



ICB digital

marzo 2017

Boletín para los Comités de Ética de Investigación

contenido n°101

artículo breve

Ley de Investigación Biomédica, diez años después: carencias y propuestas. Francisco J. de Abajo y Antonio Rodríguez-Miguel.

noticias

Jornada científica de la Sociedad Española de Farmacología Clínica. Madrid, 4 de julio de 2017.

próximo número

nº 102 - mayo de 2017.

© SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA CLÍNICA

administracion@se-fc.org

www.se-fc.org/icbdigital

Ley de Investigación Biomédica, diez años después: carencias y propuestas.*

Francisco J. de Abajo y Antonio Rodríguez-Miguel

Unidad de Farmacología Clínica y Secretaría Técnica del CEI del Hospital Universitario Príncipe de Asturias y Secretaría Técnica del CEI de la Universidad de Alcalá.

INTRODUCCIÓN

El 4 de julio de 2007 se publicó en el BOE la Ley de Investigación Biomédica (LIB). Pronto cumplirá 10 años de existencia y parece, pues, un momento idóneo para reflexionar sobre aquellos aspectos de la Ley que más afectan a los Comités de Ética de la Investigación (CEI) y que podrían ser objeto de mejora si, en un futuro próximo, se modifica y/o desarrolla, como sería deseable y como se anunció recientemente¹.

PRIMERA REFLEXIÓN: LA LEY QUE PUDO SER Y NO FUE

La LIB vino a llenar un vacío jurídico necesario para algunos tipos novedosos e inciertos de investigación biomédica, minoritarios pero con gran impacto mediático², como la investigación con gametos, embriones, fetos, células troncales humanas de origen embrionario, y supo anticipar la importancia creciente del uso de muestras biológicas y análisis genéticos. También reguló la investigación con procedimientos invasivos, tomando como referencia el Protocolo adicional al Convenio sobre derechos humanos y biomedicina relativo a la investigación biomédica. Estas contribuciones han sido aplaudidas³ y es justo reconocerlas, pero descuidó otros escenarios que no estaban en el foco mediático, y que lo hubieran necesitado, como los estudios epidemiológicos de tipo observacional (sin medicamentos), que siguen en una tierra de nadie. La LIB tampoco abordó las investigaciones con seres humanos que no pueden catalogarse propiamente como investigación biomédica, en particular las investigaciones psicológicas y de la conducta, las sociológicas y las educativas, algunas de las cuales pueden ser tan problemáticas o más que la investigación biomédica. Pensemos, por ejemplo, en el llamado “experimento Milgram” (ver anexo). Si se presentara hoy en España un proyecto similar: ¿qué procedimiento tendría que seguir? ¿qué requisitos tendría que cumplir? ¿se sentirían obligados los investigadores a presentarlo a un CEI? ¿qué CEI lo evaluaría? Me temo que solo se podría contestar a estas preguntas por analogía con investigaciones clínicas o biomédicas, lo cual no es razonable.

Se perdió, por tanto, la oportunidad de tener una norma con el máximo rango legal que regulara la investigación con seres humanos, en general, y que sirviera de marco para desarrollar luego, sectorialmente, los distintos tipos de investigaciones. El ejemplo más claro de esta opción está en los Estados Unidos, que elaboró la denominada “*Common Rule: Human Subject Research*” (Title 45 of the Code of Federal Regulations part 46, Subpart A), por la que se rigen todas las investigaciones con seres humanos sin distinción del área de conocimiento en que se desarrollen, incluyendo en piezas separadas la investigación con algunos grupos vulnerables como las mujeres gestantes (Subpart B), los presos (Subpart C) y los menores (Subpart D)⁴.

* Este artículo está basado en una ponencia presentada por FdA en la Mesa Redonda titulada: “Actualización de la Ley de Investigación Biomédica de 2007” que tuvo lugar en las VI Jornadas sobre aspectos éticos de la Investigación Biomédica, organizada por el Instituto de Salud Carlos III los días 25 y 26 de noviembre de 2016.

SEGUNDA REFLEXIÓN: DIFICULTADES DE INTERPRETACIÓN

La aplicación de la LIB ha generado no pocas incertidumbres para los CEI, algunas de las cuales vamos a tratar de describirlas.

Definición de “riesgo y carga mínimos”: La valoración de la relación beneficio-riesgo para los participantes en una investigación es uno de los elementos clave de la evaluación ética de cualquier proyecto de investigación. Es común utilizar dos criterios: 1) el *criterio de proporcionalidad*, cuando cabe esperar un beneficio potencial para el participante (los riesgos deben ser proporcionales a los beneficios); y 2) el *criterio de riesgo mínimo*, cuando no cabe esperar un beneficio potencial, especialmente importante en los estudios con menores y otros grupos vulnerables⁵. Ha sido muy habitual en la evaluación ética utilizar la definición de riesgo mínimo dada por la legislación norteamericana: “aquel cuya *probabilidad y magnitud* del daño, o el grado de molestia esperado, no es mayor que el que ocurre en aquellas situaciones que se encuentran ordinariamente en la vida diaria o durante la aplicación de pruebas o exámenes físicos o psicológicos habituales”. Aunque esta definición ha sido discutida, especialmente si la referencia tiene que ser la “vida diaria de cualquier persona” o la “vida diaria del grupo de personas al que pertenece el participante en la investigación”, nadie ha puesto en duda su gran contribución para facilitar el análisis ético. Pero la LIB introdujo una definición distinta: *riesgo o carga mínimos* son “los impactos en la salud y las molestias que puedan sufrir los sujetos participantes en una investigación y cuyos efectos solo podrán ser de carácter leve y temporal”. El problema de esta definición es que no tiene en cuenta una dimensión esencial del riesgo que es la *probabilidad* del daño. La vida de la mayoría de las personas está llena de riesgos de muy baja probabilidad, pero que no pueden ser catalogados como “leves” o “temporales”: viajar en coche o en avión, practicar un deporte, ir a una sala de fiestas etc. Al ignorar la dimensión de la probabilidad, la LIB ha puesto el listón del riesgo mínimo por debajo del riesgo cotidiano de la vida de la mayoría de las personas. Y esto es, evidentemente, un problema para la evaluación que tienen que realizar los CEI, porque hasta las investigaciones menos invasivas podrían estar por encima de dicho riesgo mínimo, dependiendo de la interpretación que se realice.

Definición de “procedimiento invasivo”: Recordemos que uno de los campos que cubre la LIB es el de “las investigaciones relacionadas con la salud humana que implican procedimientos invasivos” (Art. 1), por esto, la definición de “procedimiento invasivo” tiene mucha importancia: “toda intervención realizada con fines de investigación que implique un riesgo físico o psíquico para el sujeto afectado”. Pero no da ninguna referencia y, por tanto, se corre el riesgo de considerar como “procedimiento invasivo” a cualquier intervención médica, porque, evidentemente, no hay intervención médica que no suponga un riesgo físico o psíquico para el sujeto. Ante esta situación, muchos CEI han optado por interpretar que si la investigación no modifica la práctica clínica habitual, o el riesgo que entraña no es superior al de la práctica clínica habitual, quedaría fuera del escenario de “investigación con procedimientos invasivos” y, por tanto, fuera de la LIB (salvo que le afecten otros aspectos como las muestras biológicas o los análisis genéticos). Y esto no es baladí: la LIB establece en su artículo 18, punto 2, que la realización de una investigación que comporte un procedimiento invasivo precisará del aseguramiento previo de los daños y perjuicios que pudieran derivarse de aquella. La interpretación que hacen muchos CEI estaría en consonancia con el espíritu del nuevo Reglamento 536/2014 de Ensayos Clínicos que crea la categoría de “ensayos clínicos de bajo nivel de intervención”, para los que se establece que no sería necesaria la contratación de un seguro específico, siéndole aplicable el seguro que cubre la práctica clínica habitual, una iniciativa muy aplaudida por los investigadores independientes.

Situaciones de exención del consentimiento informado: En el artículo 58, dentro del capítulo dedicado a la utilización de muestras biológicas, la LIB introduce un elemento muy novedoso y que otorga a los CEI la capacidad para aceptar, de forma excepcional, el tratamiento de muestras biológicas, codificadas o identificadas, sin el consentimiento del sujeto, cuando dichas muestras se hayan obtenido con “una finalidad distinta” y “dicho consentimiento no sea posible o represente un esfuerzo no razonable” (entendiendo por tal “el empleo de una cantidad de tiempo, gastos y trabajo desproporcionados”). Para ello, será preciso que se cumplan una serie de requisitos, todos ellos muy razonables. Y aquí muchos CEI han llegado a la siguiente conclusión: si esta exención vale para las muestras biológicas, por qué no ha de servir para otros datos de la historia clínica, siempre que concurran las mismas circunstancias. La analogía está perfectamente justificada, pero no hay un respaldo legal claro.

El papel del Ministerio Fiscal para las investigaciones con menores e incapaces: En el capítulo III, artículos 20 y 21, la LIB establece las garantías para la protección de las personas que no tengan capacidad para expresar su consentimiento (vgr. menores o personas incapacitadas) o incapaces de consentir por su situación clínica (vgr. aquellos que están en situaciones de urgencia). En ambos, se establece como un requisito que la autorización de la investigación (supuestamente la otorgada por el “órgano autonómico correspondiente”; art. 16) se ponga en conocimiento del Ministerio Fiscal (en menores e incapaces sólo cuando de la investigación no se derive un beneficio potencial directo). La LIB imitó a la normativa vigente de ensayos clínicos con medicamentos (Real Decreto 223/2004) para las investigaciones con menores, y extendió el requisito a todas las investigaciones con personas incapaces de otorgar el consentimiento informado. Finalmente, la normativa más reciente sobre ensayos clínicos (Real Decreto 1090/2015) ha retirado este requisito, probablemente por inútil y engorroso, y la LIB se ha quedado, como vulgarmente se dice, “colgada de la brocha”.

Consentimiento en menores: Así como en la normativa sobre ensayos clínicos con medicamentos es muy clara la necesidad de que los menores que tengan doce o más años deben dar su consentimiento informado (y si son menores, su asentimiento), en la LIB dicho requerimiento queda muy impreciso (dependerá del “grado de discernimiento” del menor).

Los estudios observacionales: Aunque la LIB define “estudio observacional”, aparentemente no regula este ámbito, a menos que en una interpretación amplia del término “procedimiento invasivo” los incluyera, lo cual sería, como poco, paradójico.

Modificaciones del protocolo: La LIB hace mención a que cuando “los resultados parciales aconsejen una modificación del proyecto, dicha modificación requerirá un informe favorable del CEI” y la comunicación a la autoridad autonómica competente. Pero no distingue, como hace la normativa sobre investigación con medicamentos, entre modificaciones relevantes (que requieren aprobación del CEI) y otras que no lo son y podría bastar con su comunicación. Resulta evidente que no todo cambio en el protocolo necesitaría una evaluación del CEI y, de ahí, la importancia de establecer al menos estas dos categorías.

TERCERA REFLEXIÓN: LOS DESARROLLOS NORMATIVOS PENDIENTES

En los diez años que han pasado desde la aprobación de la LIB sólo se ha desarrollado la parte concerniente a los biobancos (Real Decreto 1716/2011). Sin embargo, hay apartados que están solo esbozados en la Ley y necesitarían un desarrollo normativo. En lo que afecta al trabajo de los CEI, serían necesarios, al menos, los desarrollos normativos siguientes:

Desarrollo normativo de constitución, acreditación y funcionamiento de los CEI: La LIB, a través del artículo 12 crea los CEI, define de forma general sus funciones y hace una mención muy puntual sobre la declaración de intereses de sus miembros y la necesaria abstención en caso de tener interés directo o indirecto sobre el asunto examinado. Nada dice sobre la composición, ni sobre los criterios y procedimientos de acreditación, u otros aspectos del funcionamiento de los CEI, lo cual es lógico porque una Ley no puede llegar a ese nivel de detalle. Para ello, están los desarrollos normativos, pero hasta la fecha no ha habido ninguno. Sí se ha producido un desarrollo específico para los CEI acreditados para evaluar estudios clínicos con medicamentos (los CEIm), estudios que la LIB excluye de su ámbito de aplicación, pero los CEI que se han creado en Universidades y Centros de Investigación están casi en el desamparo legal en la mayor parte de las Comunidades Autónomas (CC.AA.)⁶. Este es, probablemente, el desarrollo más urgente de la LIB.

Desarrollo normativo de las autorizaciones administrativas otorgadas por los órganos competentes autonómicos: En línea con lo anterior tampoco se han desarrollado en muchas CC.AA. los procedimientos de autorización administrativa que establece la LIB en su artículo 16, lo cual deja a los investigadores en una situación de evidente inseguridad jurídica.

Desarrollo normativo de un procedimiento de “Dictamen único”: El artículo 16 de la LIB establece que “en caso de proyectos de investigación que se realicen en varios centros se garantizará la unidad de criterio y la existencia de un informe único”. Parece evidente que se está proponiendo una suerte de “dictamen único”, pero al no haberse desarrollado, los estudios multicéntricos que caen en el ámbito de aplicación de la LIB se encuentran en una situación de agravio respecto a otras investigaciones, en particular aquellas que se realizan con medicamentos, donde está claramente establecido.

Desarrollo normativo del procedimiento de modificaciones: Como se ha mencionado previamente, sería necesario distinguir qué modificaciones del proyecto requerirían una evaluación por parte del CEI y cuáles no.

PROPUESTAS

1. Es necesario un desarrollo normativo de la LIB que regule los CEI y establezca cuál deber ser la composición, los procedimientos de acreditación, el dictamen único y la necesaria coordinación a nivel autonómico y/o estatal.
2. Establecer con claridad los criterios y circunstancias que los CEI pueden manejar para la exención del consentimiento informado en otros ámbitos distintos al tratamiento de muestras biológicas.
3. Desarrollar el procedimiento de consentimiento/asentimiento en menores.
4. Indicar qué estudio requiere autorización administrativa y señalar cuál es el procedimiento para obtenerla.
5. Desarrollar el procedimiento a seguir en caso de modificaciones al protocolo.
6. Tratar de aclarar las definiciones y aplicación de riesgo mínimo y de procedimiento invasivo, utilizando la experiencia adquirida por los CEI.
7. Eliminar el requisito de informar al Ministerio Fiscal en caso de investigaciones con menores, incapaces y pacientes en situaciones de emergencia.
8. Dar un claro amparo legal a la investigación observacional.
9. Finalmente, aunque esto podría exceder el ámbito de la LIB, habría que poner las bases para regular las investigaciones con seres humanos que no sean propiamente biomédicas.

¹ Actualización de la Ley de Investigación Biomédica de 2007. VI Jornadas sobre aspectos éticos de la Investigación Biomédica. Instituto de Salud Carlos III. Disponible en: <http://eventos.aymon.es/jornadabioetica2016>

² El Mundo - El Congreso aprueba la Ley de Investigación Biomédica, que regula la clonación terapéutica. Disponible en: <http://www.elmundo.es/elmundosalud/2007/06/14/biociencia/1181832966.html>

³ Romeo Casabona, C. La Ley de Investigación Biomédica: un nuevo mapa normativo para la investigación científica en el Sistema Nacional de Salud. *Derecho Sanitario*, 2008; 16: 63-73.

⁴ Federal Policy for the Protection of Human Subjects ("Common Rule"). Disponible en: <https://www.hhs.gov/ohrp/regulations-and-policy/regulations/common-rule/>

⁵ De Abajo, FJ. Ética de la investigación clínica con niños: historia, fundamento y método. En: Reyes López M, Sánchez Jacob M, eds, *Bioética y Pediatría*, Sociedad de Pediatría de Madrid y Castilla-La Mancha, Ergon, 2010, pp: 559-574.

⁶ Ramiro Avilés, MA. La acreditación de los comités de ética de la investigación. *GacSanit* 2017; 31: 53-56.

ANEXO: EL EXPERIMENTO MILGRAM

El profesor Stanley Milgram de la Universidad de Yale realizó una serie de experimentos en los que pretendía conocer si un participante bajo presión obedecería órdenes de una autoridad, aún cuando estas pudieran entrar en conflicto con sus principios morales. La idea de realizar estos estudios la tomó Milgram de las razones de "obediencia debida" que adujeron los abogados de Adolf Eichmann para exculparle de los crímenes contra la humanidad de los que se le acusaba.

Descripción del experimento: Intervienen tres personas: el investigador, el "maestro" que se trata en realidad del sujeto de investigación, y el "alumno", un colaborador del investigador. El "alumno", que está separado por un módulo de vidrio del "maestro", se sienta en una especie de silla eléctrica y se le ata para "impedir un movimiento excesivo". Se le colocan unos electrodos en su cuerpo con crema "para evitar quemaduras" y se señala que las descargas pueden llegar a ser extremadamente dolorosas pero que no provocarán daños irreversibles. Se comienza dando al "maestro" y al "alumno" una descarga real de 45 voltios (v) con el fin de que el "maestro" compruebe el dolor del castigo y la sensación desagradable que recibirá su "alumno". Se le pasan unos tests y en caso de error se aplican las descargas desde 15 v a 450 v. Las descargas están simuladas, pero el "maestro" (el sujeto de investigación, en realidad) lo desconoce y el "alumno" finge recibir una descarga verdadera mostrando un dolor creciente, golpea el cristal, gime, grita... Cuando llega a los 300 v imita los estertores previos al coma. A partir de los 75 v, normalmente el "maestro" desea parar, pero el investigador le conmina a continuar. A los 135 v la mayoría manifestó su deseo de no continuar, pero... el 65% de los participantes llegó a aplicar descargas de 450 v.

El experimento demostró que la obediencia a la autoridad, en ciertas condiciones, puede ser más fuerte que los principios morales más elementales, pero dichos experimentos fueron cuestionados, a su vez, por vulnerar algunos requisitos éticos: el sujeto de investigación fue "engañado" y, evidentemente, sufrió un daño moral o psíquico.

Fuentes:

1) Beauchamp TL, Childress JF. *Principles of Biomedical Ethics*, 4th ed, Oxford University Press, 1994, pp: 155-157.

2) El experimento Milgram, disponible en: https://es.wikipedia.org/wiki/Experimento_de_Milgram.

Jornada científica de la Sociedad Española de Farmacología.

El próximo 4 de julio se celebrará en Madrid la Jornada científica de la Sociedad Española de Farmacología Clínica: *“Retos actuales en Investigación Clínica”*

<https://www.se-fc.org>

Entidades patrocinadoras y colaboradoras del ICB digital

Lilly, Chiesi, Sanofi, MSD y Bayer