

[6]

Legislación y bioética aplicadas al campo de la investigación e innovación clínica

**Ángela Gil Martín
Eva Negro Vega**

La investigación en sanidad, innovadora por definición y motivada por la permanente búsqueda de diagnósticos y terapias cada vez más seguros y eficaces, menos invasivos y menos dolorosos, en ocasiones puede plantear conflictos morales. Este capítulo trata sobre ética biomédica, y desde esta perspectiva reflexiona sobre aspectos del método científico y del desarrollo de los estudios de investigación.



[6]

Introducción

La Ley 14/2011, de 1 de junio, de la Ciencia, la Tecnología y la Innovación establece el marco para el fomento de la investigación científica y técnica y sus instrumentos de coordinación general, con el fin de contribuir a la generación, difusión y transferencia del conocimiento para resolver los problemas esenciales de la sociedad. El objeto fundamental es la promoción de la investigación, el desarrollo experimental y la innovación como elementos sobre los que ha de asentarse el desarrollo económico sostenible y el bienestar social¹.

La innovación se contempla no solo como una simple creación de productos o servicios por las empresas, sino como un amplio conjunto de acciones orientadas a que el conocimiento, de toda clase, se convierta en la base fundamental del crecimiento económico y social.

Tal como se define en la Ley 14/2011, el Sistema Español de Ciencia, Tecnología e Innovación está integrado por el conjunto de agentes públicos y privados de coordinación, de financiación y de ejecución y sus relaciones, estructuras, medidas y acciones para la promoción, desarrollo y apoyo a la política de investigación, desarrollo e innovación (I+D+i) en España¹.

Este sistema se rige por los principios de calidad, coordinación, cooperación, eficacia, eficiencia, competencia, transparencia, internacionalización, evaluación de resultados, igualdad de oportunidades y rendición de cuentas.

La Estrategia Española de Ciencia y Tecnología y de Innovación² es el instrumento marco en el que quedan establecidos los objetivos generales a alcanzar durante el periodo 2013-2020 ligados al fomento y desarrollo de las actividades de I+D+i en España. Estos objetivos se alinean con los que marca la Unión Europea dentro del nuevo programa marco para la financiación de las actividades de I+D+i, "Horizonte 2020"³ para el periodo 2014-2020, contribuyendo a incentivar la participación activa de los agentes del Sistema Español de Ciencia, Tecnología e Innovación en el espacio europeo.

El propósito general de la estrategia es promover el liderazgo científico, tecnológico y empresarial del conjunto del país. Para ello se establecen objetivos que podríamos extrapolar al contexto de la farmacia hospitalaria:

- El reconocimiento y la promoción del talento. Está dirigido a mejorar las capacidades formativas en I+D+i de la especialidad.
- El fomento de la investigación científica y técnica de excelencia, para promover la generación de conocimiento e incrementar el liderazgo científico de la especialidad y sus instituciones.
- El fomento de actividades de I+D+i orientadas a los retos globales de la sociedad. Este objetivo responde a la necesidad de estimular el potencial científico e innovador de la farmacia hospitalaria hacia ámbitos que den respuesta a la necesidad de evaluar los resultados en la vida real de los medicamentos una vez autorizados.

Legislación en investigación clínica

La investigación clínica comprende cualquier investigación de la biología, salud o enfermedad humanas que se realiza con seres humanos, y permite generar conocimiento de calidad para desarrollar herramientas terapéuticas que mejoren las ya disponibles, llevándolo a cabo siempre en un entorno que garantice la protección de las personas que participan en ella.

Recopilación normativa

A modo de guía rápida de consulta, en la tabla 1 se recoge la legislación de aplicación en la investigación con medicamentos. En este capítulo, ligado al objetivo de conocer los resultados de la utilización de medicamentos una vez comercializados, se aborda el marco legislativo de la investigación clínica con medicamentos fuera del ámbito de los ensayos clínicos. Los especialistas en farmacia hospitalaria deben conocer la normativa aplicable a los estudios postautorización (EPA) ya que pueden participar como promotores o investigadores de los mismos.

Estudios postautorización

Los EPA se consideran necesarios para la obtención de un conocimiento que los ensayos clínicos controlados, realizados durante el desarrollo clínico de los fármacos, no aportan y que es esencial para orientar la práctica clínica y favorecer el uso racional de los medicamentos⁴.

Tabla 1. Recopilación normativa

Investigación clínica

- Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica.
- Real Decreto 1716/2011, de 18 de noviembre, por el que se establecen los requisitos básicos de autorización y funcionamiento de los biobancos con fines de investigación biomédica y del tratamiento de las muestras biológicas de origen humano, y se regula el funcionamiento y organización del Registro Nacional de Biobancos.

Protección de datos y autonomía del paciente

- Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal.
- Real Decreto 1720/2007, de 21 de diciembre, por el que se aprueba el Reglamento de desarrollo de la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal.
- 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.

Ensayos clínicos

Normativa europea

- Reglamento (UE) nº 536/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de abril de 2014, sobre los ensayos clínicos de medicamentos de uso humano, y por el que se deroga la Directiva 2001/20/CE.
- Normas de Buena Práctica Clínica (CPMP/ICH/135/95).

Normativa estatal

- Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos.
- Documento de instrucciones de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios para la realización de ensayos clínicos en España (<https://www.aemps.gob.es/investigacionClinica/medicamentos/docs/Instrucciones-realizacion-ensayos-clinicos.pdf>).

Estudios postautorización (EPA)

Normativa europea

- Directiva 2010/84/UE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 15 de diciembre de 2010, que modifica, en lo que respecta a la farmacovigilancia, la Directiva 2001/83/CE por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano.
- Reglamento (UE) nº 1235/2010 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 15 de diciembre de 2010, que modifica, en lo que respecta a la farmacovigilancia de los medicamentos de uso humano, el Reglamento (CE) nº 726/2004, 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, y el Reglamento (CE) nº 1394/2007 sobre medicamentos de terapia avanzada.
- *Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP). Module VIII – Post-authorisation safety studies* (http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129137.pdf).

(Continúa)

Tabla 1. Recopilación normativa (continuación)**Estudios postautorización (EPA)****Normativa estatal**

- Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre, por la que se publican las directrices sobre estudios posautorización de tipo observacional para medicamentos de uso humano.
- Instrucciones para la solicitud de clasificación de estudios posautorización de tipo observacional con medicamentos de uso humano (https://www.aemps.gob.es/investigacionClinica/medicamentos/docs/estudios-PA/instrucciones-clasificacion_estudios-PA.pdf).
- Documento de preguntas y respuestas sobre estudios posautorización de tipo observacional con medicamentos de uso humano y sobre la aplicación de la Orden SAS/3470/2009 (https://www.aemps.gob.es/investigacionClinica/medicamentos/docs/estudios-PA/FAQ-estudios-PA_orden-SAS-3470-2009.pdf).
- Real Decreto 577/2013, de 26 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano.

Normativa autonómica

Cada comunidad autónoma puede haber desarrollado en su ámbito una normativa específica sobre EPA que se habrá de tener en cuenta para poner en marcha el EPA en cada comunidad. La información al respecto está disponible en la página web de la AEMPS: <http://www.aemps.gob.es/investigacionClinica/medicamentos/estudiosPostautorizacion.htm>.

Guías para el desarrollo de los EPA

Aunque no son de obligado cumplimiento, la aplicación de estas guías aporta calidad al desarrollo del EPA y, por tanto, a los resultados obtenidos.

- International Society for Pharmacoepidemiology. Guidelines for good pharmacoepidemiology practices (GPP). El documento está disponible en: <https://www.pharmacoepi.org/pub/1c2a23af-2354-d714-516a-7175549e3a88>.

La Orden SAS/3470/2009 de 16 de diciembre, establece en la actualidad las condiciones legales necesarias para el desarrollo de estudios postautorización de tipo observacional con medicamentos de uso humano⁴.

El EPA se define 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, en el que el medicamento o los medicamentos de interés son el factor de exposición fundamental investigado. Este estudio podrá adoptar la forma de un ensayo clínico o de un estudio observacional⁵. Para ser considerado un estudio observacional, los medicamentos utilizados deben prescribirse de la manera habitual y de acuerdo a las condiciones establecidas en la autorización. Además, 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 concreto 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 recogidos⁶.

Objetivo de los estudios postautorización

El objetivo de estos estudios es generar información adicional sobre los efectos de los medicamentos con el fin de completar la información obtenida en los ensayos clínicos y contribuir a mejorar su utilización. Por tanto, pueden realizarse con alguno de los siguientes fines⁴:

- Determinar la efectividad de los fármacos y los factores modificadores de la misma.
- Identificar y cuantificar los efectos adversos del medicamento y los posibles factores de riesgo o modificadores del efecto.
- Analizar los patrones de utilización de medicamentos.
- Evaluar la eficiencia de los medicamentos, utilizando los análisis farmacoeconómicos.
- Conocer los efectos de los medicamentos desde la perspectiva del paciente.

Procedimiento administrativo para los estudios postautorización de tipo observacional

De manera resumida, el procedimiento normativo que es aplicable a estos estudios comprende tres fases: clasificación, autorización y seguimiento^{4,7-9}:

1. *Clasificación*: todos los estudios clínicos o epidemiológicos no aleatorizados que se realicen en seres humanos o con sus registros médicos y que recojan información sobre medicamentos deben solicitar la clasificación a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).
2. *Autorización*: todos los estudios, con independencia de su clasificación, deben presentarse a un comité de ética de la investigación (CEI) acreditado en España y obtener su dictamen favorable antes del mismo.
3. *Seguimiento*: el promotor de los EPA de seguimiento prospectivo debe enviar informes de seguimiento anuales a la AEMPS y a las comunidades autónomas o CEI implicados, así como notificar las sospechas de reacciones adversas graves de los medicamentos que sean objeto de estudio.

En la figura 1 se resumen de forma esquemática los procedimientos administrativos que se deben seguir para cada tipo de estudio.

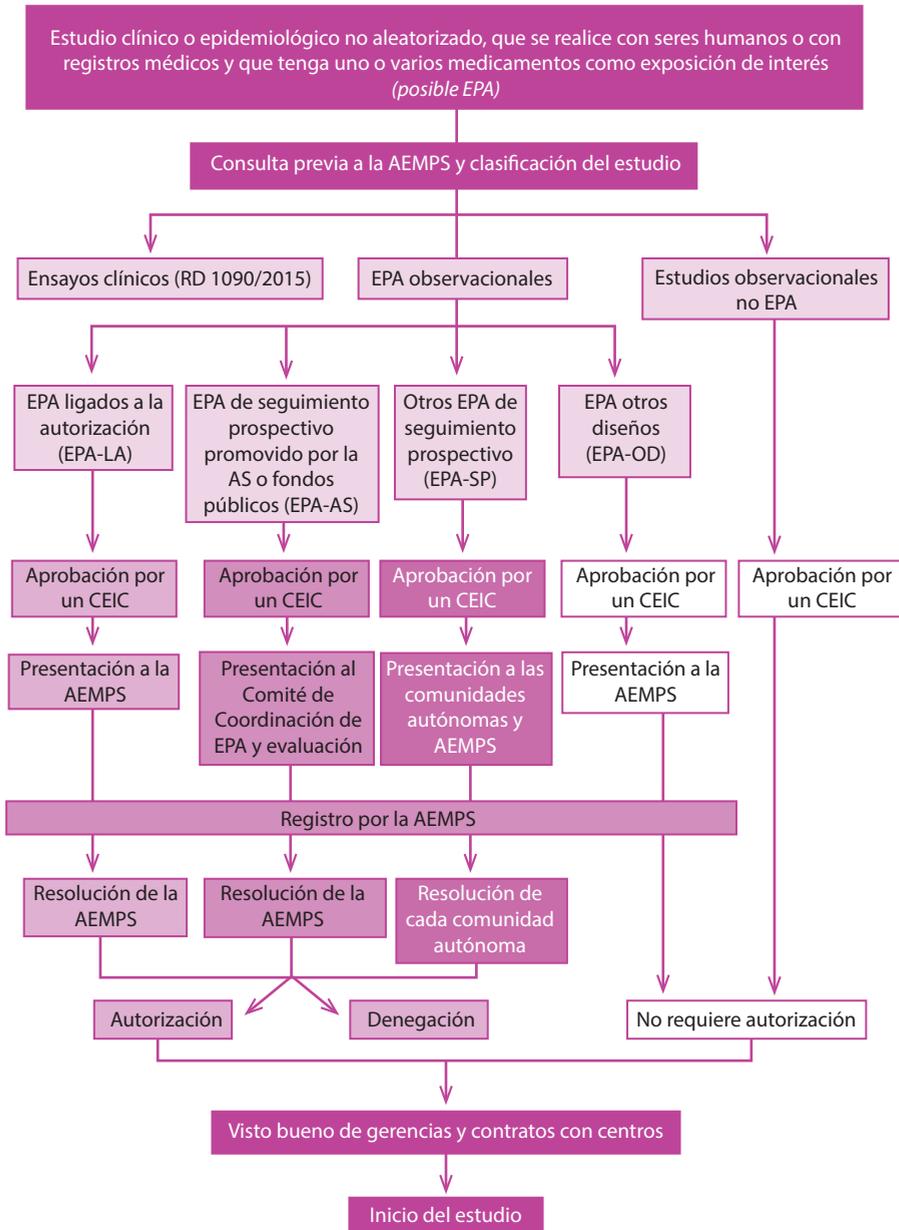


Figura 1. Rutas administrativas de los estudios postautorización.

AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; AS: Administración Sanitaria; CEIC: comité ético de investigación científica; EPA: estudios postautorización.

Adaptado de la Orden SAS/3470/2009⁴.

Bioética de la investigación e innovación

La existencia de la ciencia y la tecnología se justifican moralmente en dos grandes ámbitos:

- En la contribución que hacen al conocimiento del hombre y de su entorno.
- En la contribución que hacen al bienestar de este, sin dañar la sociedad ni el entorno ambiental.

El ser humano se ha caracterizado por la búsqueda del bienestar a través de modificar su entorno y circunstancias. En medicina, la permanente búsqueda de diagnósticos y terapias cada vez más seguros y eficaces, menos invasivos y menos dolorosos, ha motivado y estimulado a los profesionales para ser por esencia innovadores. La *innovación* está presente en el día a día de la sanidad.

Hasta comienzos del siglo xx se aceptaban los avances médicos si servían para mejorar, la experimentación podía ser tolerable siempre que estuviera al servicio de lo clínico y solo se aceptaba la investigación como un hallazgo accidental del acto médico. En esta época las disciplinas sanitarias comenzaron a mirar al método científico como una herramienta beneficiosa por sí misma y, por lo tanto, se empezó a conceder a la innovación un carácter necesario e imprescindible y no puramente accidental. “Lo científico” se había rodeado de un aura de altruismo y pureza que se suponía se sustentaba en una autorregulación moral de los hombres de ciencia, considerados individuos virtuosos en busca de bienes superiores en favor de la humanidad. Sin embargo, en la práctica, estas mismas iniciativas para la innovación no siempre han sido armónicas con los principios éticos o valores que componen el marco moral, ni han estado exentas de errores, omisiones, riesgos y daños.

El Código de Nüremberg en 1947¹⁰, a raíz de los horrores de la II Guerra Mundial, fue el primer consenso internacional para regular la investigación en seres humanos despojando para siempre a la comunidad científica del aura de pureza y autorregulación que la sociedad le había brindado hasta entonces. Actualmente existe consenso en que la investigación en seres humanos necesita regirse por un estricto marco de respeto a los valores que más cuidamos como sociedad, ya que supone interrogantes no respondidos, incertidumbre respecto al resultado, posible falta de beneficio y, en el peor escenario, daño para los sujetos objeto de la investigación.

Diversas organizaciones internacionales han contribuido a generar pautas, normas o reglamentos más o menos universales que orientan desde un pun-

to de vista ético la investigación en seres humanos, con documentos y recomendaciones de amplia aceptación como son:

- Informe Belmont¹¹.
- Declaración de Helsinki y sus sucesivas revisiones¹².
- Pautas Éticas Internacionales para la Investigación Biomédica en seres humanos del Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) en colaboración con la Organización Mundial de la Salud¹³.
- Pacto Internacional de Derechos Civiles y Políticos de las Naciones Unidas¹⁴.
- Normas de Buenas Prácticas Clínicas de la Conferencia Internacional de Armonización sobre requerimientos técnicos para el registro de productos farmacéuticos para uso en humanos¹⁵.

La bioética surge así como respuesta a los escenarios del avance científico-técnico y como espacio de reflexión para orientar las decisiones de los profesionales en conflictos morales que surgen de la aplicación de tales avances.

Ética principialista aplicada a la investigación e innovación

En 1979 se publica la primera versión del libro de Beauchamp y Childress *Principles of Biomedical Ethics*¹⁶, considerado el texto de referencia en el estudio de la bioética. Estos dos autores han conseguido construir un sistema teórico-práctico (un paradigma) que permite dar respuestas fundamentadas a los múltiples y difíciles problemas concretos que plantea el desarrollo y la aplicación de las ciencias de la vida y de la salud. El texto es una guía contrastada para ayudar a los profesionales sanitarios a establecer con sus pacientes una relación ética correcta. Definen cuatro principios que a continuación se aplican al ámbito de la investigación: beneficencia, no maleficencia, autonomía y justicia.

Beneficencia

Intrínsecamente ligado al fin de la medicina, supone buscar siempre el beneficio del paciente. Toda investigación biomédica se basa en una pregunta con relevancia clínica cuya respuesta se espera que mejore el diagnóstico, tratamiento o calidad de vida de los pacientes con una determinada enfermedad. Esta pregunta debe ser viable, novedosa, relevante y pertinente, para evitar someter a intervenciones innecesarias a la población mediante estudios espurios, irrelevantes o repetitivos¹⁷.

La beneficencia se asimila en términos científicos a la *eficacia*. Para valorarla será necesario utilizar los indicadores más relevantes, el *gold standard*, que

cuantifiquen los resultados evitando la subjetividad propia de la naturaleza humana. Por lo tanto, este principio incide directamente sobre el diseño del estudio ya que implica decidir qué sujetos se incluyen o excluyen, qué variables se van a utilizar y cómo se van a medir, la viabilidad y las limitaciones del estudio.

No maleficencia

Unido al principio de beneficencia, se enuncia como no hacer aquello que pueda causar más daño que beneficio, "*Primum non nocere*". Ya en 1865, Claude Bernard¹⁸ planteaba la experimentación como un derecho y un deber, añadiendo que la moralidad médica supone no realizar nunca un experimento que pueda causar daño al hombre aunque el resultado sea de alto valor científico o útil para la salud de otros.

Todo nuevo producto, instrumento, dispositivo, procedimiento, material o prótesis que se pretenda introducir como herramienta para el diagnóstico o la terapia debe someterse a comprobaciones exhaustivamente evaluadas respecto a su eficacia y seguridad. Estos son los dos pilares que deben sustentar toda investigación. Un modelo que refleja estos principios de forma ejemplar es la investigación de nuevos fármacos, que protege a los individuos a través de estudios diseñados en fases mediante un sistema progresivo en el que los riesgos de daño y efectos secundarios se buscan e identifican de forma exhaustiva.

Autonomía

Este principio supone el respeto a las personas para decidir voluntariamente participar en la investigación. La información es la base de la autonomía y se considera un derecho del paciente/sujeto de la investigación.

El fundamento del *consentimiento informado* es el respeto a la autonomía del paciente y su dignidad. El artículo 2.2 de 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 clínica¹⁹, lo establece con claridad: "Toda actuación en el ámbito de la sanidad requiere, con carácter general, el previo consentimiento de los pacientes o usuarios. El consentimiento, que debe obtenerse después de que el paciente reciba una información adecuada, se hará por escrito en los supuestos previstos por la ley.

"La ley exige que el paciente sea informado de "forma comprensible y adecuada a sus necesidades". Además, "la información debe facilitarse de manera suficientemente clara y en términos comprensibles para la persona que va a

someterse a la intervención (en el sentido amplio del término). El empleo de términos que el paciente pueda entender debe permitirle sopesar la necesidad o utilidad del fin y los métodos de la intervención frente a los riesgos y las molestias o el sufrimiento que acarreará." En consecuencia, aunque los formularios escritos contengan la misma información para todos los pacientes, la explicación verbal debe someterse a las condiciones de cada enfermo o, en el caso de los menores, de sus padres. No es igual informar a una persona con estudios universitarios que a otra con escasos estudios: los términos, y el esfuerzo del médico por adaptarse, serán distintos en cada caso.

Justicia

El principio de justicia implica tratar a cada uno como corresponda con la finalidad de disminuir las situaciones de desigualdad, ya sea ideológica, social, cultural, económica, etc. En el ámbito sanitario la igualdad es solo una aspiración, ya que la salud está condicionada por múltiples determinantes, y se impone por tanto la obligación de tratar de manera igual a los iguales y desigualmente a los desiguales para disminuir situaciones injustas. Podríamos interpretar este principio basándonos en la búsqueda de resultados, de forma que no son los tratamientos los que deben ser iguales sino el resultado que se pretende alcanzar con ellos.

Aplicar el principio de justicia en la investigación e innovación no es fácil. En general los proyectos internacionales están regidos por las necesidades de los mercados y se descuidan enfermedades y problemas sociales prevalentes en países pobres. Solo el 10% de los recursos gastados anualmente en investigación biomédica se emplean en afecciones que causan el 90% de la carga de enfermedades a nivel mundial.

El promotor de la investigación, si nos referimos al caso de medicamentos, suele ser la industria farmacéutica, que, además de contribuir al avance científico, busca sin duda la rentabilidad, por lo que los objetivos de la investigación suelen ir dirigidos a la puesta en el mercado de nuevos fármacos. Las posibilidades de financiación de investigación independiente que tenga por objetivo la búsqueda de resultados en salud o comparaciones entre alternativas terapéuticas son escasas y en general ligadas a las convocatorias públicas de investigación.

El objetivo de la investigación traslacional¹⁷ –pasar del estudio clínico a la población– es crear la evidencia necesaria sobre efectividad y efectividad comparativa para identificar el tratamiento adecuado para cada paciente, o dicho en términos bioéticos, el más justo.

Dando un paso más, la investigación llamada por algunos autores *translacional*, que busca mejorar la calidad de la prestación sanitaria y la salud de la población general, incluye medir la calidad del sistema sanitario, evaluar su coste y rediseñar las intervenciones sanitarias de forma comparativa, en busca de la coste-efectividad y la coste-oportunidad.

Si los tres principios enunciados anteriormente se refieren al bien individual, el principio de justicia hace referencia al bien común, al de la sociedad en su conjunto. Viene al caso una cita del profesor Gracia²⁰: “Por más solos que estén médico y paciente en la consulta, el acto que realizan nunca es del todo solitario, hay siempre con ellos un tercer sujeto, la sociedad”, perfectamente aplicable al ámbito de la investigación.

Desafíos éticos en la innovación

¿Todo lo técnicamente posible es éticamente aceptable? Si es posible, y hay medios para realizarlo, ¿cómo y quién pondrá límites para asegurar que se ayuda al progreso humano?

Es imposible evaluar moralmente la ciencia en general. La tecnología funciona con hechos que persiguen fines logrados con medios, por lo tanto, sí se puede evaluar éticamente, pero para la ciencia básica no está tan claro. Un dilema actual en la sociedad del conocimiento, donde la constante es el cambio, es poner límites a la investigación científico-técnica.

La *evaluación ética* de una innovación supone:

- Elegir los medios adecuados.
- Valorar si los fines son aceptables para los involucrados.
- Valorar los resultados y el impacto en la sociedad y la cultura.

La ley⁹ establece la creación de órganos independientes y de composición multidisciplinar, como el mencionado CEI, cuya finalidad principal es la de velar por la protección de los derechos y por la seguridad y bienestar de los sujetos que participen en un proyecto de investigación biomédica, así como ofrecer garantía pública al respecto mediante un dictamen sobre la documentación correspondiente del proyecto de investigación, teniendo en cuenta los puntos de vista de las personas legas, en particular los pacientes o las organizaciones de pacientes. El comité de ética de la investigación con medicamentos (CEIm) es el CEI que además está acreditado para emitir un dictamen en un estudio clínico con medicamentos y en una investigación clínica

con productos sanitarios. Los CEI y CEIm deben distinguirse de los comités de ética asistencial, que también existen en muchos hospitales españoles y que se ocupan de resolver problemas éticos asistenciales que surgen en la práctica médica diaria¹⁷.

La composición de los CEIm debe ser multidisciplinar, incluyendo un farmacéutico de hospital y/o de atención primaria, y asegurar 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 extrahospitalaria¹⁷.

En definitiva, el CEIm es el encargado de velar por la seguridad y el bienestar de los sujetos que participan en un ensayo clínico, para lo que debe emitir un dictamen sobre el protocolo del ensayo, la idoneidad de los investigadores, la adecuación de las instalaciones y los métodos que se utilicen para obtener el consentimiento informado¹⁷. Las responsabilidades de dichos comités están establecidas en las normas de buena práctica clínica¹⁵.

¿Qué ocurre cuando no existe consenso entre los que quieren desarrollar un proyecto, los que lo evalúan y los afectados?

Existen, *a priori*, dos opciones posibles pero también extremas:

- Adoptar una posición conservadora y prohibir todas las innovaciones tecnológicas cuyos resultados sean imposibles de prever.
- Aceptar todo tipo de innovaciones tecnológicas, e ir corrigiendo los efectos no deseados a medida que estos se produzcan.

Si bien no es aplicable un principio que exija conocer objetivamente las consecuencias de las innovaciones tecnológicas para proceder a su aplicación, tampoco se puede permitir la aplicación indiscriminada y la proliferación de cualquier tecnología. El *principio de precaución* (definida por la RAE como: "Reserva o cautela para evitar o prevenir los inconvenientes, dificultades o daños que puedan temerse") establece que se tomen medidas preventivas cuando existan bases razonables para creer que la aplicación de un proyecto puede resultar peligrosa para el ecosistema... y para la sociedad, podríamos agregar²¹.

La solución solo puede provenir de la participación responsable e informada de todas las partes interesadas en la discusión del problema, con el único fin de llegar a un consenso mínimo que satisfaga a todos los involucrados. En definitiva, pluralismo frente a relativismo o absolutismo.

Conflicto de interés: ¿innovación al servicio del mercado, del ego o del corporativismo profesional?

Según la Oficina de Ética de Naciones Unidas, un *conflicto de interés* es una situación en la que los intereses privados de una persona interfieren o puede entenderse que interfieren con el cumplimiento de sus funciones. Los conflictos de intereses en investigación clínica son un conjunto de condiciones que llevan al profesional a reemplazar su misión principal como clínico por otra secundaria como podría ser el recibir ingresos económicos extra o el aumento de prestigio. El artículo 15.2 de la Declaración Universal sobre Bioética y Derechos Humanos²² establece que *los beneficios no deben constituir incentivos indebidos para participar en las actividades de investigación*.

Algunas consideraciones derivadas de esta definición²³ son las siguientes:

- El lucro constituye siempre el móvil de los conflictos de interés. Ahora bien, este lucro no es exclusivamente económico: la promoción personal, la consecución de una carrera personal, la exposición favorable a la notoriedad en los medios de comunicación y el reconocimiento público son estímulos o móviles que pueden ser tanto o más tentadores que los incentivos económicos.
- El interés primario es el único que debe tener prioridad en cualquier clase de conflicto de interés por muy necesario y deseable que sea el interés secundario.
- Para lograr la integridad del interés primario y su consecuente prioridad se exige la declaración previa y pública de los intereses secundarios existentes y la posterior vigilancia de cualquiera de ellos.

En investigación biomédica se han descrito múltiples focos de conflictos, desde el promotor, el investigador, la institución, los comités éticos y los propios sujetos participantes, hasta los editores de revistas científicas que publican los resultados.

El foco principal surge en el momento de proponer la participación del paciente en el estudio. Este, si bien recibe toda la información relevante del estudio y sus posibles consecuencias, no conoce los posibles conflictos de interés de los investigadores que le proponen participar²⁴. Estos son, por un lado, la obligación de los investigadores biomédicos de diseñar, llevar a cabo, supervisar y evaluar los proyectos de investigación de acuerdo con los principios éticos y científicos, y por otro, el deseo de obtener beneficios económicos. El riesgo está en que estos conflictos puedan llegar a afectar la calidad de la investigación, dañando a las personas y a todo aquel que confía en los resul-

tados de la investigación. Y aunque no está demostrado que los intereses económicos hayan inducido a los investigadores o a sus instituciones a desviarse del compromiso de producir estudios de la mayor calidad, la idea de que el dinero supone una amenaza al juicio imparcial tiene un fuerte valor intuitivo.

Responsabilidad de los científicos

Saber implica una responsabilidad moral, la condición de expertos de científicos y tecnólogos les crea un compromiso ante la sociedad, que requerirá su opinión autorizada. Así, el hecho de tener un conocimiento objetivo o de tener bases razonables para sospechar algún acontecimiento importante implica una responsabilidad moral y el deber de elegir entre varios cursos de acción posibles. El ser transparentes en sus metodologías y procedimientos así como en las consecuencias de su aplicación pasa a ser un imperativo legal para la comunidad científica.

La Guía de Buena Práctica Clínica es una norma internacional de calidad ética y científica que define el conjunto de procedimientos para llevar a cabo ensayos clínicos con medicamentos garantizando el respeto a los principios éticos y la credibilidad de los resultados. Su cumplimiento garantiza públicamente la protección de los sujetos del ensayo, de futuros participantes en ensayos y de la población que sea posteriormente tratada con los medicamentos autorizados tras la investigación. La norma recoge las responsabilidades de todos los agentes que participan en la investigación: comités éticos, promotores e investigadores, así como las directrices sobre documentación y registro de datos¹⁵.

En términos globales, considerando cualquier ámbito, existe una compleja interrelación entre innovación y responsabilidad social. La Estrategia de Lisboa²⁵, iniciativa política en innovación, coincide con la tendencia de la Comisión Europea hacia la "responsabilidad social empresarial", concepto que incluye aspectos económicos, sociales, medioambientales y éticos. No podemos ni queremos imaginar escenarios en los que no se adopte la innovación si no genera beneficio o tiene altas expectativas de obsolescencia²⁶.

Obligaciones postinvestigación

El artículo 15.1 de la Declaración Universal sobre Bioética y Derechos Humanos²² establece que los beneficios resultantes de toda investigación científica y sus aplicaciones deberían compartirse con la sociedad en su conjunto y en el seno de la comunidad internacional, en particular con los países en desarrollo.

La Declaración de Helsinki de 2013¹² introduce dos tipos diferentes de obligaciones postinvestigación: obligaciones de *acceso a la atención de la salud* y obligaciones de *acceso a la información*. Los beneficiarios pretendidos de estas obligaciones son los participantes individuales de los estudios de investigación. Y la Declaración identifica a los patrocinadores, investigadores y gobiernos de los países anfitriones como los principales agentes responsables de cumplir con las obligaciones postinvestigación²⁷.

La Organización Mundial de la Salud establece que, cuando los investigadores emprenden un ensayo clínico, se comprometen a realizarlo y a notificar los resultados de conformidad con los principios éticos básicos. Esto incluye la preservación de la precisión de los resultados y la publicación de los resultados positivos y negativos. Sin embargo, una proporción significativa de la investigación sanitaria no se publica y, aun cuando se publica, algunos investigadores no publican todos los resultados. La presentación selectiva de informes, independientemente del motivo, conduce a una visión incompleta y potencialmente tendenciosa de los ensayos y sus resultados²⁸.

Desde julio de 2014 es obligatorio para los promotores la publicación de los resultados de ensayos clínicos en la base de datos europea de ensayos clínicos (EudraCT), según los criterios indicados en la Directriz de la Comisión 2012/C 302/03²⁹.

Big data

La incorporación del análisis masivo de datos como herramienta de investigación abre muchos interrogantes tanto para los investigadores como para la sociedad en general. ¿Qué es un dato personal y cómo se garantiza su protección?, ¿cómo evitar que un conjunto de datos no personales permita identificar a una persona?, ¿se puede aplicar el consentimiento del sujeto de un ensayo en investigaciones posteriores?, etc.

El documento de opinión sobre bioética y *big data* de salud de Llâcer *et al.*³⁰, pretende alertar sobre la necesidad de crear una cultura de la privacidad en materia de datos personales, ya que estos se han convertido en elementos o dispositivos de control en una sociedad informatizada, y es preciso ser conscientes de por qué y para qué deben protegerse. Los derechos a la intimidad, la confidencialidad y la no discriminación son pilares del sistema de salud y de la investigación.

Está acreditado que la anonimización no garantiza la privacidad de los datos personales, puesto que mediante técnicas de ingeniería informática es posible

volver a conectar los datos con la persona a quien pertenecen, lo que puede vulnerar los derechos de los ciudadanos y llegar a originar tráfico de datos cuando estos datos personales son reutilizados con fines distintos al tratamiento médico directamente recibido por el paciente.

Las tecnologías *big data* constituyen un nuevo paradigma e implican cambios organizativos en las empresas y en la propia Administración. Actualmente, las empresas ya no se organizan tanto a través de la mejora de los procesos como en torno a la gestión del dato. Existe un riesgo de "datificación" y monetización, que supone extraer un nuevo valor de los datos y rentabilizarlos, tanto desde el interés privado como el público, o incluso una combinación de ambos. Se abre la puerta a usos no deseados de esos datos ya que su titular, habiendo dado su consentimiento para determinadas acciones en el ámbito sanitario y de investigación, en realidad pierde el control y queda desprotegido pues desconoce que sus datos pueden haber sido utilizados o cedidos para otros fines, ni deseados ni efectivamente consentidos. Por ejemplo, el análisis masivo de datos puede utilizarse para descubrir efectos secundarios de medicamentos, pero también permite crear perfiles de riesgo, incluso desconocidos por los afectados, que podrían utilizarse para "justificar" la denegación de una póliza de seguro³¹.

En el documento citado³⁰ se analizan dos casos: el proyecto VISC+, impulsado por la Agència de Qualitat i Avaluació Sanitària de Catalunya (AQuAS) de la Generalitat de Catalunya, y la experiencia del National Health Service británico, como ejemplos de reutilización de datos que resultan cuestionables. En ambos casos la información del sistema sanitario recogida en la historia clínica o las bases de datos de atención sanitaria puede ser utilizada con fines poco transparentes, dándose el caso de que diferentes empresas han reidentificado a las personas a quienes hacían referencia estos datos, generando perjuicios diversos; por ejemplo, en el precio de las primas de riesgo de los seguros.

Urge un debate público con implicación de la ciudadanía para crear una cultura de privacidad acorde a los nuevos tiempos y realidades, que señale la vulnerabilidad de las personas ante los riesgos de discriminación basados en perfiles y patrones de comportamiento y sobre la adaptación de las normas a los retos éticos y sociales planteados por las posibilidades que proporciona el despliegue de las tecnologías *big data*³².

Entre las diez recomendaciones finales del documento figuran la necesidad de redefinir los datos personales, conceptos de "*data governance*", o la formación en deontología y ética de los implicados en la custodia de datos, así

como generar y potenciar una cultura ciudadana de la privacidad en materia de datos personales y el papel de los comités de ética como primeros garantes de los derechos de intimidad y confidencialidad.

Acceso y valor de la innovación, ¿derecho o privilegio?

El *acceso a la innovación*, y más concretamente a la innovación en salud, es considerado un derecho por los ciudadanos de los países más desarrollados, mientras que en otros colectivos desfavorecidos se considera un privilegio.

En España, la mayoría de los medicamentos están financiados por el Sistema Nacional de Salud y es la Administración Central la que marca los precios y regula la cartera de servicios. En la utilización de cualquier tecnología, diagnóstica o terapéutica, intervienen varios agentes: el prescriptor, que decide cuál es el tratamiento; el centro sanitario, que establece protocolos y guías de utilización con el objetivo de alcanzar la máxima eficiencia; la Administración, limitada por la necesidad de garantizar la sostenibilidad y accesibilidad en un modelo de sanidad universal condicionado por la limitación de recursos; y por último, el paciente, que interviene de forma minoritaria en la toma de decisiones en el seno de un modelo todavía demasiado protector.

Entre los distintos agentes surgen dilemas éticos a la hora de incorporar la innovación, ya que para cada uno prima un principio sobre otro: libertad de prescripción, justicia o autonomía del paciente, y habrá que ponderar los distintos cursos de acción con el fin de elegir el que menos principios lesione.

Un punto de especial importancia en este tema es conocer el *valor de la innovación*, ya que los criterios de acceso se van a fijar en función del resultado esperado de la misma. Para los medicamentos, entre los criterios establecidos en la ley⁶ para la financiación pública, se consideran: gravedad de la enfermedad, necesidades específicas de ciertos colectivos, valor terapéutico y social, beneficio clínico incremental en relación al coste-efectividad y grado de innovación. Sin embargo, aún no se ha establecido la fórmula de aplicación de los mismos ni la ponderación de cada uno de ellos en la toma de decisiones de financiación. Un caso reciente que ilustra perfectamente este tema es el Plan Estratégico para el abordaje de la Hepatitis C en el Sistema Nacional de Salud³³.

Grupo Europeo de Ética en Ciencia y Nuevas Tecnologías

Se trata de un grupo neutral, independiente, pluralista y multidisciplinario, compuesto por 15 expertos nominados por el presidente de la Comisión Eu-

ropea, basándose en su experiencia y cualidades personales. Su tarea es examinar cuestiones éticas que surgen de la ciencia y de las nuevas tecnologías, y sobre la base de las mismas, emitir opiniones para la Comisión en relación con la preparación e implementación de leyes o políticas de la Comunidad³⁴.

Con el fin de hacer frente a los asuntos éticos que surgen con los rápidos avances en la ciencia y la tecnología, los miembros representan un rango más amplio de competencias profesionales en diferentes disciplinas como, entre otras, la biología y la genética, la medicina, la farmacología, las ciencias de la agricultura, las tecnologías de la información y la comunicación o TIC, la legislación y jurisprudencia, la ética, la filosofía y la teología.

Para cada opinión completa que haya de emitir el Grupo se mantiene una mesa redonda antes de adoptarla, a la que se invita a participar en el debate a representantes de las instituciones de la Unión Europea, expertos en los distintos campos, partes que representan diferentes intereses, incluyendo organizaciones no gubernamentales, pacientes y organizaciones de consumidores y partes interesadas de la industria.

Bibliografía

1. Ley 14/2011, de 1 de junio, de la Ciencia, la Tecnología y la Innovación. Texto consolidado. Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/act.php?id=BOE-A-2011-9617> [consultado 18 de septiembre de 2017].
2. Estrategia Española de Ciencia y Tecnología y de Innovación 2013-2020. Disponible en: http://www.idi.mineco.gob.es/stfls/MICINN/Investigacion/FICHEROS/Estrategia_espanola_ciencia_tecnologia_Innovacion.pdf [consultado 18 de septiembre de 2017].
3. Horizonte 2020. Disponible en: <http://www.eshorizonte2020.es/> [consultado 18 de septiembre de 2017].
4. Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre, por la que se publican las directrices sobre estudios posautorización de tipo observacional para medicamentos de uso humano. Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/pdf/2009/BOE-A-2009-20817-consolidado.pdf> [consultado 18 de septiembre de 2017].
5. Real Decreto 577/2013, de 26 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano. Disponible en: <https://www.boe.es/boe/dias/2013/07/27/pdfs/BOE-A-2013-8191.pdf> [consultado 18 de septiembre de 2017].
6. Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. Disponible en: <https://www.boe.es/boe/dias/2015/07/25/pdfs/BOE-A-2015-8343.pdf> [consultado 18 de septiembre de 2017].
7. Instrucciones para la solicitud de clasificación de estudios posautorización de tipo observacional con medicamentos de uso humano. AEMPS (09/03/2011). Disponible en: https://www.aemps.gob.es/investigacionClinica/medicamentos/docs/estudios-PA/instrucciones-clasificacion_estudios-PA.pdf [consultado 18 de septiembre de 2017].
8. Documento de preguntas y respuestas sobre estudios posautorización de tipo observacional con medicamentos de uso humano y sobre la aplicación de la Orden SAS/3470/2009.

- AEMPS (V.2 25/07/2012). Disponible en: https://www.aemps.gob.es/investigacionClinica/medicamentos/docs/estudios-PA/FAQ-estudios-PA_orden-SAS-3470-2009.pdf [consultado 18 de septiembre de 2017].
9. Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos. Disponible en: <https://www.boe.es/boe/dias/2015/12/24/pdfs/BOE-A-2015-14082.pdf> [consultado 18 de septiembre de 2017].
 10. Código de Núremberg. Disponible en: <http://www.bioeticanet.info/documentos/Nuremberg.pdf> [consultado 18 de septiembre de 2017].
 11. Informe Belmont. Disponible en: <http://www.bioeticayderecho.ub.edu/archivos/norm/InformeBelmont.pdf> [consultado 18 de septiembre de 2017].
 12. Declaración de Helsinki y sus sucesivas revisiones. Disponible en: <http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-investigacion/fd-evaluacion/fd-evaluacion-etica-investigacion/Declaracion-Helsinki-2013-Esp.pdf> [consultado 18 de septiembre de 2017].
 13. Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas y Organización Mundial de la Salud. Pautas Éticas Internacionales para la Investigación Biomédica en Seres Humanos de. Disponible en: <https://cioms.ch/shop/product/pautas-eticas-internacionales-para-la-investigacion-biomedica-en-seres-humanos/> [consultado 18 de septiembre de 2017].
 14. Pacto Internacional de Derechos Civiles y Políticos de las Naciones Unidas. Disponible en: <http://www.ohchr.org/SP/ProfessionalInterest/Pages/CCPR.aspx> [Consultado el 12 de mayo de 2017].
 15. Normas de Buenas Prácticas Clínicas (CPMP/ICH/135/95). Disponible en: https://www.aemps.gob.es/industria/inspeccionBPC/docs/guia-BPC_octubre-2008.pdf [consultado 18 de septiembre de 2017].
 16. Beauchamp TL, Childress JF. Principios de Ética Biomédica. Barcelona: Masson; 1999.
 17. Martínez Nieto C, coordinadora. Ensayos clínicos en España: Actualización en ética, normativa, metodología y nuevas tecnologías. Madrid: SEFH; 2017. Disponible en: http://www.sefh.es/bibliotecavirtual/ensayos/Ensayos_clinicos.pdf [consultado 18 de septiembre de 2017].
 18. Kottow M, editor. Bioética e investigación con seres humanos y en animales. Santiago: CONICYT; 2006. Disponible en: <http://www.conicyt.cl/fondecyt/files/2012/10/Libro-1-Bio%C3%A9tica-e-investigaci%C3%B3n-con-seres-humanos-y-animales.pdf> [consultado 18 de septiembre de 2017].
 19. 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. Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-2002-22188> [consultado 18 de septiembre de 2017].
 20. Gracia Guillén D. Fundamentos de Bioética. Madrid: Triacastela; 2007.
 21. Tomás Garrido G. El principio de precaución en Bioética. Disponible en: <https://www.bioeticaweb.com/el-principio-de-precauciasn-en-bioactica-g-tomais-garrido/> [consultado 18 de septiembre de 2017].
 22. UNESCO. Declaración Universal sobre Bioética y Derechos Humanos. Disponible en: http://portal.unesco.org/es/ev.php-URL_ID=31058&URL_DO=DO_TOPIC&URL_SECTION=201.html [consultado 18 de septiembre de 2017].
 23. Rafecas Barceló S. Los conflictos de interés. Comentario del artículo 15.2 de la Declaración Universal sobre Bioética y Derechos Humanos. Revista de bioética y derecho. 2012;25. Disponible en: http://www.ub.edu/fildt/revista/RByD25_dret.htm [consultado 18 de septiembre de 2017].
 24. González-de Paz L, Navarro-Rubio MD, Sisó-Almirall A. Conflictos de intereses en investigación clínica en el área de atención primaria de salud. Semergen. 2014;40:104-8.
 25. Estrategia de Lisboa. Disponible en: http://www.idi.mineco.gob.es/stfls/MiCINN/Internacional/FICHEROS/Estrategia_de_Lisboa_y_Proceso_de_Liubliana.pdf [consultado 18 de septiembre de 2017].
 26. Midttun A, Granda G. Innovación y responsabilidad social empresarial. Cuadernos Forética. Madrid: Foeretica; 2007. Disponible en: http://www.foeretica.org/wp-content/uploads/2016/01/cuaderno_foretica_10_innovacion_responsabilidad_social_empresa.pdf [consultado 18 de septiembre de 2017].

27. Mastroleo I. Consideraciones sobre las obligaciones postinvestigación en la Declaración de Helsinki 2013. *Revista de Bioética y Derecho*. 2014;31:51-65. Disponible en: <http://revistes.ub.edu/index.php/RBD/article/viewFile/10438/13206> [consultado 18 de septiembre de 2017].
28. Organización Mundial de la Salud. Plataforma de registros internacionales de ensayos clínicos. Disponible en: <http://www.who.int/ictrp/results/es/> [consultado 18 de septiembre de 2017].
29. AEMPS. Obligatoriedad de publicar los resultados de ensayos clínicos al registro europeo de ensayos clínicos. Nota informativa MUH, 18/2014. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/en/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/invClinica/2014/docs/NI-MUH_18-2014-resultados-EU-CTR.pdf [consultado 18 de septiembre de 2017].
30. Llàcer MR, Casado M, Buisan L, coordinadores. Documento sobre bioética y Big Data de salud: explotación y comercialización de los datos de los usuarios de la sanidad pública. Barcelona: Observatori de Bioètica i Dret. Universitat de Barcelona; 2015. Disponible en: <http://www.publicacions.ub.edu/refs/observatoriBioEticaDret/documents/08209.pdf> [consultado 18 de septiembre de 2017].
31. Cohen J. What Privacy is for. *Harvard Law Review*. 2012-2013;126:1904.
32. Richards NM, King JH. Big data ethics. *Wake Forest Law Review*. 2014;49:393-432.
33. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Plan Estratégico para el abordaje de la Hepatitis C en el Sistema Nacional de Salud. Disponible en: https://www.msssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/docs/plan_estrategico_hepatitis_C.pdf [consultado 18 de septiembre de 2017].
34. Grupo Europeo de Ética en Ciencia y Nuevas Tecnologías. Disponible en: https://ec.europa.eu/research/science-society/action-plan/10_action-plan_es.html [consultado 18 de septiembre de 2017].