y las listas de personas pertenecientes a grupos de profesionales que contengan únicamente los datos de nombre, título, profesión, actividad, grado académico, dirección e indicación de su pertenencia al grupo. Asimismo, tienen el carácter de fuentes de acceso público los diarios y boletines oficiales y los medios de comunicación.

TÍTULO II

Principios de la protección de datos

Artículo 4. Calidad de los datos.

1. Los datos de carácter personal sólo se podrán recoger para su tratamiento, así como someterlos a dicho tratamiento, cuando sean adecuados, pertinentes y no excesivos en re-

lación con el ámbito y las finalidades determinadas, explícitas y legítimas para las que se hayan obtenido.

2. Los datos de carácter personal objeto de tratamiento no podrán usarse para finalidades incompatibles con aquellas para las que los datos hubieran sido recogidos. No se considerará incompatible el tratamiento posterior de éstos con fines históricos, estadísticos o científicos.

3. Los datos de carácter personal serán exactos y puestos al día de forma que respondan con veracidad a la situación actual del afectado.

4. Si los datos de carácter personal registrados resultaran ser inexactos, en todo o en parte, o incompletos, serán cancelados y sustituidos de oficio por los correspondientes datos rectificadas o completados, sin perjuicio de las facultades que a los afectados reconoce el artículo 16.

5. Los datos de carácter personal serán cancelados cuando hayan dejado de ser necesarios o pertinentes para la finalidad para la cual hubieran sido recabados o registrados.

No serán conservados en forma que permita la identificación del interesado durante un período superior al necesario para los fines en base a los cuales hubieran sido recabados o registrados.

Reglamentariamente se determinará el procedimiento por el que, por excepción, atendidos los valores históricos, estadísticos o científicos de acuerdo con la legislación específica, se decida el mantenimiento íntegro de determinados datos.

6. Los datos de carácter personal serán almacenados de forma que permitan el ejercicio del derecho de acceso, salvo que sean legalmente cancelados.

7. Se prohíbe la recogida de datos por medios fraudulentos, desleales o ilícitos.

Artículo 5. Derecho de información en la recogida de datos.

1. Los interesados a los que se soliciten datos personales deberán ser previamente informados de modo expreso, preciso e inequívoco:

a) De la existencia de un fichero o tratamiento de datos de carácter personal, de la finalidad de la recogida de éstos y de los destinatarios de la información.

b) Del carácter obligatorio o facultativo de su respuesta a las preguntas que les sean planteadas.

c) De las consecuencias de la obtención de los datos o de la negativa a suministrarlos.

d) De la posibilidad de ejercitar los derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición.

e) De la identidad y dirección del responsable del tratamiento o, en su caso, de su representante.

Cuando el responsable del tratamiento no esté establecido en el territorio de la Unión Europea y utilice en el tratamiento de datos medios situados en territorio español, deberá designar, salvo que tales medios se utilicen con fines de trámite, un representante en España, sin perjuicio de las acciones que pudieran emprenderse contra el propio responsable del tratamiento.

2. Cuando se utilicen cuestionarios u otros impresos para la recogida, figurarán en los mismos, en forma claramente legible, las advertencias a que se refiere el apartado anterior.

3. No será necesaria la información a que se refieren las letras b), c) y d) del apartado 1 si el contenido de ella se deduce claramente de la naturaleza de los datos personales que se solicitan o de las circunstancias en que se recaban.

4. Cuando los datos de carácter personal no hayan sido recabados del interesado, éste

deberá ser informado de forma expresa, precisa e inequívoca, por el responsable del fichero o su representante, dentro de los tres meses siguientes al momento del registro de los datos, salvo que ya hubiera sido informado con anterioridad, del contenido del tratamiento, de la procedencia de los datos, así como de lo previsto en las letras a), d) y e) del apartado 1 del presente artículo.

5. No será de aplicación lo dispuesto en el apartado anterior, cuando expresamente una ley lo prevea, cuando el tratamiento tenga fines históricos, estadísticos o científicos, o cuando la información al interesado resulte imposible o exija esfuerzos desproporcionados, a criterio de la Agencia de Protección de Datos o del organismo autonómico equivalente, en consideración al número de interesados, a la antigüedad de los datos y a las posibles medidas compensatorias.

Asimismo, tampoco regirá lo dispuesto en el apartado anterior cuando los datos procedan de fuentes accesibles al público y se destinen a la actividad de publicidad o prospección comercial, en cuyo caso, en cada comunicación que se dirija al interesado se le informará del origen de los datos y de la identidad del responsable del tratamiento así como de los derechos que le asisten.

Artículo 6. Consentimiento del afectado.

1. El tratamiento de los datos de carácter personal requerirá el consentimiento inequívoco del afectado, salvo que la ley disponga otra cosa.

2. No será preciso el consentimiento cuando los datos de carácter personal se recojan para el ejercicio de las funciones propias de las Administraciones públicas en el ámbito de sus competencias; cuando se refieran a las partes de un contrato o precontrato de una relación

negocial, laboral o administrativa y sean necesarios para su mantenimiento o cumplimiento; cuando el tratamiento de los datos tenga por finalidad proteger un interés vital del interesado en los términos del artículo 7, apartado 6, de la presente Ley, o cuando los datos figuren en fuentes accesibles al público y su tratamiento sea necesario para la satisfacción del interés legítimo perseguido por el responsable del fichero o por el del tercero a quien se comuniquen los datos, siempre que no se vulneren los derechos y libertades fundamentales del interesado.

3. El consentimiento a que se refiere el artículo podrá ser revocado cuando exista causa justificada para ello y no se le atribuyan efectos retroactivos.

4. En los casos en los que no sea necesario el consentimiento del afectado para el tratamiento de los datos de carácter personal, y siempre que una ley no disponga lo contrario, éste podrá oponerse a su tratamiento cuando existan motivos fundados y legítimos relativos a una concreta situación personal. En tal supuesto, el responsable del fichero excluirá del tratamiento los datos relativos al afectado.

Artículo 7. Datos especialmente protegidos.

1. De acuerdo con lo establecido en el apartado 2 del artículo 16 de la Constitución, nadie podrá ser obligado a declarar sobre su ideología, religión o creencias.

Cuando en relación con estos datos se proceda a recabar el consentimiento a que se refiere el apartado siguiente, se advertirá al interesado acerca de su derecho a no prestarlo.

2. Sólo con el consentimiento expreso y por escrito del afectado podrán ser objeto de tratamiento los datos de carácter personal que revelen la ideología, afiliación sindical, religión y creencias. Se exceptúan los ficheros man-

tenidos por los partidos políticos, sindicatos, iglesias, confesiones o comunidades religiosas y asociaciones, fundaciones y otras entidades sin ánimo de lucro, cuya finalidad sea política, filosófica, religiosa o sindical, en cuanto a los datos relativos a sus asociados o miembros, sin perjuicio de que la cesión de dichos datos precisará siempre el previo consentimiento del afectado.

3. Los datos de carácter personal que hagan referencia al origen racial, a la salud y a la vida sexual sólo podrán ser recabados, tratados y cedidos cuando, por razones de interés general, así lo disponga una ley o el afectado consienta expresamente.

4. Quedan prohibidos los ficheros creados con la finalidad exclusiva de almacenar datos de carácter personal que revelen la ideología, afiliación sindical, religión, creencias, origen racial o étnico, o vida sexual.

5. Los datos de carácter personal relativos a la comisión de infracciones penales o administrativas sólo podrán ser incluidos en ficheros de las Administraciones públicas competentes en los supuestos previstos en las respectivas normas reguladoras.

6. No obstante lo dispuesto en los apartados anteriores, podrán ser objeto de tratamiento los datos de carácter personal a que se refieren los apartados 2 y 3 de este artículo, cuando dicho tratamiento resulte necesario para la prevención o para el diagnóstico médicos, la prestación de asistencia sanitaria o tratamientos médicos o la gestión de servicios sanitarios, siempre que dicho tratamiento de datos se realice por un profesional sanitario sujeto al secreto profesional o por otra persona sujeta asimismo a una obligación equivalente de secreto.

También podrán ser objeto de tratamiento los datos a que se refiere el párrafo anterior

cuando el tratamiento sea necesario para salvaguardar el interés vital del afectado o de otra persona, en el supuesto de que el afectado esté física o jurídicamente incapacitado para dar su consentimiento.

Artículo 8. *Datos relativos a la salud.*

Sin perjuicio de lo que se dispone en el artículo 11 respecto de la cesión, las instituciones y los centros sanitarios públicos y privados y los profesionales correspondientes podrán proceder al tratamiento de los datos de carácter personal relativos a la salud de las personas que a ellos acudan o hayan de ser tratados en los mismos, de acuerdo con lo dispuesto en la legislación estatal o autonómica sobre sanidad.

Artículo 9. *Seguridad de los datos.*

1. El responsable del fichero, y, en su caso, el encargado del tratamiento deberán adoptar las medidas de índole técnica y organizativas necesarias que garanticen la seguridad de los datos de carácter personal y eviten su alteración, pérdida, tratamiento o acceso no autorizado, habida cuenta del estado de la tecnología, la naturaleza de los datos almacenados y los riesgos a que están expuestos, ya provengan de la acción humana o del medio físico o natural.

2. No se registrarán datos de carácter personal en ficheros que no reúnan las condiciones que se determinen por vía reglamentaria con respecto a su integridad y seguridad y a las de los centros de tratamiento, locales, equipos, sistemas y programas.

3. Reglamentariamente se establecerán los requisitos y condiciones que deban reunir los ficheros y las personas que intervengan en el tratamiento de los datos a que se refiere el artículo 7 de esta Ley.

Artículo 10. Deber de secreto.

El responsable del fichero y quienes intervengan en cualquier fase del tratamiento de los datos de carácter personal están obligados al secreto profesional respecto de los mismos y al deber de guardarlos, obligaciones que subsistirán aun después de finalizar sus relaciones con el titular del fichero o, en su caso, con el responsable del mismo.

Artículo 11. Comunicación de datos.

1. Los datos de carácter personal objeto del tratamiento sólo podrán ser comunicados a un tercero para el cumplimiento de fines directamente relacionados con las funciones legítimas del cedente y del cesionario con el previo consentimiento del interesado.

2. El consentimiento exigido en el apartado anterior no será preciso:

a) Cuando la cesión está autorizada en una ley.

b) Cuando se trate de datos recogidos de fuentes accesibles al público.

c) Cuando el tratamiento responda a la libre y legítima aceptación de una relación jurídica cuyo desarrollo, cumplimiento y control implique necesariamente la conexión de dicho tratamiento con ficheros de terceros. En este caso la comunicación sólo será legítima en cuanto se limite a la finalidad que la justifique.

d) Cuando la comunicación que deba efectuarse tenga por destinatario al Defensor del Pueblo, el Ministerio Fiscal o los Jueces o Tribunales o el Tribunal de Cuentas, en el ejercicio de las funciones que tiene atribuidas. Tampoco será preciso el consentimiento cuando la comunicación tenga como destinatario a instituciones autonómicas con funciones análogas al Defensor del Pueblo o al Tribunal de Cuentas.

e) Cuando la cesión se produzca entre

Administraciones públicas y tenga por objeto el tratamiento posterior de los datos con fines históricos, estadísticos o científicos.

f) Cuando la cesión de datos de carácter personal relativos a la salud sea necesaria para solucionar una urgencia que requiera acceder a un fichero o para realizar los estudios epidemiológicos en los términos establecidos en la legislación sobre sanidad estatal o autonómica.

3. Será nulo el consentimiento para la comunicación de los datos de carácter personal a un tercero, cuando la información que se facilite al interesado no le permita conocer la finalidad a que destinarán los datos cuya comunicación se autoriza o el tipo de actividad de aquel a quien se pretenden comunicar.

4. El consentimiento para la comunicación de los datos de carácter personal tiene también un carácter de revocable.

5. Aquel a quien se comuniquen los datos de carácter personal se obliga, por el solo hecho de la comunicación, a la observancia de las disposiciones de la presente Ley.

6. Si la comunicación se efectúa previo procedimiento de disociación, no será aplicable lo establecido en los apartados anteriores.

Artículo 12. Acceso a los datos por cuenta de terceros.

1. No se considerará comunicación de datos el acceso de un tercero a los datos cuando dicho acceso sea necesario para la prestación de un servicio al responsable del tratamiento.

2. La realización de tratamientos por cuenta de terceros deberá estar regulada en un contrato que deberá constar por escrito o en alguna otra forma que permita acreditar su celebración y contenido, estableciéndose expresamente que el encargado del tratamiento únicamente tratará los datos conforme a las instrucciones del responsable del tratamiento, que no los

aplicará o utilizará con fin distinto al que figure en dicho contrato, ni los comunicará, ni siquiera para su conservación, a otras personas.

En el contrato se estipularán, asimismo, las medidas de seguridad a que se refiere el artículo 9 de esta Ley que el encargado del tratamiento está obligado a implementar.

3. Una vez cumplida la prestación contractual, los datos de carácter personal deberán ser destruidos o devueltos al responsable del tratamiento, al igual que cualquier soporte o documentos en que conste algún dato de carácter personal objeto del tratamiento.

4. En el caso de que el encargado del tratamiento destine los datos a otra finalidad, los comunique o los utilice incumpliendo las estipulaciones del contrato, será considerado también responsable del tratamiento, respondiendo de las infracciones en que hubiera incurrido personalmente.

TÍTULO III

Derechos de las personas

Artículo 13. *Impugnación de valoraciones.*

1. Los ciudadanos tienen derecho a no verse sometidos a una decisión con efectos jurídicos, sobre ellos o que les afecte de manera significativa, que se base únicamente en un tratamiento de datos destinados a evaluar determinados aspectos de su personalidad.

2. El afectado podrá impugnar los actos administrativos o decisiones privadas que impliquen una valoración de su comportamiento, cuyo único fundamento sea un tratamiento de datos de carácter personal que ofrezca una definición de sus características o personalidad.

3. En este caso, el afectado tendrá derecho a obtener información del responsable del fichero sobre los criterios de valoración y el programa utilizados en el tratamiento que sirvió para

adoptar la decisión en que consistió el acto.

4. La valoración sobre el comportamiento de los ciudadanos, basada en un tratamiento de datos, únicamente podrá tener valor probatorio a petición del afectado.

Artículo 14. *Derecho de consulta al Registro General de Protección de Datos.*

Cualquier persona podrá conocer, recabando a tal fin la información oportuna del Registro General de Protección de Datos, la existencia de tratamientos de datos de carácter personal, sus finalidades y la identidad del responsable del tratamiento. El Registro General será de consulta pública y gratuita.

Artículo 15. *Derecho de acceso.*

1. El interesado tendrá derecho a solicitar y obtener gratuitamente información de sus datos de carácter personal sometidos a tratamiento, el origen de dichos datos, así como las comunicaciones realizadas o que se prevén hacer de los mismos.

2. La información podrá obtenerse mediante la mera consulta de los datos por medio de su visualización, o la indicación de los datos que son objeto de tratamiento mediante escrito, copia, telecopia o fotocopia, certificada o no, en forma legible e inteligible, sin utilizar claves o códigos que requieran el uso de dispositivos mecánicos específicos.

3. El derecho de acceso a que se refiere este artículo sólo podrá ser ejercitado a intervalos no inferiores a doce meses, salvo que el interesado acredite un interés legítimo al efecto, en cuyo caso podrán ejercitarlo antes.

Artículo 16. *Derecho de rectificación y cancelación.*

1. El responsable del tratamiento tendrá la obligación de hacer efectivo el derecho de

rectificación o cancelación del interesado en el plazo de diez días.

2. Serán rectificadas o canceladas, en su caso, los datos de carácter personal cuyo tratamiento no se ajuste a lo dispuesto en la presente Ley y, en particular, cuando tales datos resulten inexactos o incompletos.

3. La cancelación dará lugar al bloqueo de los datos, conservándose únicamente a disposición de las Administraciones públicas, Jueces y Tribunales, para la atención de las posibles responsabilidades nacidas del tratamiento, durante el plazo de prescripción de éstas. Cumplido el citado plazo deberá procederse a la supresión.

4. Si los datos rectificadas o canceladas hubieran sido comunicados previamente, el responsable del tratamiento deberá notificar la rectificación o cancelación efectuada a quien se hayan comunicado, en el caso de que se mantenga el tratamiento por este último, que deberá también proceder a la cancelación.

5. Los datos de carácter personal deberán ser conservados durante los plazos previstos en las disposiciones aplicables o, en su caso, en las relaciones contractuales entre la persona o entidad responsable del tratamiento y el interesado.

Artículo 17. *Procedimiento de oposición, acceso, rectificación o cancelación.*

1. Los procedimientos para ejercitar el derecho de oposición, acceso, así como los de rectificación y cancelación serán establecidos reglamentariamente.

2. No se exigirá contraprestación alguna por el ejercicio de los derechos de oposición, acceso, rectificación o cancelación.

Artículo 18. *Tutela de los derechos.*

1. Las actuaciones contrarias a lo dispuesto

en la presente Ley pueden ser objeto de reclamación por los interesados ante la Agencia de Protección de Datos, en la forma que reglamentariamente se determine.

2. El interesado al que se deniegue, total o parcialmente, el ejercicio de los derechos de oposición, acceso, rectificación o cancelación, podrá ponerlo en conocimiento de la Agencia de Protección de Datos o, en su caso, del organismo competente de cada Comunidad Autónoma, que deberá asegurarse de la procedencia o improcedencia de la denegación.

3. El plazo máximo en que debe dictarse la resolución expresa de tutela de derechos será de seis meses.

4. Contra las resoluciones de la Agencia de Protección de Datos procederá recurso contencioso-administrativo.

Artículo 19. *Derecho a indemnización.*

1. Los interesados que, como consecuencia del incumplimiento de lo dispuesto en la presente Ley por el responsable o el encargado del tratamiento, sufran daño o lesión en sus bienes o derechos tendrán derecho a ser indemnizados.

2. Cuando se trate de ficheros de titularidad pública, la responsabilidad se exigirá de acuerdo con la legislación reguladora del régimen de responsabilidad de las Administraciones públicas.

3. En el caso de los ficheros de titularidad privada, la acción se ejercitará ante los órganos de la jurisdicción ordinaria.

TÍTULO IV

Disposiciones sectoriales

CAPÍTULO I

Ficheros de titularidad pública

Artículo 20. *Creación, modificación o supresión.*

1. La creación, modificación o supresión de los ficheros de las Administraciones públicas sólo podrán hacerse por medio de disposición general publicada en el «Boletín Oficial del Estado» o Diario oficial correspondiente.

2. Las disposiciones de creación o de modificación de ficheros deberán indicar:

a) La finalidad del fichero y los usos previstos para el mismo.

b) Las personas o colectivos sobre los que se pretenda obtener datos de carácter personal o que resulten obligados a suministrarlos.

c) El procedimiento de recogida de los datos de carácter personal.

d) La estructura básica del fichero y la descripción de los tipos de datos de carácter personal incluidos en el mismo.

e) Las cesiones de datos de carácter personal y, en su caso, las transferencias de datos que se prevean a países terceros.

f) Los órganos de las Administraciones responsables del fichero.

g) Los servicios o unidades ante los que pudiesen ejercitarse los derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición.

h) Las medidas de seguridad con indicación del nivel básico, medio o alto exigible.

3. En las disposiciones que se dicten para la supresión de los ficheros, se establecerá el destino de los mismos o, en su caso, las previsiones que se adopten para su destrucción.

Artículo 21. *Comunicación de datos entre Administraciones públicas.*

1. Los datos de carácter personal recogidos o elaborados por las Administraciones públicas para el desempeño de sus atribuciones no serán comunicados a otras Administraciones públicas para el ejercicio de competencias diferentes o de competencias que versen sobre materias distintas, salvo cuando la comunica-

ción hubiere sido prevista por las disposiciones de creación del fichero o por disposición de superior rango que regule su uso, o cuando la comunicación tenga por objeto el tratamiento posterior de los datos con fines históricos, estadísticos o científicos.

2. Podrán, en todo caso, ser objeto de comunicación los datos de carácter personal que una Administración pública obtenga o elabore con destino a otra.

3. No obstante lo establecido en el artículo 11.2.b), la comunicación de datos recogidos de fuentes accesibles al público no podrá efectuarse a ficheros de titularidad privada, sino con el consentimiento del interesado o cuando una ley prevea otra cosa.

4. En los supuestos previstos en los apartados 1 y 2 del presente artículo no será necesario el consentimiento del afectado a que se refiere el artículo 11 de la presente Ley.

Artículo 22. *Ficheros de las Fuerzas y Cuerpos de Seguridad.*

1. Los ficheros creados por las Fuerzas y Cuerpos de Seguridad que contengan datos de carácter personal que, por haberse recogido para fines administrativos, deban ser objeto de registro permanente, estarán sujetos al régimen general de la presente Ley.

2. La recogida y tratamiento para fines policiales de datos de carácter personal por las Fuerzas y Cuerpos de Seguridad sin consentimiento de las personas afectadas están limitados a aquellos supuestos y categorías de datos que resulten necesarios para la prevención de un peligro real para la seguridad pública o para la represión de infracciones penales, debiendo ser almacenados en ficheros específicos establecidos al efecto, que deberán clasificarse por categorías en función de su grado de fiabilidad.

3. La recogida y tratamiento por las Fuerzas y Cuerpos de Seguridad de los datos, a que hacen referencia los apartados 2 y 3 del artículo 7, podrán realizarse exclusivamente en los supuestos en que sea absolutamente necesario para los fines de una investigación concreta, sin perjuicio del control de legalidad de la actuación administrativa o de la obligación de resolver las pretensiones formuladas en su caso por los interesados que corresponden a los órganos jurisdiccionales.

4. Los datos personales registrados con fines policiales se cancelarán cuando no sean necesarios para las averiguaciones que motivaron su almacenamiento.

A estos efectos, se considerará especialmente la edad del afectado y el carácter de los datos almacenados, la necesidad de mantener los datos hasta la conclusión de una investigación o procedimiento concreto, la resolución judicial firme, en especial la absolutoria, el indulto, la rehabilitación y la prescripción de responsabilidad.

Artículo 23. *Excepciones a los derechos de acceso, rectificación y cancelación.*

1. Los responsables de los ficheros que contengan los datos a que se refieren los apartados 2, 3 y 4 del artículo anterior podrán denegar el acceso, la rectificación o cancelación en función de los peligros que pudieran derivarse para la defensa del Estado o la seguridad pública, la protección de los derechos y libertades de terceros o las necesidades de las investigaciones que se estén realizando.

2. Los responsables de los ficheros de la Hacienda Pública podrán, igualmente, denegar el ejercicio de los derechos a que se refiere el apartado anterior cuando el mismo obstaculice las actuaciones administrativas tendentes a asegurar el cumplimiento de las obligaciones

tributarias y, en todo caso, cuando el afectado esté siendo objeto de actuaciones inspectoras.

3. El afectado al que se deniegue, total o parcialmente, el ejercicio de los derechos mencionados en los apartados anteriores podrá ponerlo en conocimiento del Director de la Agencia de Protección de Datos o del organismo competente de cada Comunidad Autónoma en el caso de ficheros mantenidos por Cuerpos de Policía propios de éstas, o por las Administraciones tributarias autonómicas, quienes deberán asegurarse de la procedencia o improcedencia de la denegación.

Artículo 24. *Otras excepciones a los derechos de los afectados.*

1. Lo dispuesto en los apartados 1 y 2 del artículo 5 no será aplicable a la recogida de datos cuando la información al afectado impida o dificulte gravemente el cumplimiento de las funciones de control y verificación de las Administraciones públicas o cuando afecte a la Defensa Nacional, a la seguridad pública o a la persecución de infracciones penales o administrativas.

2. Lo dispuesto en el artículo 15 y en el apartado 1 del artículo 16 no será de aplicación si, ponderados los intereses en presencia, resultase que los derechos que dichos preceptos conceden al afectado hubieran de ceder ante razones de interés público o ante intereses de terceros más dignos de protección. Si el órgano administrativo responsable del fichero invocase lo dispuesto en este apartado, dictará resolución motivada e instruirá al afectado del derecho que le asiste a poner la negativa en conocimiento del Director de la Agencia de Protección de Datos o, en su caso, del órgano equivalente de las Comunidades Autónomas.

CAPÍTULO II

Ficheros de titularidad privada

Artículo 25. *Creación.*

Podrán crearse ficheros de titularidad privada que contengan datos de carácter personal cuando resulte necesario para el logro de la actividad u objeto legítimos de la persona, empresa o entidad titular y se respeten las garantías que esta Ley establece para la protección de las personas.

Artículo 26. *Notificación e inscripción registral.*

1. Toda persona o entidad que proceda a la creación de ficheros de datos de carácter personal lo notificará previamente a la Agencia de Protección de Datos.

2. Por vía reglamentaria se procederá a la regulación detallada de los distintos extremos que debe contener la notificación, entre los cuales figurarán necesariamente el responsable del fichero, la finalidad del mismo, su ubicación, el tipo de datos de carácter personal que contiene, las medidas de seguridad, con indicación del nivel básico, medio o alto exigible y las cesiones de datos de carácter personal que se prevean realizar y, en su caso, las transferencias de datos que se prevean a países terceros.

3. Deberán comunicarse a la Agencia de Protección de Datos los cambios que se produzcan en la finalidad del fichero automatizado, en su responsable y en la dirección de su ubicación.

4. El Registro General de Protección de Datos inscribirá el fichero si la notificación se ajusta a los requisitos exigibles.

En caso contrario podrá pedir que se completen los datos que falten o se proceda a su subsanación.

5. Transcurrido un mes desde la presentación de la solicitud de inscripción sin que la

Agencia de Protección de Datos hubiera resuelto sobre la misma, se entenderá inscrito el fichero automatizado a todos los efectos.

Artículo 27. *Comunicación de la cesión de datos.*

1. El responsable del fichero, en el momento en que se efectúe la primera cesión de datos, deberá informar de ello a los afectados, indicando, asimismo, la finalidad del fichero, la naturaleza de los datos que han sido cedidos y el nombre y dirección del cesionario.

2. La obligación establecida en el apartado anterior no existirá en el supuesto previsto en los apartados 2, letras c), d), e) y 6 del artículo 11, ni cuando la cesión venga impuesta por ley.

Artículo 28. *Datos incluidos en las fuentes de acceso público.*

1. Los datos personales que figuren en el censo promocional, o las listas de personas pertenecientes a grupos de profesionales a que se refiere el artículo 3, j) de esta Ley deberán limitarse a los que sean estrictamente necesarios para cumplir la finalidad a que se destina cada listado. La inclusión de datos adicionales por las entidades responsables del mantenimiento de dichas fuentes requerirá el consentimiento del interesado, que podrá ser revocado en cualquier momento.

2. Los interesados tendrán derecho a que la entidad responsable del mantenimiento de los listados de los Colegios profesionales indique gratuitamente que sus datos personales no pueden utilizarse para fines de publicidad o prospección comercial.

Los interesados tendrán derecho a exigir gratuitamente la exclusión de la totalidad de sus datos personales que consten en el censo promocional por las entidades encargadas del mantenimiento de dichas fuentes.

La atención a la solicitud de exclusión de la información innecesaria o de inclusión de la objeción al uso de los datos para fines de publicidad o venta a distancia deberá realizarse en el plazo de diez días respecto de las informaciones que se realicen mediante consulta o comunicación telemática y en la siguiente edición del listado cualquiera que sea el soporte en que se edite.

3. Las fuentes de acceso público que se editen en forma de libro o algún otro soporte físico, perderán el carácter de fuente accesible con la nueva edición que se publique.

En el caso de que se obtenga telemáticamente una copia de la lista en formato electrónico, ésta perderá el carácter de fuente de acceso público en el plazo de un año, contado desde el momento de su obtención.

4. Los datos que figuren en las guías de servicios de telecomunicaciones disponibles al público se registrarán por su normativa específica.

Artículo 29. *Prestación de servicios de información sobre solvencia patrimonial y crédito.*

1. Quienes se dediquen a la prestación de servicios de información sobre la solvencia patrimonial y el crédito sólo podrán tratar datos de carácter personal obtenidos

de los registros y las fuentes accesibles al público establecidos al efecto o procedentes de informaciones facilitadas por el interesado o con su consentimiento.

2. Podrán tratarse también datos de carácter personal relativos al cumplimiento o incumplimiento de obligaciones dinerarias facilitados por el acreedor o por quien actúe por su cuenta o interés. En estos casos se notificará a los interesados respecto de los que hayan registrado datos de carácter personal en ficheros, en el plazo de treinta días desde dicho registro, una

referencia de los que hubiesen sido incluidos y se les informará de su derecho a recabar información de la totalidad de ellos, en los términos establecidos por la presente Ley.

3. En los supuestos a que se refieren los dos apartados anteriores, cuando el interesado lo solicite, el responsable del tratamiento le comunicará los datos, así como las evaluaciones y apreciaciones que sobre el mismo hayan sido comunicadas durante los últimos seis meses y el nombre y dirección de la persona o entidad a quien se hayan revelado los datos.

4. Sólo se podrán registrar y ceder los datos de carácter personal que sean determinantes para enjuiciar la solvencia económica de los interesados y que no se refieran, cuando sean adversos, a más de seis años, siempre que respondan con veracidad a la situación actual de aquéllos.

Artículo 30. *Tratamientos con fines de publicidad y de prospección comercial.*

1. Quienes se dediquen a la recopilación de direcciones, reparto de documentos, publicidad, venta a distancia, prospección comercial y otras actividades análogas, utilizarán nombres y direcciones u otros datos de carácter personal cuando los mismos figuren en fuentes accesibles al público o cuando hayan sido facilitados por los propios interesados u obtenidos con su consentimiento.

2. Cuando los datos procedan de fuentes accesibles al público, de conformidad con lo establecido en el párrafo segundo del artículo 5.5 de esta Ley, en cada comunicación que se dirija al interesado se informará del origen de los datos y de la identidad del responsable del tratamiento, así como de los derechos que le asisten.

3. En el ejercicio del derecho de acceso los interesados tendrán derecho a conocer el

origen de sus datos de carácter personal, así como del resto de información a que se refiere el artículo 15.

4. Los interesados tendrán derecho a oponerse, previa petición y sin gastos, al tratamiento de los datos que les conciernan, en cuyo caso serán dados de baja del tratamiento, cancelándose las informaciones que sobre ellos figuren en aquél, a su simple solicitud.

Artículo 31. *Censo promocional.*

1. Quienes pretendan realizar permanente o esporádicamente la actividad de recopilación de direcciones, reparto de documentos, publicidad, venta a distancia, prospección comercial u otras actividades análogas, podrán solicitar del Instituto Nacional de Estadística o de los órganos equivalentes de las Comunidades Autónomas una copia del censo promocional, formado con los datos de nombre, apellidos y domicilio que constan en el censo electoral.

2. El uso de cada lista de censo promocional tendrá un plazo de vigencia de un año. Transcurrido el plazo citado, la lista perderá su carácter de fuente de acceso público.

3. Los procedimientos mediante los que los interesados podrán solicitar no aparecer en el censo promocional se regularán reglamentariamente. Entre estos procedimientos, que serán gratuitos para los interesados, se incluirá el documento de empadronamiento. Trimestralmente se editará una lista actualizada del censo promocional, excluyendo los nombres y domicilios de los que así lo hayan solicitado.

4. Se podrá exigir una contraprestación por la facilitación de la citada lista en soporte informático.

Artículo 32. *Códigos tipo.*

1. Mediante acuerdos sectoriales, convenios administrativos o decisiones de empresa,

los responsables de tratamientos de titularidad pública y privada, así como las organizaciones en que se agrupen, podrán formular códigos tipo que establezcan las condiciones de organización, régimen de funcionamiento, procedimientos aplicables, normas de seguridad del entorno, programas o equipos, obligaciones de los implicados en el tratamiento y uso de la información personal, así como las garantías, en su ámbito, para el ejercicio de los derechos de las personas con pleno respeto a los principios y disposiciones de la presente Ley y sus normas de desarrollo.

2. Los citados códigos podrán contener o no reglas operacionales detalladas de cada sistema particular y estándares técnicos de aplicación.

En el supuesto de que tales reglas o estándares no se incorporen directamente al código, las instrucciones u órdenes que los establecieran deberán respetar los principios fijados en aquél.

3. Los códigos tipo tendrán el carácter de códigos deontológicos o de buena práctica profesional, debiendo ser depositados o inscritos en el Registro General de Protección de Datos y, cuando corresponda, en los creados a estos efectos por las Comunidades Autónomas, de acuerdo con el artículo 41. El Registro General de Protección de Datos podrá denegar la inscripción cuando considere que no se ajusta a las disposiciones legales y reglamentarias sobre la materia, debiendo, en este caso, el Director de la Agencia de Protección de Datos requerir a los solicitantes para que efectúen las correcciones oportunas.

TÍTULO V

Movimiento internacional de datos

Artículo 33. *Norma general.*

1. No podrán realizarse transferencias tem-

porales ni definitivas de datos de carácter personal que hayan sido objeto de tratamiento o hayan sido recogidos para someterlos a dicho tratamiento con destino a países que no proporcionen un nivel de protección equiparable al que presta la presente Ley, salvo que, además de haberse observado lo dispuesto en ésta, se obtenga autorización previa del Director de la Agencia de Protección de Datos, que sólo podrá otorgarla si se obtienen garantías adecuadas.

2. El carácter adecuado del nivel de protección que ofrece el país de destino se evaluará por la Agencia de Protección de Datos atendiendo a todas las circunstancias que concurran en la transferencia o categoría de transferencia de datos. En particular, se tomará en consideración la naturaleza de los datos, la finalidad y la duración del tratamiento o de los tratamientos previstos, el país de origen y el país de destino final, las normas de derecho, generales o sectoriales, vigentes en el país tercero de que se trate, el contenido de los informes de la Comisión de la Unión Europea, así como las normas profesionales y las medidas de seguridad en vigor en dichos países.

Artículo 34. Excepciones.

Lo dispuesto en el artículo anterior no será de aplicación:

a) Cuando la transferencia internacional de datos de carácter personal resulte de la aplicación de tratados o convenios en los que sea parte España.

b) Cuando la transferencia se haga a efectos de prestar o solicitar auxilio judicial internacional.

c) Cuando la transferencia sea necesaria para la prevención o para el diagnóstico médicos, la prestación de asistencia sanitaria o tratamiento médicos o la gestión de servicios sanitarios.

d) Cuando se refiera a transferencias dinerarias conforme a su legislación específica.

e) Cuando el afectado haya dado su consentimiento inequívoco a la transferencia prevista.

f) Cuando la transferencia sea necesaria para la ejecución de un contrato entre el afectado y el responsable del fichero o para la adopción de medidas precontractuales adoptadas a petición del afectado.

g) Cuando la transferencia sea necesaria para la celebración o ejecución de un contrato celebrado o por celebrar, en interés del afectado, por el responsable del fichero y un tercero.

h) Cuando la transferencia sea necesaria o legalmente exigida para la salvaguarda de un interés público. Tendrá esta consideración la transferencia solicitada por una Administración fiscal o aduanera para el cumplimiento de sus competencias.

i) Cuando la transferencia sea precisa para el reconocimiento, ejercicio o defensa de un derecho en un proceso judicial.

j) Cuando la transferencia se efectúe, a petición de persona con interés legítimo, desde un Registro público y aquélla sea acorde con la finalidad del mismo.

k) Cuando la transferencia tenga como destino un Estado miembro de la Unión Europea, o un Estado respecto del cual la Comisión de las Comunidades Europeas, en el ejercicio de sus competencias, haya declarado que garantiza un nivel de protección adecuado.

TÍTULO VI

Agencia de Protección de Datos

Artículo 35. Naturaleza y régimen jurídico.

1. La Agencia de Protección de Datos es un ente de derecho público, con personalidad jurídica propia y plena capacidad pública y privada, que actúa con plena independencia de

las Administraciones públicas en el ejercicio de sus funciones. Se regirá por lo dispuesto en la presente Ley y en un Estatuto propio, que será aprobado por el Gobierno.

2. En el ejercicio de sus funciones públicas, y en defecto de lo que disponga la presente Ley y sus disposiciones de desarrollo, la Agencia de Protección de Datos actuará de conformidad con la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, de Régimen Jurídico de las Administraciones Públicas y del Procedimiento Administrativo Común. En sus adquisiciones patrimoniales y contratación estará sujeta al derecho privado.

3. Los puestos de trabajo de los órganos y servicios que integren la Agencia de Protección de Datos serán desempeñados por funcionarios de las Administraciones públicas y por personal contratado al efecto, según la naturaleza de las funciones asignadas a cada puesto de trabajo. Este personal está obligado a guardar secreto de los datos de carácter personal de que conozca en el desarrollo de su función.

4. La Agencia de Protección de Datos contará, para el cumplimiento de sus fines, con los siguientes bienes y medios económicos:

a) Las asignaciones que se establezcan anualmente con cargo a los Presupuestos Generales del Estado.

b) Los bienes y valores que constituyan su patrimonio, así como los productos y rentas del mismo.

c) Cualesquiera otros que legalmente puedan serle atribuidos.

5. La Agencia de Protección de Datos elaborará y aprobará con carácter anual el correspondiente anteproyecto de presupuesto y lo remitirá al Gobierno para que sea integrado, con la debida independencia, en los Presupuestos Generales del Estado.

Artículo 36. El Director.

1. El Director de la Agencia de Protección de

Datos dirige la Agencia y ostenta su representación. Será nombrado, de entre quienes componen el Consejo Consultivo, mediante Real Decreto, por un período de cuatro años.

2. Ejercerá sus funciones con plena independencia y objetividad y no estará sujeto a instrucción alguna en el desempeño de aquéllas.

En todo caso, el Director deberá oír al Consejo Consultivo en aquellas propuestas que éste le realice en el ejercicio de sus funciones.

3. El Director de la Agencia de Protección de Datos sólo cesará antes de la expiración del período a que se refiere el apartado 1, a petición propia o por separación acordada por el Gobierno, previa instrucción de expediente, en el que necesariamente serán oídos los restantes miembros del Consejo Consultivo, por incumplimiento grave de sus obligaciones, incapacidad sobrevenida para el ejercicio de su función, incompatibilidad o condena por delito doloso.

4. El Director de la Agencia de Protección de Datos tendrá la consideración de alto cargo y quedará en la situación de servicios especiales si con anterioridad estuviera desempeñando una función pública. En el supuesto de que sea nombrado para el cargo algún miembro de la carrera judicial o fiscal, pasará asimismo a la situación administrativa de servicios especiales.

Artículo 37. Funciones.

Son funciones de la Agencia de Protección de Datos:

a) Velar por el cumplimiento de la legislación sobre protección de datos y controlar su aplicación, en especial en lo relativo a los derechos de información, acceso, rectificación, oposición y cancelación de datos.

b) Emitir las autorizaciones previstas en la Ley o en sus disposiciones reglamentarias.

c) Dictar, en su caso, y sin perjuicio de las competencias de otros órganos, las instrucciones precisas para adecuar los tratamientos a los principios de la presente Ley.

d) Atender las peticiones y reclamaciones formuladas por las personas afectadas.

e) Proporcionar información a las personas acerca de sus derechos en materia de tratamiento de los datos de carácter personal.

f) Requerir a los responsables y los encargados de los tratamientos, previa audiencia de éstos, la adopción de las medidas necesarias para la adecuación del tratamiento de datos a las disposiciones de esta Ley y, en su caso, ordenar la cesación de los tratamientos y la cancelación de los ficheros, cuando no se ajuste a sus disposiciones.

g) Ejercer la potestad sancionadora en los términos previstos por el Título VII de la presente Ley.

h) Informar, con carácter preceptivo, los proyectos de disposiciones generales que desarrollen esta Ley.

i) Recabar de los responsables de los ficheros cuanta ayuda e información estime necesaria para el desempeño de sus funciones.

j) Velar por la publicidad de la existencia de los ficheros de datos con carácter personal, a cuyo efecto publicará periódicamente una relación de dichos ficheros con la información adicional que el Director de la Agencia determine.

k) Redactar una memoria anual y remitirla al Ministerio de Justicia.

l) Ejercer el control y adoptar las autorizaciones que procedan en relación con los movimientos internacionales de datos, así como desempeñar las funciones de cooperación internacional en materia de protección de datos personales.

m) Velar por el cumplimiento de las disposiciones que la Ley de la Función Estadística

Pública establece respecto a la recogida de datos estadísticos y al secreto estadístico, así como dictar las instrucciones precisas, dictaminar sobre las condiciones de seguridad de los ficheros constituidos con fines exclusivamente estadísticos y ejercer la potestad a la que se refiere el artículo 46.

n) Cuantas otras le sean atribuidas por normas legales o reglamentarias.

Artículo 38. Consejo Consultivo.

El Director de la Agencia de Protección de Datos estará asesorado por un Consejo Consultivo compuesto por los siguientes miembros:

Un Diputado, propuesto por el Congreso de los Diputados.

Un Senador, propuesto por el Senado.

Un representante de la Administración Central, designado por el Gobierno.

Un representante de la Administración Local, propuesto por la Federación Española de Municipios y Provincias.

Un miembro de la Real Academia de la Historia, propuesto por la misma.

Un experto en la materia, propuesto por el Consejo Superior de Universidades.

Un representante de los usuarios y consumidores, seleccionado del modo que se prevea reglamentariamente.

Un representante de cada Comunidad Autónoma que haya creado una agencia de protección de datos en su ámbito territorial, propuesto de acuerdo con el procedimiento que establezca la respectiva Comunidad Autónoma.

Un representante del sector de ficheros privados, para cuya propuesta se seguirá el procedimiento que se regule reglamentariamente.

El funcionamiento del Consejo Consultivo se regirá por las normas reglamentarias que al efecto se establezcan.

Artículo 39. *El Registro General de Protección de Datos.*

1. El Registro General de Protección de Datos es un órgano integrado en la Agencia de Protección de Datos.

2. Serán objeto de inscripción en el Registro General de Protección de Datos:

a) Los ficheros de que sean titulares las Administraciones públicas.

b) Los ficheros de titularidad privada.

c) Las autorizaciones a que se refiere la presente Ley.

d) Los códigos tipo a que se refiere el artículo 32 de la presente Ley.

e) Los datos relativos a los ficheros que sean necesarios para el ejercicio de los derechos de información, acceso, rectificación, cancelación y oposición.

3. Por vía reglamentaria se regulará el procedimiento de inscripción de los ficheros, tanto de titularidad pública como de titularidad privada, en el Registro General de Protección de Datos, el contenido de la inscripción, su modificación, cancelación, reclamaciones y recursos contra las resoluciones correspondientes y demás extremos pertinentes.

Artículo 40. *Potestad de inspección.*

1. Las autoridades de control podrán inspeccionar los ficheros a que hace referencia la presente Ley, recabando cuantas informaciones precisen para el cumplimiento de sus cometidos.

A tal efecto, podrán solicitar la exhibición o el envío de documentos y datos y examinarlos en el lugar en que se encuentren depositados, así como inspeccionar los equipos físicos y lógicos utilizados para el tratamiento de los datos, accediendo a los locales donde se hallen instalados.

2. Los funcionarios que ejerzan la inspec-

ción a que se refiere el apartado anterior tendrán la consideración de autoridad pública en el desempeño de sus cometidos.

Estarán obligados a guardar secreto sobre las informaciones que conozcan en el ejercicio de las mencionadas funciones, incluso después de haber cesado en las mismas.

Artículo 41. *Órganos correspondientes de las Comunidades Autónomas.*

1. Las funciones de la Agencia de Protección de Datos reguladas en el artículo 37, a excepción de las mencionadas en los apartados j), k) y l), y en los apartados

f) y g) en lo que se refiere a las transferencias internacionales de datos, así como en los artículos 46 y 49, en relación con sus específicas competencias serán ejercidas, cuando afecten a ficheros de datos de carácter personal creados o gestionados por las Comunidades Autónomas y por la Administración Local de su ámbito territorial, por los órganos correspondientes de cada Comunidad, que tendrán la consideración de autoridades de control, a los que garantizarán plena independencia y objetividad en el ejercicio de su cometido.

2. Las Comunidades Autónomas podrán crear y mantener sus propios registros de ficheros para el ejercicio de las competencias que se les reconoce sobre los mismos.

3. El Director de la Agencia de Protección de Datos podrá convocar regularmente a los órganos correspondientes de las Comunidades Autónomas a efectos de cooperación institucional y coordinación de criterios o procedimientos de actuación. El Director de la Agencia de Protección de Datos y los órganos correspondientes de las Comunidades Autónomas podrán solicitarse mutuamente la información necesaria para el cumplimiento de sus funciones.

Artículo 42. *Ficheros de las Comunidades Autónomas en materia de su exclusiva competencia.*

1. Cuando el Director de la Agencia de Protección de Datos constatare que el mantenimiento o uso de un determinado fichero de las Comunidades Autónomas contraviene algún precepto de esta Ley en materia de su exclusiva competencia podrá requerir a la Administración correspondiente que se adopten las medidas

correctoras que determine en el plazo que expresamente se fije en el requerimiento.

2. Si la Administración pública correspondiente no cumpliera el requerimiento formulado, el Director de la Agencia de Protección de Datos podrá impugnar la resolución adoptada por aquella Administración.

TÍTULO VII

Infracciones y sanciones

Artículo 43. *Responsables.*

1. Los responsables de los ficheros y los encargados de los tratamientos estarán sujetos al régimen sancionador establecido en la presente Ley.

2. Cuando se trate de ficheros de los que sean responsables las Administraciones públicas se estará, en cuanto al procedimiento y a las sanciones, a lo dispuesto en el artículo 46, apartado 2.

Artículo 44. *Tipos de infracciones.*

1. Las infracciones se calificarán como leves, graves o muy graves.

2. Son infracciones leves:

a) No atender, por motivos formales, la solicitud del interesado de rectificación o cancelación de los datos personales objeto de tratamiento cuando legalmente proceda.

b) No proporcionar la información que solicita la Agencia de Protección de Datos en el

ejercicio de las competencias que tiene legalmente atribuidas, en relación con aspectos no sustantivos de la protección de datos.

c) No solicitar la inscripción del fichero de datos de carácter personal en el Registro General de Protección de Datos, cuando no sea constitutivo de infracción grave.

d) Proceder a la recogida de datos de carácter personal de los propios afectados sin proporcionarles la información que señala el artículo 5 de la presente Ley.

e) Incumplir el deber de secreto establecido en el artículo 10 de esta Ley, salvo que constituya infracción grave.

3. Son infracciones graves:

a) Proceder a la creación de ficheros de titularidad pública o iniciar la recogida de datos de carácter personal para los mismos, sin autorización de disposición general, publicada en el «Boletín Oficial del Estado» o Diario oficial correspondiente.

b) Proceder a la creación de ficheros de titularidad privada o iniciar la recogida de datos de carácter personal para los mismos con finalidades distintas de las que constituyen el objeto legítimo de la empresa o entidad.

c) Proceder a la recogida de datos de carácter personal sin recabar el consentimiento expreso de las personas afectadas, en los casos en que éste sea exigible.

d) Tratar los datos de carácter personal o usarlos posteriormente con conculcación de los principios y garantías establecidos en la presente Ley o con incumplimiento de los preceptos de protección que impongan las disposiciones reglamentarias de desarrollo, cuando no constituya infracción muy grave.

e) El impedimento o la obstaculización del ejercicio de los derechos de acceso y oposición y la negativa a facilitar la información que sea solicitada.

f) Mantener datos de carácter personal inexactos o no efectuar las rectificaciones o cancelaciones de los mismos que legalmente procedan cuando resulten afectados los derechos de las personas que la presente Ley ampara.

g) La vulneración del deber de guardar secreto sobre los datos de carácter personal incorporados a ficheros que contengan datos relativos a la comisión de infracciones administrativas o penales, Hacienda Pública, servicios financieros, prestación de servicios de solvencia patrimonial y crédito, así como aquellos otros ficheros que contengan un conjunto de datos de carácter personal suficientes para obtener una evaluación de la personalidad del individuo.

h) Mantener los ficheros, locales, programas o equipos que contengan datos de carácter personal sin las debidas condiciones de seguridad que por vía reglamentaria se determinen.

i) No remitir a la Agencia de Protección de Datos las notificaciones previstas en esta Ley o en sus disposiciones de desarrollo, así como no proporcionar en plazo a la misma cuantos documentos e informaciones deba recibir o sean requeridos por aquél a tales efectos.

j) La obstrucción al ejercicio de la función inspectora.

k) No inscribir el fichero de datos de carácter personal en el Registro General de Protección de Datos, cuando haya sido requerido para ello por el Director de la Agencia de Protección de Datos.

l) Incumplir el deber de información que se establece en los artículos 5, 28 y 29 de esta Ley, cuando los datos hayan sido recabados de persona distinta del afectado.

4. Son infracciones muy graves:

a) La recogida de datos en forma engañosa y fraudulenta.

b) La comunicación o cesión de los datos de carácter personal, fuera de los casos en que estén permitidas.

c) Recabar y tratar los datos de carácter personal a los que se refiere el apartado 2 del artículo 7 cuando no medie el consentimiento expreso del afectado; recabar y tratar los datos referidos en el apartado 3 del artículo 7 cuando no lo disponga una ley o el afectado no haya consentido expresamente, o violentar la prohibición contenida en el apartado 4 del artículo 7.

d) No cesar en el uso ilegítimo de los tratamientos de datos de carácter personal cuando sea requerido para ello por el Director de la Agencia de Protección de Datos o por las personas titulares del derecho de acceso.

e) La transferencia temporal o definitiva de datos de carácter personal que hayan sido objeto de tratamiento o hayan sido recogidos para someterlos a dicho tratamiento, con destino a países que no proporcionen un nivel de protección equiparable sin autorización del Director de la Agencia de Protección de Datos.

f) Tratar los datos de carácter personal de forma ilegítima o con menosprecio de los principios y garantías que les sean de aplicación, cuando con ello se impida o se atente contra el ejercicio de los derechos fundamentales.

g) La vulneración del deber de guardar secreto sobre los datos de carácter personal a que hacen referencia los apartados 2 y 3 del artículo 7, así como los que hayan sido recabados para fines policiales sin consentimiento de las personas afectadas.

h) No atender, u obstaculizar de forma sistemática el ejercicio de los derechos de acceso, rectificación, cancelación u oposición.

i) No atender de forma sistemática el deber legal de notificación de la inclusión de datos de carácter personal en un fichero.

Artículo 45. *Tipo de sanciones.*

1. Las infracciones leves serán sancionadas con multa de 100.000 a 10.000.000 de pesetas.

2. Las infracciones graves serán sancionadas con multa de 10.000.000 a 50.000.000 de pesetas.

3. Las infracciones muy graves serán sancionadas con multa de 50.000.000 a 100.000.000 de pesetas.

4. La cuantía de las sanciones se graduará atendiendo a la naturaleza de los derechos personales afectados, al volumen de los tratamientos efectuados, a los beneficios obtenidos, al grado de intencionalidad, a la reincidencia, a los daños y perjuicios causados a las personas interesadas y a terceras personas, y a cualquier otra circunstancia que sea relevante para determinar el grado de antijuridicidad y de culpabilidad presentes en la concreta actuación infractora.

5. Si, en razón de las circunstancias concurrentes, se apreciara una cualificada disminución de la culpabilidad del imputado o de la antijuridicidad del hecho, el órgano sancionador establecerá la cuantía de la sanción aplicando la escala relativa a la clase de infracciones que preceda inmediatamente en gravedad a aquella en que se integra la considerada en el caso de que se trate.

6. En ningún caso podrá imponerse una sanción más grave que la fijada en la Ley para la clase de infracción en la que se integre la que se pretenda sancionar.

7. El Gobierno actualizará periódicamente la cuantía de las sanciones de acuerdo con las variaciones que experimenten los índices de precios.

Artículo 46. *Infracciones de las Administraciones públicas.*

1. Cuando las infracciones a que se refiere el artículo 44 fuesen cometidas en ficheros

de los que sean responsables las Administraciones públicas, el Director de la Agencia de Protección de Datos dictará una resolución estableciendo las medidas que procede adoptar para que cesen o se corrijan los efectos de la infracción. Esta resolución se notificará al responsable del fichero, al órgano del que dependa jerárquicamente y a los afectados si los hubiera.

2. El Director de la Agencia podrá proponer también la iniciación de actuaciones disciplinarias, si procedieran. El procedimiento y las sanciones a aplicar serán las establecidas en la legislación sobre régimen disciplinario de las Administraciones públicas.

3. Se deberán comunicar a la Agencia las resoluciones que recaigan en relación con las medidas y actuaciones a que se refieren los apartados anteriores.

4. El Director de la Agencia comunicará al Defensor del Pueblo las actuaciones que efectúe y las resoluciones que dicte al amparo de los apartados anteriores.

Artículo 47. *Prescripción.*

1. Las infracciones muy graves prescribirán a los tres años, las graves a los dos años y las leves al año.

2. El plazo de prescripción comenzará a contarse desde el día en que la infracción se hubiera cometido.

3. Interrumpirá la prescripción la iniciación, con conocimiento del interesado, del procedimiento sancionador, reanudándose el plazo de prescripción si el expediente sancionador estuviere paralizado durante más de seis meses por causas no imputables al presunto infractor.

4. Las sanciones impuestas por faltas muy graves prescribirán a los tres años, las impuestas por faltas graves a los dos años y las impuestas por faltas leves al año.

5. El plazo de prescripción de las sanciones comenzará a contarse desde el día siguiente a aquel en que adquiera firmeza la resolución por la que se impone la sanción.

6. La prescripción se interrumpirá por la iniciación, con conocimiento del interesado, del procedimiento de ejecución, volviendo a transcurrir el plazo si el mismo está paralizado durante más de seis meses por causa no imputable al infractor.

Artículo 48. *Procedimiento sancionador.*

1. Por vía reglamentaria se establecerá el procedimiento a seguir para la determinación de las infracciones y la imposición de las sanciones a que hace referencia el presente Título.

2. Las resoluciones de la Agencia de Protección de Datos u órgano correspondiente de la Comunidad Autónoma agotan la vía administrativa.

Artículo 49. *Potestad de inmovilización de ficheros.*

En los supuestos, constitutivos de infracción muy grave, de utilización o cesión ilícita de los datos de carácter personal en que se impida gravemente o se atente de igual modo contra el ejercicio de los derechos de los ciudadanos y el libre desarrollo de la personalidad que la Constitución y las leyes garantizan, el Director de la Agencia de Protección de Datos podrá, además de ejercer la potestad sancionadora, requerir a los responsables de ficheros de datos de carácter personal, tanto de titularidad pública como privada, la cesación en la utilización o cesión ilícita de los datos. Si el requerimiento fuera desatendido, la Agencia de Protección de Datos podrá, mediante resolución motivada, inmovilizar tales ficheros a los solos efectos de restaurar los derechos de las personas afectadas.

DISPOSICIÓN ADICIONAL PRIMERA
Ficheros preexistentes

Los ficheros y tratamientos automatizados inscritos o no en el Registro General de Protección de Datos deberán adecuarse a la presente Ley Orgánica dentro del plazo de tres años, a contar desde su entrada en vigor. En dicho plazo, los ficheros de titularidad privada deberán ser comunicados a la Agencia de Protección de Datos y las Administraciones públicas, responsables de ficheros de titularidad pública, deberán aprobar la pertinente disposición de regulación del fichero o adaptar la existente.

En el supuesto de ficheros y tratamientos no automatizados, su adecuación a la presente Ley Orgánica, y la obligación prevista en el párrafo anterior deberán cumplimentarse en el plazo de doce años a contar desde el 24 de octubre de 1995, sin perjuicio del ejercicio de los derechos de acceso, rectificación y cancelación por parte de los afectados.

DISPOSICIÓN ADICIONAL SEGUNDA
Ficheros y Registro de Población de las Administraciones públicas

1. La Administración General del Estado y las Administraciones de las Comunidades Autónomas podrán solicitar al Instituto Nacional de Estadística, sin consentimiento del interesado, una copia actualizada del fichero formado con los datos del nombre, apellidos, domicilio, sexo y fecha de nacimiento que constan en los padrones municipales de habitantes y en el censo electoral correspondientes a los territorios donde ejerzan sus competencias, para la creación de ficheros o registros de población.

2. Los ficheros o registros de población tendrán como finalidad la comunicación de los distintos órganos de cada Administración pública con los interesados residentes en los respecti-

vos territorios, respecto a las relaciones jurídico administrativas derivadas de las competencias respectivas de las Administraciones públicas.

DISPOSICIÓN ADICIONAL TERCERA

Tratamiento de los expedientes de las derogadas Leyes de Vagos y Maleantes y de Peligrosidad y Rehabilitación Social

Los expedientes específicamente instruidos al amparo de las derogadas Leyes de Vagos y Maleantes, y de Peligrosidad y Rehabilitación Social, que contengan datos de cualquier índole susceptibles de afectar a la seguridad, al honor, a la intimidad o a la imagen de las personas, no podrán ser consultados sin que medie consentimiento expreso de los afectados, o hayan transcurrido cincuenta años desde la fecha de aquéllos.

En este último supuesto, la Administración General del Estado, salvo que haya constancia expresa del fallecimiento de los afectados, pondrá a disposición del solicitante la documentación, suprimiendo de la misma los datos aludidos en el párrafo anterior, mediante la utilización de los procedimientos técnicos pertinentes en cada caso.

DISPOSICIÓN ADICIONAL CUARTA

Modificación del artículo 112.4 de la Ley General Tributaria

El apartado cuarto del artículo 112 de la Ley General Tributaria pasa a tener la siguiente redacción:

«4. La cesión de aquellos datos de carácter personal, objeto de tratamiento, que se debe efectuar a la Administración tributaria conforme a lo dispuesto en el artículo 111, en los apartados anteriores de este artículo o en otra norma de rango legal, no requerirá el consentimiento del afectado. En este ámbito tampoco será de

aplicación lo que respecto a las Administraciones públicas establece el apartado 1 del artículo 21 de la Ley Orgánica de Protección de Datos de carácter personal.»

DISPOSICIÓN ADICIONAL QUINTA

Competencias del Defensor del Pueblo y órganos autonómicos semejantes

Lo dispuesto en la presente Ley Orgánica se entiende sin perjuicio de las competencias del Defensor del Pueblo y de los órganos análogos de las Comunidades Autónomas.

DISPOSICIÓN ADICIONAL SEXTA

Modificación del artículo 24.3 de la Ley de Ordenación y Supervisión de los Seguros Privados

Se modifica el artículo 24.3, párrafo 2.o de la Ley 30/1995, de 8 de noviembre, de Ordenación y Supervisión de los Seguros Privados, con la siguiente redacción:

«Las entidades aseguradoras podrán establecer ficheros comunes que contengan datos de carácter personal para la liquidación de siniestros y la colaboración estadístico actuarial con la finalidad de permitir la tarificación y selección de riesgos y la elaboración de estudios de técnica aseguradora. La cesión de datos a los citados ficheros no requerirá el consentimiento previo del afectado, pero sí la comunicación al mismo de la posible cesión de sus datos personales a ficheros comunes para los fines señalados con expresa indicación del responsable para que se puedan ejercitar los derechos de acceso, rectificación y cancelación previstos en la ley.

También podrán establecerse ficheros comunes cuya finalidad sea prevenir el fraude en el seguro sin que sea necesario el consentimiento del afectado. No obstante, será necesaria

en estos casos la comunicación al afectado, en la primera introducción de sus datos, de quién sea el responsable del fichero y de las formas de ejercicio de los derechos de acceso, rectificación y cancelación.

En todo caso, los datos relativos a la salud sólo podrán ser objeto de tratamiento con el consentimiento expreso del afectado.»

DISPOSICIÓN TRANSITORIA PRIMERA
Tratamientos creados por Convenios internacionales

La Agencia de Protección de Datos será el organismo competente para la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos de carácter personal respecto de los tratamientos establecidos en cualquier Convenio Internacional del que sea parte España que atribuya a una autoridad nacional de control esta competencia, mientras no se cree una autoridad diferente para este cometido en desarrollo del Convenio.

DISPOSICIÓN TRANSITORIA SEGUNDA
Utilización del censo promocional

Reglamentariamente se desarrollarán los procedimientos de formación del censo promocional, de oposición a aparecer en el mismo, de puesta a disposición de sus solicitantes, y de control de las listas difundidas. El Reglamento establecerá los plazos para la puesta en operación del censo promocional.

DISPOSICIÓN TRANSITORIA TERCERA
Subsistencia de normas preexistentes

Hasta tanto se lleven a efectos las previsiones de la disposición final primera de esta Ley, continuarán en vigor, con su propio rango, las normas reglamentarias existentes y, en especial, los Reales Decretos 428/1993, de

26 de marzo; 1332/1994, de 20 de junio, y 994/1999, de 11 de junio, en cuanto no se opongan a la presente Ley.

DISPOSICIÓN DEROGATORIA ÚNICA
Derogación normativa

Queda derogada la Ley Orgánica 5/1992, de 29 de octubre, de Regulación del tratamiento automatizado de los datos de carácter personal.

DISPOSICIÓN FINAL PRIMERA
Habilitación para el desarrollo reglamentario

El Gobierno aprobará, o modificará, las disposiciones reglamentarias necesarias para la aplicación y desarrollo de la presente Ley.

DISPOSICIÓN FINAL SEGUNDA
Preceptos con carácter de Ley ordinaria

Los Títulos IV, VI excepto el último inciso del párrafo 4 del artículo 36 y VII de la presente Ley, la disposición adicional cuarta, la disposición transitoria primera y la final primera tienen el carácter de Ley ordinaria.

DISPOSICIÓN FINAL TERCERA
Entrada en vigor

La presente Ley entrará en vigor en el plazo de un mes, contado desde su publicación en el «Boletín Oficial del Estado».

Por tanto,

Mando a todos los españoles, particulares y autoridades, que guarden y hagan guardar esta Ley Orgánica.

Madrid, 13 de diciembre de 1999.

JUAN CARLOS R.

El Presidente del Gobierno,
 JOSÉ MARÍA AZNAR LÓPEZ



FUNDACIÓN ASTRAZENECA