

---

# La protección de los sujetos participantes en los ensayos clínicos: supervisión de la conducción del ensayo clínico por el Comité Ético de Investigación Clínica

---

Rafael Dal-Ré

Departamento Médico. SmithKline Beecham Pharmaceuticals. Madrid

## Introducción

---

La comunidad médica se planteó hace varias décadas que, en la investigación clínica, la protección de los derechos, seguridad y bienestar de los sujetos participantes en ensayos clínicos (EC) es un principio fundamental de obligado cumplimiento. Para asegurar que esto se lleva a cabo en todo EC, las normas de Buena Práctica Clínica (BPC), a partir de la Declaración de Helsinki, establecen dos niveles fundamentales de actuación: a) el individual, y b) el colectivo, el de la propia sociedad. Para cumplir el primero, el propio paciente debe aceptar participar en el EC, después de ser adecuadamente informado sobre las características del mismo; para el segundo, y bajo la perspectiva de que el investigador no debe ser el único en juzgar si el proyecto es éticamente aceptable<sup>1</sup>, el protocolo debe ser aprobado por un comité independiente y multidisciplinar, conocidos en España como Comités Éticos de Investigación Clínica (CEIC)\*, que confirme que el EC propuesto es ética y científicamente correcto, con un balance beneficio/riesgo favorable. Sin embargo, la responsabilidad del CEIC de asegurar la protección de los participantes en el EC, no termina una vez ha aprobado el protocolo del mismo. Así, la legislación española vigente establece que debe realizar "el seguimiento del EC desde su inicio hasta la recepción del informe final"<sup>2</sup>. Del mismo modo, las BPC acordadas en la Conferencia Internacional de Armonización<sup>3</sup>, y que en un futuro

próximo deberán ser adoptadas por las normativas de EEUU, Japón y los estados miembros de la Unión Europea, establecen que el CEIC 'deberá realizar una revisión continua de cada EC en marcha'. Por tanto, la protección de los participantes en los EC es una responsabilidad que el CEIC debe llevar a cabo desde antes de que el EC se inicie hasta que el último paciente concluye su participación en el mismo. De esta forma, el CEIC garantiza públicamente, ante la sociedad, la protección de los participantes en los EC<sup>3</sup>. La publicidad que se ha dado en algunos países a ciertos casos de fraude y conductas poco éticas en investigación clínica, puede contribuir a minar la confianza que la sociedad tiene en ésta. Por ello, sólo si la opinión pública observa que la investigación se lleva a cabo con los estándares éticos más estrictos se mantendrá la confianza de la sociedad en la investigación médica y su deseo en cooperar en ella<sup>4</sup>.

A pesar de lo anteriormente mencionado, hace tiempo que se acepta que los CEIC no pueden estar seguros de que los EC se realicen según los protocolos previamente aprobados<sup>4,5</sup>. ¿Qué actitud pueden adoptar los CEIC de nuestro país ante esto? Este asunto ha sido abordado por diversos autores e instituciones desde hace años, pero todavía perdura una viva controversia. En concreto, se han planteado varios tipos de seguimiento a realizar por los CEIC a los EC en marcha (tabla I). A continuación se hará referencia a los cuatro primeros señalados en la tabla I.

## Revisión continua de los EC en marcha aprobados por el CEIC

---

Esta actividad, considerada como propia de los CEIC<sup>1-3,6-8</sup> suele quedar reducida a la emi-

---

\*Estos Comités reciben diversas denominaciones dependiendo del país de que se trate. A partir de este momento se denominará CEIC a todos los Comités que revisan los protocolos de investigación médica, se refieran o no a España.

TABLA I.  
TIPOS DE SEGUIMIENTO DE ESTUDIOS  
EN MARCHA POR LOS COMITÉS ÉTICOS  
DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA<sup>5,9</sup>

- 
- a) Revisión continua
  - b) Monitorización de la integridad de los datos
  - c) Monitorización del proceso de obtención del consentimiento informado de los participantes
  - d) Supervisión del correcto cumplimiento del protocolo aprobado por el CEIC
  - e) Revisión para identificar estudios no aprobados por el CEIC
- 

sión por parte del investigador de un informe periódico (generalmente anual) que somete al CEIC. Esto, sin embargo, no siempre se cumple, y de hecho en Canadá sólo el 53% de los CEIC requiere este informe de los investigadores<sup>9</sup>. Un estudio australiano puso de manifiesto que sólo el 60% de los investigadores reconoce que había enviado tal informe al CEIC<sup>10</sup>. El informe anual, que en algunos centros consiste en rellenar un cuestionario estándar emitido por el CEIC, debe establecer si el proyecto ha concluido, si ha sido abandonado (y cuál es la razón), o si todavía está en marcha según el protocolo (y sus enmiendas ulteriores) aprobado por el CEIC<sup>1</sup>.

Recientemente, se ha propuesto además que el CEIC debe comprobar de forma regular la publicación de los resultados de la investigación<sup>11</sup>. Esto debiera hacerse de forma selectiva, quizás mediante una selección al azar de los estudios a auditar<sup>11</sup>. Otra posibilidad es que el CEIC requiera de los investigadores que le informen sobre la publicación de los resultados de sus EC. En este sentido, el CEIC deberá tener en cuenta que hay EC en los que por su naturaleza (p. ej., un EC en fase 3, comparativo frente a una alternativa terapéutica) la publicación de los resultados tiene más trascendencia para la comunidad médica que otros (p. ej., un EC en fase 2, de rango de dosis).

### **Monitorización de la integridad de los datos**

La integridad en la recogida y análisis de datos se ha enfatizado en multitud de ocasiones. Todas las partes involucradas en un estudio tienen la responsabilidad individual y colectiva de asegurar la integridad y calidad de los datos<sup>12</sup>.

Aunque el promotor es responsable de asegurar el control de calidad de los datos<sup>3,13</sup>, se

ha sugerido que los CEIC hagan un seguimiento más estrecho de la conducción de los EC, más allá de la recepción de los informes por parte de los investigadores. Así, desde 1987 en Canadá se requiere que el CEIC, con ocasión de la revisión inicial del protocolo, establezca, como una condición previa para aprobar el estudio, si es necesaria la monitorización del mismo y los procedimientos para ello<sup>7</sup>. Poco después se evidenció que el requerimiento de monitorización no quedó claro para los investigadores y miembros de CEIC canadienses, y se sugirió que los investigadores se involucraran directamente en el diseño de la monitorización de sus propios estudios<sup>14</sup>. En el Reino Unido, se entiende que la monitorización de todos los estudios en marcha por los CEIC es impracticable, pero que éstos lo pueden requerir para ciertos proyectos<sup>1</sup>. En el extremo opuesto, Levine<sup>5</sup> entiende que los CEIC no deben monitorizar rutinariamente la actividad de los investigadores, entre otras cosas, porque afectaría negativamente a la confianza mutua que debe existir entre CEIC e investigadores.

Si se acepta que hay que asegurar que la conducción del EC se realiza según el protocolo aprobado por el CEIC mediante la monitorización y auditorías, se ha de plantear la cuestión de quién debe hacerlo. Cuatro sujetos, en principio, podrían realizarlo: el promotor, los propios investigadores, el CEIC, y las autoridades sanitarias. Sobre éstas, al margen de la Food and Drug Administration (FDA) de los EEUU, que tiene en funcionamiento un programa de inspección a investigadores clínicos desde la década de los años 70, poco se ha avanzado en el establecimiento de las inspecciones en otros países. Por otra parte, estas inspecciones las realiza la FDA meses, e incluso años, después de concluido el EC; es decir, los hallazgos no se producen durante la conducción del estudio.

Las BPC establecen que los promotores deben monitorizar la realización de EC, entre otras cosas, para verificar que se protegen los derechos y el bienestar de los sujetos, y que los datos comunicados son exactos y completos<sup>3,13</sup>. Cuando el promotor es una compañía farmacéutica, se tiene una razonable seguridad de que designará un suficiente número de monitores que permitan la correcta supervisión de todos los centros involucrados en EC; además, cuentan con sus unidades de auditoría, que auditan un determinado número de centros involucrados en EC específi-

cos<sup>15</sup>. ¿Qué ocurre cuando el promotor no es una compañía farmacéutica? En los EEUU, al menos, la mayoría de los grandes EC multicéntricos cuentan con programas de control de calidad<sup>12</sup>. Así, por ejemplo, el National Cancer Institute (NCI), el más importante promotor de EC en oncología en el mundo<sup>16</sup>, estableció el Clinical Trials Monitoring Service en 1979<sup>17</sup>. Además, muchos de los distintos grupos cooperativos del NCI, como el Cancer and Leukemia Group B (CALGB), tienen sus propios sistemas y equipos de auditoría. Como ejemplo, baste mencionar que el equipo de auditoría del CALGB lo forman 15 personas (médicos, enfermeras y personal de control de datos), y auditan cada centro, al menos, una vez cada tres años<sup>16</sup>. En Europa el desarrollo de estos equipos de auditorías está mucho menos avanzado. Sin embargo, hay ciertas organizaciones como la European Organization for Research and Treatment of Cancer, EORTC, que tienen desde hace años grupos de monitorización y auditoría de los EC que promueven.

En ciertos países, los CEIC tienen una responsabilidad definida en cuanto a la monitorización de los estudios. Así, en Canadá el CEIC deberá asegurarse que esta labor se lleva a cabo, y para ello puede requerir que la realicen miembros de la propia institución donde se desarrolla el estudio o personas ajenas a aquélla<sup>7</sup>. La realidad, sin embargo, es que sólo el 18% de los CEIC canadienses reconocen monitorizar los estudios en marcha<sup>9</sup>. En Australia, donde también se requiere que el CEIC supervise la conducción de la investigación clínica hasta su conclusión, pudiendo nombrar a un monitor independiente para ello<sup>8,18</sup>, sólo el 23% de los CEIC declara que en algún momento visitó a los investigadores cuando éstos tenían un estudio en marcha<sup>18</sup>; un estudio mostró, sin embargo, que sólo el 5% de los investigadores australianos reconoce que habían sido auditados por el CEIC<sup>10</sup>.

La posibilidad de que sean los investigadores quienes desarrollen un procedimiento de monitorización de su propio estudio tendría un efecto positivo añadido al de asegurar la calidad de los datos: la educación del personal investigador<sup>9</sup>.

### **Monitorización del proceso de obtención del consentimiento informado**

En el proceso de obtención del consentimiento informado del sujeto participante en el

EC, la información debe ser suministrada a éste por escrito, y el investigador debe contestar todas las preguntas que el paciente le formule sobre el EC. En las regulaciones de los EEUU, y posteriormente en las BPC europeas, se han incluido una serie de elementos de información que debe contener la hoja de información a entregar al sujeto. La FDA ha comunicado que de sus inspecciones se desprende que el 54% de los investigadores cometen errores en el proceso de obtención del consentimiento informado<sup>19</sup>. Las auditorías de la CALGB mostraron que entre 1982 y 1984 hubo deficiencias en este aspecto en el 19% de los enfermos, mientras que en el trienio 1990-92 este porcentaje disminuyó hasta el 4%<sup>16</sup>. Un reciente estudio británico, en el que un CEIC realizó un seguimiento activo del 10% de los estudios que había aprobado en el año previo, mostró que de 30 estudios sólo en 14 de ellos se habían completado correctamente todos los formularios, y en 13 uno o más de los formularios no estaban disponibles<sup>4</sup>.

Los CEIC consumen mucho tiempo en la revisión y modificación de los documentos de información para los participantes en EC<sup>20-22</sup>. Una vez aprobado el protocolo e iniciado el EC, se ha sugerido que los CEIC, en ocasiones, comprueben la información que realmente se ofrece a los enfermos y cómo se obtiene el consentimiento informado<sup>1</sup>; de hecho, en los EEUU los CEIC tienen la autoridad de presenciar, bien directamente o por terceros, el proceso de obtención del consentimiento informado de los sujetos<sup>6</sup>. Ésta es sin duda una tarea costosa tanto en tiempo como en recursos humanos. Es más, se ha mencionado que la presencia directa de miembros de CEIC en el proceso de obtención del consentimiento informado no debe ser puesta en práctica, pues es una intromisión directa en el proceso de la investigación<sup>22</sup>. Una alternativa más aceptable es la monitorización a posteriori de los formularios de consentimiento. Así, Faden et al<sup>22</sup> revisaron 216 casos incluidos en EC; en concreto revisaron quién solicitó el consentimiento, cuándo y dónde se obtuvo, y si hubo un testigo, quién fue éste. Este estudio supuso 160 horas de trabajo. La monitorización realizada por dos miembros -un lego y un médico- de un CEIC británico de estudios en marcha incluía una reunión con el equipo de investigadores en la que, además de discutir las respuestas dadas por los investigadores a un cuestionario, se inspeccionaron los formularios de consentimiento informado y los cuadernos

de recogida de datos: el coste de cada reunión se estimó en unas 30.000 pesetas, ya que se consumieron 6 horas/persona<sup>4</sup>.

### **Supervisión del correcto cumplimiento del protocolo**

Hay unanimidad en aceptar que, una vez un EC se ha puesto en marcha, los investigadores tienen la obligación de realizar el EC según el protocolo aprobado por el CEIC. Las modificaciones ulteriores del protocolo deben ser aprobadas por el CEIC antes de su puesta en práctica<sup>1,3,6,8,13</sup>. Este principio puede tener pequeños matices en su forma de aplicación -como por ejemplo en cuanto a modificaciones menores-, a considerar en países concretos según la normativa local de cada uno de ellos. Lo cierto es que es relativamente frecuente que los investigadores modifiquen el protocolo aprobado y, sin aprobación previa por el CEIC e incluso sin su conocimiento, continúen la realización de su investigación con una o varias modificaciones importantes respecto al protocolo inicial. Esto se evidenció en el 10% de los estudios auditados por un CEIC en el Reino Unido<sup>4</sup>. En un estudio australiano, el 14% de los investigadores reconoció este hecho mencionando, entre otras, modificaciones tales como disminuir el número de fármacos a ser comparados en un EC, modificar el número de pacientes reclutados, ampliar el rango de edad de los sujetos a incluir en el estudio, y alterar la frecuencia de una prueba invasiva<sup>10</sup>.

Otro aspecto que la monitorización de los EC en marcha puede poner en evidencia es la existencia de desviaciones del protocolo. Esto es una constante que, hasta cierto punto, se puede considerar como inevitable en los resultados de las auditorías realizadas por compañías farmacéuticas, autoridades sanitarias o por las propias organizaciones públicas promotoras de EC. Así, el 27% de los 67 investigadores auditados en 15 países por una firma farmacéutica a finales de los años 80, mostró deficiencias en la adhesión al protocolo del EC<sup>15</sup>. En las más de 2.300 auditorías realizadas por la FDA entre 1977 y 1990 se demostró que el 26% de los investigadores clínicos había cometido errores en el correcto seguimiento del protocolo<sup>19</sup>. Las 691 auditorías realizadas a los centros del CALGB por su equipo de auditoría han puesto de manifiesto que entre 1982 y 1992 se había producido una incorrecta inclusión en EC del 5% de los pacien-

tes, y que se habían cometido errores graves en las dosis de fármacos administrados en el 11% de los enfermos; estos errores incluyeron omitir la administración de un fármaco en un régimen terapéutico que constaba de tres a cinco quimioterápicos, un cambio de la dosis administrada superior al 15% de la correcta, o administrar un fármaco equivocado<sup>16</sup>.

Los programas de monitorización y auditoría tienen un significativo componente de educación para los equipos involucrados en la investigación. Esto se hace patente en los EC promovidos, monitorizados y auditados por las compañías farmacéuticas. Esto mismo se ha señalado por los equipos de auditores de grupos cooperativos tales como el CALGB<sup>16</sup>.

### **Papel de los CEIC en el seguimiento de los EC en marcha en España**

En 1996, el 86% de los 454 protocolos de EC sometidos al Ministerio de Sanidad fue promovido por compañías farmacéuticas (M<sup>a</sup>J Fernandez, M<sup>o</sup> Sanidad; comunicación personal). Son éstas, por tanto, las que siguiendo la normativa vigente<sup>2</sup> deben monitorizar la realización de los EC: los CEIC deben tener una razonable tranquilidad en que esto se realiza de forma adecuada. En todo caso, pueden requerir del promotor las garantías de que así se hace.

Lo que ocurre en el otro 14% de EC, en los que una Sociedad Científica o los propios investigadores son los promotores, es algo que, en principio, se debe admitir que es muy diferente: no es habitual que estos estudios se monitoricen. Es lógico pensar que la mayor preocupación de los CEIC radicará en los EC que no van a ser monitorizados o auditados<sup>9</sup>. Ante esta situación, los CEIC pueden optar por varias posturas, entre las que se incluyen las recogidas en la tabla II.

Así, pueden tomar una actitud pasiva, la más común entre los CEIC de España y del resto de los países occidentales, y entender que los investigadores cumplirán con todos los requisitos incluidos en el protocolo aprobado, esperando que cualquier modificación al mismo les sea notificada, sea o no necesaria su aprobación según lo especificado en la normativa vigente<sup>2</sup>; por lo que se ha mencionado antes, es de esperar que esto no siempre ocurra. En ocasiones, ante ciertos protocolos de especial riesgo, o por cualquier otra circunstancia, el CEIC puede requerir al investigador informes del estado del ensayo con una periodicidad

dad inferior a la habitual de 12 meses. En todos estos casos, la postura del CEIC es la de ser mero receptor de información que, eventualmente, puede dar lugar a acciones específicas por parte del mismo.

Sin embargo, la única forma en que se asegurará un avance decidido y constante en la investigación clínica que se realiza en España es mediante el entrenamiento y educación en las prácticas éticas de investigación de aquellos miembros de las profesiones sanitarias con interés en esta faceta profesional. Los CEIC de nuestro país pueden desempeñar un papel crítico a este respecto<sup>23</sup>. Hay que tener presente que, por ejemplo, en Australia el 15% de los CEIC ha recibido informes de prácticas de investigación no éticas<sup>18</sup>. En este sentido, los CEIC de nuestro país debieran empezar a considerar el tomar una actitud más activa. Ésta podría plasmarse de dos formas: a) requerir de los investigadores un detallado procedimiento de monitorización del EC, y b) establecer un sistema por el que alguno de estos EC sea monitorizado o auditado por personal de la institución en donde se realiza el EC. En el primer caso, si el promotor es una Sociedad Científica o un grupo colaborativo, dentro del presupuesto del EC se debería incluir la partida necesaria para que, como un mecanismo de control de calidad<sup>24</sup>, cada centro fuese monitorizado de forma periódica, y así debiera recogerse en la documentación presentada al organismo que eventualmente financiara el EC como, por ejemplo, el Fondo de Investigaciones Sanitarias. Por otra parte, y teniendo en cuenta que muchas Sociedades Científicas tienen acuerdos institucionales con diversas compañías farmacéuticas para el desarrollo de diversas actividades científicas, es labor de aquéllas destinar una partida presupuestaria para abordar los gastos de la monitorización de los EC que promueven. En todo caso, el promotor debe asegurarse que los monitores sean personas entrenadas en esta actividad.

Con respecto a que la propia institución disponga de personal que monitorice o audite ciertos EC, esta labor se puede empezar a poner en práctica en centros en los que existen unidades específicas que tienen como labor la de agilizar el proceso ético, administrativo y financiero de los EC y otros proyectos de investigación. Estas unidades, que reciben distintos nombres según el hospital del que se trate, son, en esencia, el punto de encuentro entre el CEIC, los investigadores, los promotores y la gerencia del centro. Este tipo de uni-

TABLA II.  
MONITORIZACIÓN DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS EN MARCHA POR PARTE DE LOS COMITÉS ÉTICOS DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA EN ESPAÑA

- 
- 1.- Monitorización pasiva:
    - 1.1.- Esperar que los investigadores envíen un informe periódico según regulación vigente
    - 1.2.- En ciertos ensayos, requerir al investigador el envío de informes con una periodicidad predeterminada
  - 2.- Monitorización activa como condición para la aprobación del protocolo\*:
    - 2.1.- Requerir del promotor el compromiso formal de establecer una monitorización periódica
    - 2.2.- Requerir de la institución donde se realizará el ensayo la monitorización del mismo, en extensión e intensidad variables según recursos disponibles
- 

\*Especialmente relevante en estudios promovidos por Sociedades Científicas o investigadores independientes, que no plantean monitorización/auditorías del ensayo.

dades está ya en funcionamiento en algunos hospitales de varias Comunidades Autónomas. Como ejemplo, se puede mencionar la 'Agencia de EC' del Hospital Clínic de Barcelona, que bien podría auditar los EC que le indique el CEIC. La intensidad de esta función, desde la mera revisión de los formularios de consentimiento hasta una detallada revisión del cumplimiento del protocolo, es algo que deben decidir el CEIC y la institución, teniendo siempre en cuenta los recursos disponibles. Por otra parte, esta función también podría encauzarse a través de los Servicios de Farmacología Clínica, en general, muy activos en todo lo referente a la realización de EC. En última instancia, será la calidad de la investigación realizada en el centro la que se beneficiará de todo esto. Hay que resaltar que muchos investigadores<sup>4,9,10,17,18</sup> coinciden en señalar que la monitorización activa de los EC en marcha por parte del CEIC es algo positivo como herramienta educativa para los investigadores y para prevenir que la investigación se realice de forma incorrecta. Esta actividad se ha de entender como una afirmación ante la opinión pública de que la investigación clínica se realiza de forma ética<sup>9</sup>.

## Conclusión

La labor de los CEIC ha transformado la conducción de la investigación clínica en los últimos años, no sólo en España sino también en países como los EEUU<sup>25</sup>. Al margen de que los CEIC deban facilitar la realización de la investigación ética e impedir la que no lo es<sup>26-28</sup>, deben empezar a plantearse, aunque no lo requiera la normativa vigente<sup>2</sup> ni la futura que se derive de las nuevas BPC recientemente acordadas<sup>3</sup>, un papel más activo del que ahora realizan: asegurar una monitorización activa de todos los EC que se llevan a cabo, sea quien sea el promotor de la misma, no es sólo un método para asegurar la calidad de los EC, sino que es una herramienta educativa que deben considerar con seriedad. Debido a que hasta la fecha son minoría los EC que los CEIC españoles evalúan cuyo promotor no es la industria farmacéutica, parece razonable esperar que aquellos centros que más EC realizan sean los primeros en poner en práctica esta actividad. En todo caso, si esta propuesta no se materializa en los próximos años en centro alguno de nuestro país, al menos puede servir para generar una discusión abierta sobre este asunto, que va más allá de la labor que en la actualidad realizan los CEIC.

## BIBLIOGRAFÍA

- Royal College of Physicians. Guidelines on the practice of ethics committees in medical research involving human subjects. 3ª ed. Londres: The Royal College of Physicians of London, 1996.
- Real Decreto 561/1993, de 16 de abril. BOE, 13 de mayo de 1993.
- International Conference on Harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use. ICH Tripartite Guideline for Good Clinical Practice. Ginebra: ICH Secretariat, 1996.
- Smith T, Moore EJH, Tunstall-Pedoe H. Review by a local medical research ethics committee of the conduct of approved research projects, by examination of patients' case notes, consent forms, and research records by interview. *Br Med J* 1997; 314: 1588-1590.
- Levine RJ. Ethics and regulation of clinical research. (2ª ed). Baltimore: Urban & Schwarzenberg, 1986.
- Department of Health and Human Services. Code of Federal Regulations. 45 CFR Part 46. Protection of Human Subjects. Washington: U.S Government Printing Office, 1995.
- Medical Research Council of Canada. Guidelines on research involving human subjects. Ottawa: Ministry of Supply and Services, 1987.
- Commonwealth Department of Health and Community Services. Guidelines for Good Clinical Research Practice in Australia. Woden, 1991.
- Weijer C, Shapiro S, Fuks A, Glass KC, Skrutkowska M. Monitoring clinical research: an obligation unfulfilled. *Can Med Assoc J* 1995; 152: 1973-1980.
- McNeill PM, Berglund CA, Webster IW. Do Australian researchers accept committee review and conduct ethical research? *Soc Sci Med* 1992; 35: 317-322.
- Savulescu J, Chalmers Y, Blunt J. Are research ethics committees behaving unethically? Some suggestions for improving performance and accountability. *Br Med J* 1996; 313: 1390-1393.
- DeMets DL, Meinert CL. Data integrity. *Controlled Clin Trials* 1991; 12: 727-730.
- CPMP working party on efficacy of drugs. Good Clinical Practice for trials on medicinal products in the European Community. III/3976/88-EN. Final. Bruselas, julio de 1990.
- Miller JN. Ethics review in Canada: highlights from a national workshop. Part 1. *Ann Roy Coll Phys Surg Can* 1989; 22: 515-523.
- Poy E. Auditing of international trials. En: Ruiz J, Lahuerta J, Lardinois R (ed). *Communication in Pharmaceutical Medicine*, Madrid, Septiembre 1990. Barcelona: Prous Science Publishers, 1991; 239-246.
- Weiss RB, Vogelzang NJ, Peterson BA, Panasci LC, Carpenter JT, Gavigan M, et al. A successful system of scientific data audits for clinical trials. A report from the Cancer and Leukemia Group B. *J Am Med Assoc* 1993; 270: 459-464.
- Mauer JK, Hoth DF, Macfarlane DK, Hammershaimb LD, Wittes RE. Site visit monitoring program of the Clinical Cooperative Groups: results of the first 3 years. *Cancer Treat Rep* 1985; 69: 1177-1187.
- McNeill PM, Berglund CA, Webster IW. Reviewing the reviewers: a survey of institutional ethics committees in Australia. *Med J Aust* 1990; 152: 289-296.
- Lisook AB. FDA audits of clinical studies: policy and procedure. *J Clin Pharmacol* 1990; 30: 296-302.
- Robertson JA. Taking consent seriously: IRB intervention in the consent process. *IRB Rev Hum Subj Res* 1982; 4: 1-5.
- Grodin MA. A 12-year audit of IRB decisions. *QRB* 1986; 12: 82-86.
- Faden RR, Lewis C, Rimer B. Monitoring informed consent procedures: an exploratory record review. *IRB Rev Hum Subj Res* 1980; 2: 9-10.
- Dal-Ré R. Comités éticos de investigación clínica: algo más que el cambio de nombre (editorial). *Med Clin (Barc)* 1995; 105: 580-582.
- Guallar E, Conde J, de la Cal MA, Martín-Moreno

- JM, en nombre del Grupo de Evaluación de la Actividad del Fondo de Investigaciones Sanitarias entre 1988 y 1995. Guía para la evaluación de proyectos de investigación en ciencias de la salud. *Med Clín (Barc)* 1997; 108: 460-471.
25. Edgar H, Rothman DJ. The institutional review board and beyond: future challenges to the ethics of human experimentation. *Milkbank Q* 1995; 73: 489-507.
26. Redshaw ME, Harris A, Baum JD. Research ethics committee audit: differences between committees. *J Med Ethics* 1996; 22: 78-82.
27. Moodie PCE, Marshall T. Guidelines for local research ethics committees. *Br Med J* 1992; 304: 1293-1295.
28. Penn ZJ, Steer PJ. Local research ethics committees: hindrance or help? *Br J Obstet Gynaecol* 1995; 102: 1-2.

## DISCUSIÓN

E. GUALLAR: Creo que tanto el Fondo de Investigación Sanitaria (FIS) como el Instituto de Salud Carlos III y sus colaboradores son conscientes de que es necesario financiar de una manera global todos los gastos que conllevan los trabajos de investigación. Por ello, no estaría de más que el FIS se planteara la financiación tanto del personal investigador como de los aspectos relacionados con la monitorización de los proyectos que genera. Si bien se está intentando subsanar todos estos aspectos, creo que todavía queda mucho camino por recorrer, y más partiendo de los escasos fondos que se dedican a investigación. Por tanto, estoy totalmente de acuerdo en que en las partidas de los presupuestos de todos los estudios del FIS, no sólo de los ensayos clínicos, se debería reflejar realmente lo que cuesta la investigación. Sólo de esta forma se podrán realizar estudios, podrá haber investigadores profesionales y podrá sobrevivir la investigación, sobre todo en el ambiente de competitividad y de liberalismo en que van a entrar las instituciones sanitarias.

M.I. LUCENA: Una de las cuestiones que conlleva plantearse es ¿por qué los Comités Éticos de Investigación Clínica (CEIC) no exigen que se publiquen los ensayos clínicos que han aprobado? Si su aprobación inicial presupone que el estudio es científicamente válido, éticamente correcto y clínicamente relevante, la posterior publicación constituiría una prueba más de su calidad. Según mi experiencia, los comités no se preocupan excesivamente de los resultados de los ensayos clínicos, ni de su posterior publicación.

R. DAL-RÉ: En el trabajo de Savulescu y cols. (1996)<sup>a</sup> se plantean reflexiones muy interesantes sobre este tema. Sin embargo, no sé si en España los CEIC deberían exigir o no la publicación de los ensayos clínicos. Es preci-

so tener en cuenta que, en el caso de estudios promovidos por la industria farmacéutica, en general la comunidad médica prefiere que se publiquen los estudios de Fase III que los de rango de dosis. Según mi experiencia, este tipo de ensayos clínicos se publican muy rara vez. Otro factor a considerar es que, a menudo, el investigador espera que sea el promotor quien escriba el trabajo, para posteriormente encargarse de revisar la versión definitiva. Escribir no es fácil y requiere dedicación, por lo que no siempre disponemos del tiempo necesario para hacerlo. Tal vez por ello, debemos asumir nuestra parte de culpa en esta falta de publicación de resultados de los ensayos clínicos. Por último y como tema de gran actualidad, cabe añadir que también influye la tendencia a publicar preferentemente los estudios positivos. Por tanto, son muchos los factores que intervienen en este problema. Si bien creo que los comités deberían pedir información sobre la evolución y los resultados de los estudios a los investigadores, incluso las publicaciones si las hubiere, no parece que sea muy factible exigir de antemano la publicación.

F. BOSCH: Me gustaría añadir un comentario con relación a la protección de los sujetos participantes en los ensayos clínicos y los CEIC, en concreto, respecto al tema de la confidencialidad. Se ha dado el caso en nuestro país de que algún CEIC ha exigido el estricto mantenimiento de la confidencialidad de los datos de los pacientes incluso frente al promotor. Teniendo en cuenta que antes de su inclusión en el ensayo clínico el participante es informado de la necesidad de acceder a sus datos durante la monitorización y las auditorías y que, posteriormente, ello queda avalado con la concesión de su consentimiento, ¿cuál es tu opinión al respecto?

R. DAL-RÉ: En todas las hojas de información al paciente se especifica que un monitor, y

<sup>a</sup>Correspondiente a la referencia nº 11 del capítulo de R. Dal-Ré.

eventualmente un representante de las Autoridades Sanitarias, pueden comprobar los datos del participante en el ensayo clínico, siempre manteniendo la confidencialidad de dicha información. Nunca nos han planteado este tipo de comentarios, y deduzco que probablemente se trate de un problema de interpretación. Habría que discutirlo con el comité, con especial énfasis en las exigencias de las normas de Buena Práctica Clínica. Es difícilmente justificable que un monitor de un ensayo clínico no pueda cotejar los datos de la historia con los del cuaderno de recogida de datos, por lo que en caso de mantenerse este tipo de posturas, es preferible no llevar a cabo el estudio en este centro.

X. CARNÉ: Como moderador voy a permitirle la licencia de introducir una pregunta a raíz de un comentario que has hecho y que creo que es importante. Estoy de acuerdo en que la monitorización por parte de los comités es más justificable en los ensayos no promovidos por la industria farmacéutica, que suponen un 14% del total. Según datos proporcionados por Esmeralda Cuaresma, en este tipo de ensayos es donde aparecen más discrepancias entre la opinión del CEIC y la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. Ello podría interpretarse en que, de alguna manera, los comités estarían favorablemente sesgados a aprobar los protocolos promovidos por sus compañeros de trabajo. Por tanto, donde teóricamente es más necesario el seguimiento y "control" de los estudios, precisamente resulta más complicado llevarlos a cabo. ¿Qué opinas sobre esta aparente contradicción o discrepancia?

R. DAL-RE: Comentando este tema con diversos miembros de CEIC se confirma lo que aparece en la literatura y sucede en otros países. A pesar de que los miembros del comité que presentan proyectos de investigación no están presentes cuando se discute la eventual aprobación de su estudio, existe una especie de compromiso por parte del propio CEIC hacia él. Ello conlleva que se analice de modo diferente el proyecto de un servicio propio que otro externo al centro. Sin embargo y desde mi perspectiva, creo que un trato favorable hacia un investigador no le supone ningún tipo de favor, dado que al final un estudio de menor calidad repercute negativamente sobre el propio servicio. A pesar de todo y partiendo de que este tipo de decisiones participan personas con intereses muy diversos, considero que es inevitable la

aparición de conflictos como el comentado. Difícilmente existirá una solución sencilla para este tipo de contradicciones, pero considero que es muy positivo conocerlas y discutir las con tranquilidad. En mi opinión, la mejor manera de fomentar la investigación clínica en España es mejorando la educación en investigación. Para realizar ensayos clínicos de calidad se requieren médicos, farmacéuticos, diplomados en enfermería y otros profesionales convenientemente formados y a los que realmente les guste la investigación, independientemente de quién sea el promotor que diseñe los estudios.

C. BROTONS: Se ha comentado que el 86% de los ensayos clínicos que se realizan en España están financiados por la industria farmacéutica. Según ello, el porcentaje de ensayos clínicos no patrocinados por la industria en nuestro país es inferior al de otros lugares como Inglaterra, donde se calcula que es del 50%. Si además añadimos que organismos como el Fondo de Investigaciones Sanitarias (FIS) de forma tácita no financian los ensayos clínicos puesto que suponen que es la industria farmacéutica la que lo hace, todo esto limita el que se incentive la realización de ensayos clínicos independientes en España. Me pregunto si se dispone de datos sobre cuál es el impacto de estos ensayos clínicos nacionales en el total de las contribuciones científicas y si no sería necesario reclamar más investigación patrocinada por instituciones públicas para la realización de ensayos clínicos.

R. DAL-RE: Ignoro el impacto en publicaciones de los ensayos clínicos en el ámbito nacional, aunque recuerdo la existencia de un trabajo aparecido hace unos años en Medicina Clínica<sup>b</sup> que analizaba la calidad de los estudios en función de si eran o no aprobados por las Autoridades Sanitarias. Según los datos que aparecían en sus correspondientes publicaciones, los ensayos clínicos aprobados presentaron indicadores de calidad superiores a los no registrados en la Subdirección General de Evaluación de Medicamentos. Sin embargo, no puedo decirte si este trabajo recoge información sobre la calidad de los ensayos clínicos según fueran o no patrocinados por la industria farmacéutica.

<sup>b</sup>García López, FJ. Impacto de la normativa legal en la calidad de los ensayos clínicos realizados en España. Med Clí (Barc) 1993; 100:770-777.

E. GUALLAR: Lo que es evidente en nuestro país es la falta general de recursos para la realización de investigación pública. Sin embargo, la situación actual ha cambiado en el sentido de que se está intentando integrar y canalizar recursos privados a través del FIS. Prueba de ello es la existencia de solicitudes de proyectos cofinanciados. A pesar de todo, es preciso debatir sobre lo que debe financiarse con fondos públicos y lo que debe financiarse con fondos privados.

R. PLANAS: En relación a los estudios financiados por el FIS, creo recordar que el porcentaje de publicaciones generado era muy bajo, inferior al 25%. Ello nos lleva a la discusión de si es mejor seguir con la política del “café para todos” o sería conveniente premiar sólo aquellos grupos que han demostrado, en convocatorias de años previos, ser capaces de revertir las ayudas en publicaciones científicas.

E. GUALLAR: Me gustaría corroborar y matizar algunos de los comentarios de Ramón Planas en base a un estudio bibliográfico dirigido por Jordi Camí en colaboración con el Instituto de Estudios Sociales Avanzados so-

bre la producción científica española. De él se deduce que la producción bibliográfica a partir de proyectos del FIS es realmente baja, aunque creo que no se dispone de datos exclusivos de los ensayos clínicos. Además, es preciso definir lo que se entiende por producción científica, ya que varía muchísimo según se incluyan todas las publicaciones o sólo las que aparecen en el *Science Citation Index*, lo que podría explicar el bajo porcentaje mencionado por Ramón Planas. Aunque el sistema de captación de información desde el FIS no es el ideal, se sabe que alrededor del 30% de los proyectos no genera ningún tipo de publicación. La longitud del proyecto, el coste, la asignación o no de becarios y la disciplina de los investigadores, son algunos de los factores que influyen directamente en la publicación o no de los trabajos. No me atrevería a criticar decisiones políticas seguidas por la dirección del FIS en años anteriores, pero creo que en la actualidad deben justificarse los fondos de investigación mediante la posterior publicación de los trabajos en revistas de reconocido prestigio científico.