



Universidad de Oviedo  
*Universidá d'Uviéu*  
*University of Oviedo*

GRADO DE ENFERMERÍA

TRABAJO DE FIN DE GRADO

# **EL REGISTRO DE ENSAYOS CLÍNICOS: ASPECTOS ÉTICOS Y ECONÓMICOS**

**Patricia Pérez Parra**

**Tutora: Laura Cabiedes Miragaya**

<b>1.</b>	<b>RESUMEN .....</b>	<b>1</b>
<b>2.</b>	<b>INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>2</b>
2.1	CONCEPTOS Y DEFINICIONES .....	2
2.1.1	ENSAYO CLÍNICO .....	2
2.1.2	MORAL, ÉTICA Y BIOÉTICA.....	4
2.2	ANTECEDENTES HISTÓRICOS.....	6
2.3	ASPECTOS ECONÓMICOS DE LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA .....	8
<b>3.</b>	<b>JUSTIFICACIÓN.....</b>	<b>10</b>
<b>4.</b>	<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>11</b>
<b>5.</b>	<b>PRINCIPALES DOCUMENTOS Y REGLAMENTOS.....</b>	<b>11</b>
5.1	CODIGO DE NÚREMBERG .....	11
5.2	DECLARACIÓN DE HELSINKI.....	12
5.3	INFORME BELMONT .....	15
5.4	CONVENIO DE OVIEDO .....	16
5.5	OTROS DOCUMENTOS DE ÁMBITO INTERNACIONAL .....	18
5.6	LEGISLACIÓN ESPAÑOLA.....	19
<b>6.</b>	<b>REGISTRO PÚBLICO DE ENSAYOS CLÍNICOS Y PUBLICACIÓN DE RESULTADOS.....</b>	<b>21</b>
6.1	IMPLICACIONES ÉTICAS Y ECONÓMICAS DEL REGISTRO Y PUBLICACIÓN DE ENSAYOS CLÍNICOS. ....	21
6.2	ANÁLISIS DE LOS REGISTROS ESPAÑOL Y EUROPEO DE ENSAYOS CLÍNICOS .....	25
6.3	PUBLICACIÓN DE RESULTADOS .....	29
6.3.1	REGISTRO DE LA UNIÓN EUROPEA DE ENSAYOS CLÍNICOS.....	29
6.3.2	REGISTRO ESPAÑOL DE ESTUDIOS CLÍNICOS .....	31
6.3.2.1	METODOLOGÍA.....	31
6.3.2.2	RESULTADOS .....	33
6.3.3	DISCUSIÓN.....	33
<b>7.</b>	<b>CONCLUSIONES .....</b>	<b>35</b>
<b>8.</b>	<b>BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>37</b>

## **1. RESUMEN**

Numerosos hechos conocidos durante el s.XX relacionados con la investigación con humanos, como los experimentos llevados a cabo por los nazis durante la segunda Guerra Mundial, propiciaron la creación de diversas normas y documentos, para regular todo lo relativo a los ensayos clínicos. Estas normas han ido modificándose a lo largo de los años, introduciéndose en los últimos años la obligatoriedad de registrar todos los ensayos clínicos y de publicar los resultados de los mismos con las consecuencias éticas y económicas que supone.

El objetivo de este trabajo es conocer la evolución esas normas y documentos, comprobar cuál es el grado de cumplimiento de la obligación de publicar los resultados de los ensayos y qué implicaciones éticas y económicas tiene el no hacerlos públicos.

Para ello, por una parte se ha hecho una revisión bibliográfica y cronológica de las normas más importantes que regulan los ensayos clínicos y por otro se han buscado estudios que expusieran cuál es el grado de cumplimiento de la norma tanto a nivel europeo como español. Como en el caso español no hemos encontrado ningún estudio, hemos realizado nosotros un estudio utilizando los datos proporcionados por el registro español de estudios clínicos.

Tanto los estudios referidos al registro europeo, como el realizado por nosotros a nivel español, demuestran que aún existe un importante grado de incumplimiento de la legislación. Lo que supone un problema desde el punto de vista ético (ocultar resultados puede afectar a la salud de futuros participantes en ensayos), y económico (tanto por la posible duplicación de ensayos y por lo tanto de costes, como por el riesgo de falsear la eficiencia de algunos medicamentos).

## 2. INTRODUCCIÓN

### 2.1 CONCEPTOS Y DEFINICIONES

#### 2.1.1 ENSAYO CLÍNICO

El Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos distingue entre estudio clínico y ensayo clínico, definiéndolos de la siguiente manera:

*Estudio clínico:* “Toda investigación relativa a personas destinada a:

- Descubrir o comprobar los efectos clínicos, farmacológicos o demás efectos farmacodinámicos de uno o más medicamentos.
- Identificar cualquier reacción adversa a uno o más medicamentos.
- Estudiar la absorción, la distribución, el metabolismo y la excreción de uno o más medicamentos, con el objetivo de determinar la seguridad y/o eficacia de dichos medicamentos”.

*Ensayo clínico:* “Un estudio clínico que cumpla cualquiera de las siguientes condiciones:

- Se asigna de antemano al sujeto de ensayo a una estrategia terapéutica determinada, que no forma parte de la práctica clínica habitual del Estado miembro implicado.
- La decisión de prescribir los medicamentos en investigación se toma junto con la de incluir al sujeto en el estudio clínico.
- Se aplican procedimientos de diagnóstico o seguimiento sujetos de ensayo que van más allá de la práctica clínica habitual.”

En el caso específico de medicamentos, y previo a la experimentación en humanos, se llevan a cabo una serie de estudios preclínicos de tipo químico y biológico. En esta fase previa se experimenta en células, animales y tejidos en laboratorio con el objetivo de conocer los efectos perjudiciales en el organismo de la sustancia estudiada.

Una vez superados estos estudios, y previa autorización del organismo competente, ya puede comenzar el ensayo en humanos, que consta de 4 fases.(1)

- FASE I

Durante esta fase lo que se pretende es determinar la dosis máxima tolerada (DMT) y los posibles efectos secundarios de la sustancia con la que se está experimentando. Para ello se trabaja con un número reducido de voluntarios, normalmente sanos, a los que se administra inicialmente una dosis muy baja del medicamento y, si no se observan reacciones adversas o si estas son muy leves, se aumenta gradualmente.

- FASE II

Se realiza con un número pequeño de pacientes y con ella se pretende conocer si el fármaco o sustancia tiene un efecto beneficioso sobre una determinada enfermedad. Además también permite conocer el intervalo de dosis óptima y la frecuencia de administración.

- FASE III

Normalmente se realiza con un gran número de pacientes y su objetivo es comparar la sustancia o medicina estudiada frente a otro tratamiento ya existente o frente a un placebo. Una vez superada esta tercera fase será la autoridad competente la que decida si autorizar o no la comercialización del medicamento o sustancia en cuestión.

- FASE IV

Los estudios en esta fase se realizan cuando el producto ya está comercializado y su objetivo es obtener información adicional acerca de los efectos secundarios y la seguridad, así como los beneficios y los riesgos a largo plazo del medicamento.

El R.D. 1090/2015 define otros conceptos importantes en un ensayo clínico. Así, el promotor es “aquella persona, empresa, institución u organización responsable de iniciar, gestionar y organizar la financiación de un ensayo clínico”. Se trata, por tanto, de la persona física o jurídica interesada en la realización del estudio clínico.

El investigador es la persona encargada de llevar a cabo el ensayo clínico dentro de un centro de ensayos clínicos. Mientras que el investigador principal es el responsable del equipo de investigadores que realizan el estudio. En ambos casos firman junto con el promotor la solicitud de inicio de estudio y se responsabilizan con él.

Por último es también muy relevante el comité de ética, que la legislación define como un órgano independiente cuyos miembros tienen un origen multidisciplinar y cuyo objetivo es observar que se cumpla la protección de los derechos, la seguridad y el bienestar de las personas que participan en un estudio médico.

### 2.1.2 MORAL, ÉTICA Y BIOÉTICA

Aunque en ocasiones los términos moral y ética se usan indistintamente y están relacionados, son conceptos diferentes.

El filósofo Fernando Savater (2) define la moral como el conjunto de comportamientos y normas que una sociedad considera como válidas y

aceptables. Mientras que la ética es la ciencia que reflexiona sobre por qué se consideran válidos esos comportamientos y normas y su comparación con la moral de otras personas o sociedades.

Hoy en día se habla de tres divisiones de la Ética (3):

- Metaética. Su objetivo es el estudio de los términos y enunciados éticos.
- Normativa. Tiene por objetivo establecer una serie de principios, criterios o normas de carácter general que regulen la conducta humana.
- Aplicada. Se encarga de estudiar cuestiones morales concretar mediante las teorías éticas.

Es en el campo de la ética aplicada donde nos encontramos con la *bioética* y la *ética médica*. La principal diferencia entre ambas es que la bioética no se limita a estudiar las conductas en el campo médico o de la salud, sino que además estudia todo lo concerniente a la vida humana y por ello se incluyen en su estudio los atentados contra el medio ambiente, el racismo, los genocidios, etc. (4)

Tanto la bioética como la ética médica tienen como principios éticos fundamentales los cuatro definidos por Beauchamp y Childress, a saber: (4)

- Autonomía. Es decir, el derecho del paciente en la toma de decisiones sobre todos aquellos tratamientos, intervenciones, etc. a los que vaya a ser sometido.
- Beneficencia. Todos los profesionales de la salud están obligados a actuar siempre en beneficio del paciente.

- Justicia. Entendida como justicia distributiva y por tanto que permita el acceso a la salud de todos y no exista discriminación.
- No Maleficencia. Es decir, no hacer daño al paciente, basándose en la relación riesgo-beneficio.

## 2.2 ANTECEDENTES HISTÓRICOS

Se considera que el primer ensayo clínico de la historia fue el realizado a mediados del s.XVIII por James Lind cuando comparó seis posibles tratamientos para el escorbuto, enfermedad que afectaba sobre todo a los marineros durante largos viajes de esa época por las carencias de vitamina C en la dieta.(5-6) Desde ese momento hasta nuestros días tanto la investigación clínica como los aspectos éticos relacionados con la misma han evolucionado y se han ido regulando en pos de una mayor protección de las personas que participan en los estudios clínicos.

Ya en el año 1.900 el parlamento de Prusia, a raíz de un experimento realizado en su mayoría con prostitutas a las que se les inoculó gonorrea sin su consentimiento ni conocimiento, estableció que cualquier intervención médica que no fuera tratamiento o diagnóstico debería contar con el consentimiento inequívoco de los participantes en los estudios y además se debía excluir de cualquier tipo de experimentos a los menores y a aquellas personas que no tuvieran la suficiente capacidad para entender a qué iban a ser sometidas.(7)

Sin embargo, el componente ético de la investigación médica adquiere su mayor relevancia al finalizar la segunda Guerra Mundial y conocerse los experimentos que la Alemania nazi había realizado sobre los prisioneros en los campos de concentración, no solo por realizarse sin su consentimiento, sino también por la atrocidad e inhumanidad de los mismos. Tras la celebración de los juicios de Núremberg un total de 13 médicos fueron declarados culpables y 7 de



ellos condenados a la pena de muerte. Una de las consecuencias de estos juicios fue el que se considera como el primer documento en el que se trata la ética en las investigaciones con seres humanos; el código de Núremberg.(8)

Aunque con menos relevancia mediática que los crímenes cometidos por Alemania, Japón también utilizó a prisioneros y civiles durante la ocupación de China para sus investigaciones médicas con el resultado de miles de muertos y heridos.(7)

Fuera del contexto de la Guerra Mundial, aunque durante la misma época, en Estados Unidos se realizaron diferentes experimentos e investigaciones contrarios a la ética. Así por ejemplo, se inyectó malaria a prisioneros de cárceles de Illinois, o se coaccionó a los padres de niños con deficiencias mentales a acceder a la inoculación del virus de la Hepatitis B (con el objetivo de poder desarrollar una vacuna) en sus hijos, a cambio de poder ingresarlos en una escuela estatal especial para sus discapacidades. (8)

Pero quizás la investigación que más trascendencia tuvo en Estados Unidos en el desarrollo de un marco ético para los ensayos clínicos en humanos fue el Estudio Tuskegee. Durante 40 años (desde 1932 hasta que se hizo público en 1972) se observó a un total de 600 individuos, todos ellos afroamericanos y de baja clase social, de los que 400 tenían sífilis y a los que ni se les informó de su enfermedad y de la posibilidad de contagiar a sus parejas, ni se les dio el tratamiento que en aquella época existía para la misma. Al dar por concluido el estudio un total de 128 personas habían fallecido, 40 parejas habían sido contagiadas y 19 niños habían nacido con sífilis congénita. La salida a la luz de este estudio y el revuelo que supuso llevó al parlamento norteamericano a la creación de una comisión que elaborara un documento, el informe de Belmont, en

el que se detallaran cuáles son los principios necesarios para poder llevar a cabo experimentos y estudios en humanos.(8)

Todos estos hechos y la aparición de nuevas técnicas de investigación médica (como la investigación genética) han propiciado la elaboración de normas, leyes y reglamentos que salvaguarden la ética en las investigaciones clínicas y su adaptación a las nuevas técnicas.

## 2.3 ASPECTOS ECONÓMICOS DE LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA

En 2014 la *BBC* publicaba un artículo (Anderson R., *Pharmaceutical industry gets high on fat profits*) sobre los beneficios de la industria farmacéutica destacando en primer lugar los elevados márgenes de beneficio de estas empresas y que sitúan por encima del 20% para cinco de las grandes farmacéuticas. Utilizando datos de la revista *Forbes* (2013), estos datos solo son comparables a los de los bancos, y muy por encima de los de otros sectores como el automovilístico, energético o los medios de comunicación (9)

El artículo hace referencia a un informe elaborado por la consultora *GlobalData* en 2013 a nivel mundial donde se indicaban los ingresos, los beneficios y el margen de beneficio, así como los gastos en investigación y desarrollo (I+D) y en marketing de las diez primeras farmacéuticas (9). Considerando esos datos, con una simple cuenta aritmética (ingresos totales menos beneficios), podemos obtener los gastos de cada una de esas empresas, y por lo tanto, también podemos calcular el porcentaje de esos gastos que se dedican al I+D y al marketing. (tabla 1)

**Tabla 1.** Datos económicos de las 10 primeras empresas farmacéuticas a nivel mundial en 2013 ■

EMPRESA	% MARGEN DE BENEFICIO*	% GASTO EN I+D	% GASTO EN MARKETING
Johnson & Johnson	19,35%	14,26%	30,43%
Novartis	15,64%	19,96%	29,44%
Pfizer	42,64%	22,30%	38,51%
Hoffmann-La Roche	23,86%	24,28%	23,50%
Sanofi	19,14%	17,55%	25,35%
Merck	10,00%	18,94%	24,99%
GSK	20,53%	16,11%	30,01%
AstraZeneca	10,12%	18,61%	31,60%
Eli Lilly	20,35%	29,89%	30,98%
AbbVie	21,81%	19,73%	29,25%

**Fuente:** Anderson R. Pharma industry gets high on profits [Internet]. BBC News. 2014 [citado 8 marzo 2020]. Disponible en: <https://www.bbc.com/news/business-28212223>. La información recogida en las dos últimas columnas ha sido elaborada con apoyo en datos facilitados en la fuente mencionada previamente.

De nuevo, en estos datos se observa un elevado margen de beneficios. En cuanto a los gastos en I+D, podemos observar que estos suponen un 20%, aproximadamente, de los gastos totales. En España, según los últimos datos de la propia industria farmacéutica, publicados en su memoria de 2018, la inversión de estas empresas en investigación y desarrollo (I+D) fue de 1.150 millones de euros, de los cuales un 60% aproximadamente se dedicaron a ensayos clínicos en cualquiera de sus fases. Estos datos colocan a las empresas farmacéuticas a la cabeza en inversión en I+D, por delante de otras industrias como la automovilística o la aeronáutica.(10)

Y es que cada medicamento nuevo patentado supone a la empresa que lo desarrolla la exclusividad de su comercialización durante un periodo de 20 años, teniendo en cuenta que el tiempo empieza a contar desde el momento en que se

registra una molécula y que después deberán realizarse todos los ensayos y experimentos necesarios para aprobar su comercialización. (11)

Sin embargo, también podemos ver como el gasto de las grandes farmacéuticas en I+D es inferior al gasto en marketing, pudiendo llegar a ser este último dos veces o incluso algo mayor, incluyendo aquí no solo la publicidad directa de medicamentos, sino también gasto en visitadores médicos, muestras gratuitas, participación en congreso, y todas aquellas acciones que sirvan para la fomentar una buena imagen de esta industria y sus productos en los diferentes medios de comunicación. Este gasto tan importante en marketing se puede entender mejor si consideramos que, por ejemplo, en España durante el año 2018 el total del gasto en medicamentos y productos sanitarios ascendió a más de 22.500 millones de euros. (12)

### **3. JUSTIFICACIÓN**

Solo en España, durante el año 2018, se autorizaron un total de 800 ensayos clínicos.(13) Resulta relevante conocer qué implicaciones éticas supone su realización y cuál es el camino que se ha seguido hasta llegar a la actual legislación.

Por otro lado, cuando se habla de los aspectos económicos de los ensayos clínicos, muchos estudios se centran en el coste de los mismos, el dinero invertido en desarrollarlos. Y en relación con esto, ya en el plano ético, si se debe o no compensar económicamente a las personas que participan en ellos.

Sin embargo, existe otro aspecto, que une lo ético con lo económico y más novedoso, como es el registro de ensayos clínicos y la publicación de resultados.

Pudieran parecer temas alejados del ámbito de la enfermería, pero siendo profesionales sanitarias estas cuestiones no nos tienen que ser ajenas. La administración de medicamentos (que no su prescripción) es una parte importante de nuestro trabajo y resulta interesante tener una visión crítica de todo lo relacionado con la industria farmacéutica.

## **4. OBJETIVOS**

El presente trabajo de fin de grado tiene tres objetivos principales.

- Conocer la evolución histórica de las normas, leyes y documentos que se han ido elaborando en el marco de la ética y los ensayos clínicos.
- Estudiar la información que proporciona las bases de datos de ensayos clínicos de España y de Europa, viendo sus similitudes y diferencias.
- Estudiar si se está respetando la obligatoriedad de publicación de resultados independientemente de que estos sean positivos o negativos, y las implicaciones tanto éticas como económicas que ello supone.

## **5. PRINCIPALES DOCUMENTOS Y REGLAMENTOS**

### **5.1 CODIGO DE NÚREMBERG**

Elaborado en 1947, recoge las conclusiones a las que se llegaron tras el procedimiento judicial que se llevó a cabo en la ciudad alemana del mismo nombre

contra dirigentes, colaboradores y funcionarios del régimen nacionalsocialista alemán, una vez acabada la Guerra.(8)

Las directrices más importantes que se recogen en sus diez puntos son (14):

- Debe existir consentimiento por parte de la persona que va a ser sometida al experimento. Para que sea considerado válido debe darse después de haber sido informado de todos los aspectos del experimento al que se va a someter y sin que haya ningún tipo de coacción. Además, si así lo decide, podrá dejar de formar parte del mismo en cualquier momento.
- Solo se realizarán estudios en humanos si los resultados no se pueden obtener haciendo otro tipo de estudios y con otros medios.
- Previo al experimento con personas se deberá experimentar con animales. Además, el experimento se diseñará basándose en los datos conocidos de la historia natural de la enfermedad.
- No se realizará ningún experimento del que se sospeche que pueda causar daños a los sujetos que intervienen en ellos.
- Solo podrán llevar a cabo dichos experimentos personas debidamente calificadas y además se hará en las condiciones e instalaciones más óptimas.

## 5.2 DECLARACIÓN DE HELSINKI

Fue elaborado en 1964 por la Asociación Médica Mundial en su 18ª Asamblea General y revisada en varias ocasiones hasta llegar a la versión actual,

de 2013. Entre los puntos más importantes de este documento, y que complementan los del código de Núremberg, destacan: (15)

- Aquellos grupos que estén subrepresentados en la investigación médica deben tener acceso apropiado a la participación en la misma.
- Existen personas y/o grupos de personas que son especialmente vulnerables y deben recibir una protección específica. Solo se justifica la investigación entre estos grupos cuando el objeto de estudio no pueda investigarse en otros grupos o personas no vulnerables.
- Antes del comienzo de un experimento debe enviarse el protocolo de investigación a un comité de ética, que debe ser independiente del investigador, del promotor y de cualquier otro tipo de influencia.
- En el caso de que la persona que vaya a participar en una investigación no tenga la capacidad para dar el consentimiento informado, este será dado por su representante legal. Aun así, si no pueden dar el consentimiento pero sí tienen capacidad de asentimiento para participar o no en la investigación, se deberá contar tanto con el consentimiento del representante legal como con el asentimiento de la persona implicada y en caso de desacuerdo entre ambos prevalecerá el deseo del futuro sujeto participante en estudio. Además, las personas incapacitadas para dar el consentimiento no deberán ser incluidas en este tipo de investigaciones si no hay posibilidades de un beneficio para ellas,

o si la investigación tiene como objeto aquellas enfermedades que incapacitan al sujeto y por tanto no pueden realizarse en otro tipo de personas no incapacitadas.

- Cualquier intervención investigada debe ser evaluada en comparación con la mejor intervención probada hasta ese momento. El uso de placebo como comparador o de ninguna intervención solo estará permitido si no existe una intervención previa probada, o bien, cuando por razones metodológicas y bien fundamentadas, sea preferible comparar con un placebo, con una intervención que no es la mejor hasta el momento o con ninguna intervención.
- Todos los participantes en un ensayo, al finalizar el mismo, tendrán derecho a acceder a la intervención que se considere más beneficiosa, si durante dicho ensayo han sido incluidos en el grupo que servía de comparación ya fuera con un placebo, sin ninguna intervención o con una que no era la más beneficiosa.
- Toda investigación clínica llevada a cabo sobre seres humanos debe ser inscrita en un registro público.
- Una vez finalizado el estudio e independientemente de que los resultados sean positivos o no, estos deben publicarse.
- Previo al inicio de un estudio, debe realizarse un protocolo que recoja información concerniente a dicho estudio. En él se incluirán aspectos como promotores, financiación, existencia o no de conflicto de intereses, incentivos para las personas participantes



en el estudio e indemnizaciones previstas en caso de que se produzca algún tipo de daño en los individuos participantes.

- El protocolo deberá ser remitido a un comité de ética, que será independiente del promotor, investigador y de cualquier otra posible influencia. El comité será el encargado de velar por el cumplimiento de las leyes y normativas vigentes, y en su caso de aprobar el protocolo.
- Se preservará la identidad e intimidad de todas las personas participantes en los estudios.

### 5.3 INFORME BELMONT

Fue elaborado en 1978 después de que se conociera todo lo relativo al estudio Tuskegee.(8) En él aparecen los principios éticos que deben regir la investigación en personas. Estos principios son tres: respeto por las personas, beneficio y justicia.(16)

- Respeto por las personas. A este respecto considera por una parte que los individuos son agentes autónomos y por lo tanto, aplicado al campo de la investigación, su participación en los experimentos ha de ser voluntaria y con la información adecuada. Y por otra, las personas con autonomía disminuida requieren de una protección especial.
- Beneficencia. No solo se requiere no hacer daño sino también asegurar su bienestar, aumentando los beneficios y disminuyendo en lo posible los daños.

- Justicia. Entendida como justicia distributiva, de tal manera que la carga y los beneficios de una investigación se reparta equitativamente entre todos los miembros de una clase similar de personas.

La aplicación de estos principios éticos al campo de las investigaciones clínicas con humanos se traduce en:

- Necesidad del Consentimiento informado basado en la información adecuada, la comprensión de la misma y la voluntariedad de otorgarlo. Responde al principio de respeto por las personas.
- Valoración de riesgos y beneficios de la investigación, en el marco del principio ético de beneficencia.
- Selección de sujetos. Atendiendo al principio de justicia, se requiere que no se ofrezca la investigación potencialmente benéfica solo a algunos pacientes a los que se favorece, de la misma manera que no se debe ofrecer participar en investigaciones con un mayor riesgo a personas en mayor peligro de exclusión social, como minorías étnicas, bajo nivel económico, personas institucionalizados, etc.

## 5.4 CONVENIO DE OVIEDO

El Convenio del Consejo de Europa para la protección de los derechos humanos y la dignidad del ser humano respecto de las aplicaciones de la biología y la medicina, conocido como Convenio de Oviedo, fue elaborado a instancias del Consejo de Europa y firmado en Oviedo en 1997.

En este documento no solo se hace referencia al campo de la experimentación científica en humanos, sino que se extiende a todos los aspectos de la práctica clínica: (17)

- Intervenciones habituales.
- Extracción y donación de órganos.
- Experimentación en personas.
- Privacidad y derecho a la información.
- Extracción de partes del cuerpo.

Además supone una novedad porque en él aparece el concepto de genoma humano estableciéndose las reglas básicas para su investigación y experimentación.(17)

En lo que respecta a la experimentación en humanos redunda en anteriores declaraciones y códigos, especialmente en la declaración de Helsinki, añadiendo los siguientes puntos importantes:(17)

- El consentimiento informado deberá darse por escrito.
- En el caso de personas que no tengan capacidad plena para dar su consentimiento se podrán autorizar experimentos que no supongan un beneficio real y directo, si con él se consigue una mejora significativa del conocimiento de la enfermedad a partir del cual se prevea obtener resultados positivos en siguientes experimentaciones en un plazo razonable de tiempo. O bien, si solo supone un pequeño inconveniente para la persona.
- Se prohíbe la creación de embriones humanos para su experimentación con ellos.

## 5.5 OTROS DOCUMENTOS DE ÁMBITO INTERNACIONAL

Además de los comentados anteriormente, existen otros muchos documentos que recogen recomendaciones éticas a la hora de llevar a cabo ensayos clínicos. Algunos de estos documentos son:

- Normas de Buena Práctica Clínica.(18) Elaboradas por la Conferencia Internacional de Armonización (ICH), su objetivo principal es establecer una norma única para la Unión Europea, Estados Unidos y Japón en el ámbito de los ensayos clínicos que permita así el reconocimiento mutuo de los datos clínicos obtenidos. Incide tanto en aspectos éticos como metodológicos.
- Recomendaciones del Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Medicas (CIOMS).(19) El CIOMS se funda como organización no gubernamental auspiciado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Organización de las Naciones Unidas para la Educación, la Ciencia y la Cultura (UNESCO). La primera versión de estas recomendaciones es de 1982 y en ella se establecen aquellos principios éticos universales que se deben seguir en las investigaciones biomédicas, haciendo especial hincapié en la aplicación de dichos principios en entornos de bajos recursos. Estas pautas se modificaron y/o ampliaron a lo largo de los años para adaptarse a las nuevas circunstancias, como por ejemplo la pandemia del VIH/sida, hasta llegar a las actuales 24 recomendaciones del año 2016. En ellas se incluyen aspectos como consentimiento informado, grupos vulnerables en la investigación, valoración del beneficio/riesgo, investigación en entornos de recursos escasos, almacenamiento y uso de

materiales biológicos, compensaciones para los participantes y compensaciones en caso de daños, registro público de las investigaciones y publicación de sus resultados, uso de los datos obtenidos online y de otras herramientas digitales y constitución y tareas de los comités éticos.

- Guías operacionales de la OMS.(20) Se trata de guías que dirigen los pasos que deben de dar los comités de ética que evalúan la investigación bioética. No tienen carácter legal.

## 5.6 LEGISLACIÓN ESPAÑOLA

La normativa que regula en España los ensayos clínicos con medicamentos, los comités de ética de la investigación con medicamentos y el registro español de estudios clínicos se recoge en el Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre. Este real decreto supone el desarrollo del reglamento europeo 536/2014 sobre ensayos clínicos de medicamentos de uso humano.

Algunos de los puntos más interesantes de esta normativa son:

- Todo ensayo clínico deberá realizarse de acuerdo con la declaración de Helsinki y teniendo en cuenta el convenio de Oviedo (art 3.2).
- Cuando el sujeto de ensayo tenga 12 años o más, además del consentimiento legal dado por sus representantes será necesario el consentimiento del propio menor. Si se trata de un menor de 12, se deberá tener en cuenta la opinión del niño, siempre que se considere con juicio suficiente como para darla. Además no debe existir ningún incentivo ni estímulo económico ni para el participante ni para sus representantes.

- En lo que respecta a personas adultas incapacitadas para dar su consentimiento, solo podrá realizarse un ensayo clínico con ellos si se cumplen las siguientes premisas:
  - El representante legal haya dado su consentimiento.
  - No haya ningún incentivo ni estímulo económico para el participante ni para su representante.
  - Se ha dado toda la información al sujeto incapaz adaptada a sus condiciones.
  - No se puede obtener datos válidos de personas capaces de dar el consentimiento.
  - La persona que va a ser objeto de la experimentación no dio instrucciones previas a la pérdida de su capacidad intelectual sobre su participación o no en ensayos clínicos.
- El promotor está obligado a publicar los resultados de las investigaciones, ya sean positivos o negativos. Atendiendo a la normativa europea esta publicación se debe hacer en el plazo de un año a partir de la finalización de un ensayo clínico en todos los estados miembros implicados. En el caso de que por motivos científicos indicados en el protocolo no sea posible presentar esos resultados en un año, se deberán presentar en cuanto sea posible, indicando en el protocolo cuánto tiempo se demorará dicha publicación.

## 6. REGISTRO PÚBLICO DE ENSAYOS CLÍNICOS Y PUBLICACIÓN DE RESULTADOS

### 6.1 IMPLICACIONES ÉTICAS Y ECONÓMICAS DEL REGISTRO Y PUBLICACIÓN DE ENSAYOS CLÍNICOS.

Durante algo más de medio siglo los documentos y normativas que recogen los principios éticos que han de regir los experimentos en seres humanos han ido evolucionando y desarrollándose, tanto para tratar de incluir toda la casuística que puede darse al llevar a cabo un ensayo clínico como para adaptarse a los nuevos descubrimientos científicos.

Dos de los aspectos éticos en los que más se hace hincapié en los últimos documentos son, por una parte, la necesidad de registrar los ensayos clínicos y la existencia de bases de datos públicas en los que aparezcan, y por otra, la obligatoriedad de hacer públicos los resultados de los ensayos y estudios independientemente de que estos resultados sean positivos o negativos.

Cronológicamente se pueden destacar los siguientes momentos clave en la creación de registros públicos de ensayos y/o estudios clínicos, y de la publicación de sus resultados:

- En el año 2000, la *National Library of Medicine (NLM)* de los EE.UU, crea la primera versión de la página web *ClinicalTrials.gov*. En ese momento se recogían sobre todo estudios financiados por los *National Institutes of Health (NIH)*.(21)
- A nivel europeo, en cumplimiento de la Directiva 2001/20/EC, se creó el 1 de mayo de 2004 el EudraCT (*European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials Database*), base de datos

donde se registran todos los ensayos clínicos autorizados en la Unión Europea desde esa fecha.(22)

- En 2005, el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas empieza a exigir como condición para la publicación en sus medios que los ensayos estén previamente registrados.(23)
- En 2006, la OMS ve conveniente que todos los ensayos clínicos se registren e incluyan en dicho registro un mínimo de 20 datos relevantes sobre el ensayo.(21)
- En 2007, la OMS crea la Plataforma Internacional de Registro de Ensayos Clínicos (ICTRP), desde la cual se puede acceder a los datos de ensayos clínicos registrados en otras plataformas y registros internacionales. (21)
- En 2008, la 59ª asamblea general de la Asociación Médica Mundial incluye como obligaciones éticas la necesidad de registrar los ensayos y de publicar los resultados. (21)
- En septiembre de 2011, aparece la *European Union Clinical Trials Register*, un buscador donde se hacen públicos los protocolos de los ensayos clínicos registrados.(22)
- En 2013, la Asociación Médica Mundial, durante su 64ª asamblea general, establece la obligatoriedad del registro de los estudios en los que se intervenga sobre seres humanos, así como la publicación de sus resultados independientemente de que sean positivos o negativos.(15)
- El Registro Español de Estudios Clínicos, se pone en marcha el 1 de enero de 2013, en cumplimiento con la Ley 29/2006, de 26 de



julio, de Garantías y Uso Racional de los Medicamentos y Productos Sanitarios, en la que se establece que los ensayos clínicos autorizados por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) deben recogerse en un registro nacional, público y gratuito.

El hecho de hacer público el registro de ensayos y de dar a conocer los resultados no solo tiene implicaciones éticas sino también económicas.

Éticas, pues permite a otros investigadores no someter a los participantes en ensayos a experimentos de los que se sabe por anteriores estudios cuáles serán sus resultados, con todas las implicaciones en la salud que ello supone.(24) E incluso en el caso de medicamentos ya aprobados, el no publicar los resultados de los ensayos impide a terceros, como por ejemplo, médicos, conocer si el nuevo fármaco es más adecuado que otros ya existentes a la hora de recetarlos, o si tiene efectos adversos no dados a conocer. Un ejemplo de esto ocurrió con el antidepresivo *riboxetina*. Los estudios publicados indicaban que era tan eficaz en el tratamiento de la depresión como los medicamentos ya existentes en el mercado. Sin embargo, no se publicaron los resultados de otros ensayos con ese mismo fármaco y el triple de participantes que concluían que su eficacia era inferior de lo que se decía en los estudios publicados. (25)

Y económicas, ya que todo ensayo clínico supone, por una parte un coste monetario para el promotor que lo lleva a cabo y por otra, un coste social en términos de sacrificio y potencial riesgo para la salud de quien participa en él. Conocer los resultados de anteriores ensayos evitaría su duplicación y con ello, tanto el coste monetario como el no monetario que supone.

Otra consecuencia económica de no publicar los resultados, o publicarlos de manera sesgada, es la utilización de fármacos que no son realmente efectivos,

con el consiguiente impacto económico que supone. Esto sucedió, por ejemplo, en el año 2006 cuando el servicio de salud británico compró grandes partidas del antiviral *Tamiflu* para combatir la gripe. En el momento que se hizo la compra solo se habían publicado el 60% de los resultados de los diferentes ensayos clínicos. Cuando posteriormente salieron a la luz la totalidad de los resultados, la comunidad científica puso en tela de juicio la efectividad de este fármaco.(25,26) Tras el conocimiento de los nuevos datos la OMS retiró el *Tamiflu* de su lista de medicamentos esenciales, dejándolo como complementario. (27)

Además de estas consecuencias económicas, que son puramente financieras, la falta de transparencia en todo lo relacionado con los ensayos clínicos, tiene su importancia a la hora llevar a cabo la evaluación económica de tecnologías sanitarias (EETS), y esto implica, además, consecuencias éticas.

La EETS se ha convertido en los últimos tiempos en una herramienta ampliamente utilizada por los países de nuestro entorno como el Reino Unido (aunque en España aún no se ha llegado todavía a su nivel de implantación), a la hora de tomar decisiones sobre la utilización o no de las nuevas tecnologías sanitarias que van surgiendo (incluyendo aquí medicamentos, técnicas, material instrumental, etc.). La EETS se basa en la comparación de la eficiencia (relación entre el coste y la efectividad) de una nueva tecnología con las de otras ya existentes o con no utilizar ninguna, ayudando así a tomar decisiones sobre su financiación o no. (28)

Parece obvio que para evaluar la efectividad de una tecnología sanitaria se deben contar con todos los datos relativos a la misma. El hecho de no publicarlos o publicarlos de manera sesgada supone implicaciones éticas, pues impide valorar correctamente las consecuencias sobre la salud del nuevo producto (menor efectividad que otro ya existente, que no suponga ningún beneficio añadido, que

no se estén teniendo en cuenta posibles efectos adversos, etc.), y económicas, ya que se puede llegar a la conclusión errónea de que la tecnología relativamente más eficiente no es realmente efectiva y, por lo tanto, a un uso ineficiente de los recursos disponibles.

## 6.2 ANALISIS DE LOS REGISTROS ESPAÑOL Y EUROPEO DE ENSAYOS CLÍNICOS

El registro europeo de ensayos clínicos comenzó a funcionar en 2004, mientras que la página web <https://www.clinicaltrialsregister.eu/>, que permite la búsqueda pública y gratuita de ensayos clínicos, apareció en 2011.

En esta página encontraremos aquellos ensayos clínicos desarrollados en la Unión Europea (UE) o en el Espacio Económico Europeo (EEA) desde mayo de 2004. Además también se incluyen ensayos de otros países si estos forman parte de un plan de investigación pediátrica. Por lo tanto, no incluye estudios observacionales ni aquellos que se refieren a técnicas quirúrgicas, psicoterapéuticas o de dispositivos médicos. (29)

Por su parte, el registro español de estudios clínicos (REec) es una base de datos pública, de acceso libre y gratuito perteneciente a la AEMPS (adscrita al Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social) que recoge todos los ensayos clínicos con medicamentos que han sido autorizados en España desde el 1 de enero de 2013. Además se prevé que próximamente sea obligatorio incluir en este registro información sobre estudios observacionales con medicamentos. De igual manera, en el futuro podrán registrarse otro tipo de investigaciones clínicas de forma voluntaria. (30)

Las figuras 1 y 2 muestran el aspecto del buscador español y europeo respectivamente.

The screenshot shows the 'BUSCADOR AVANZADO DE ESTUDIOS' (Advanced Search) page of the Spanish Clinical Trials Register (REEC). The page is organized into two main columns: 'Identificación' (Identification) and 'Qué y quién investiga' (What and who is investigating). Under 'Identificación', there are fields for 'Eudract' (with a mask 'XXXX-XXXX-XX'), 'Protocolo' (with 'Cod. Protocolo'), and 'Fecha' (with 'Desde' and 'Hasta' date pickers). Below these are 'Otros criterios' (Other criteria) with checkboxes for 'Enfermedad rara', 'Con resultados', and 'Bajo nivel intervención'. The 'Qué y quién investiga' column includes fields for 'Indicación', 'Intervención', 'Promotor', 'Área terapéutica', and 'Código ATC'. It also has a 'Centros' section with 'Localización' (with options for 'CCAA', 'provincia', 'localidad') and 'Nombre de centro'. At the bottom right, there are 'LIMPIAR' and 'BUSCAR' buttons.

Figura 1. Aspecto del buscador del registro español de ensayos clínicos. [Consultado 25 febrero 2020] Disponible en: <https://reec.aemps.es/reec/public/advancedsearch.html>

The screenshot shows the 'Advanced Search' page of the European Clinical Trials Register (CTR). It features a search bar at the top with a placeholder 'Please enter search term...' and a 'Search' button. Below the search bar, there are several filter sections: 'Select Country' (with a dropdown menu showing Austria, Belgium, Bulgaria, Croatia), 'Select Age Range' (with a dropdown menu showing Adolescent, Adult, Children, Elderly), 'Select Trial Status' (with a dropdown menu showing Completed, Not Authorised, Ongoing, Prematurely Ended), and 'Select Trial Phase' (with a dropdown menu showing Phase One, Phase Two, Phase Three, Phase Four). There are also fields for 'Select Gender', 'Select Date Range' (with 'to' and calendar icons), 'Select Rare Disease' (checkbox), 'IMP with orphan designation in the indication' (checkbox), 'Orphan Designation Number' (text input), and 'Results Status' (dropdown menu). At the bottom, there is a 'Clear advanced search filters' link and another 'Search' button.

Figura 2. Aspecto del buscador del registro europeo de ensayos clínicos.[Consultado 25 febrero 2020] Disponible en: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>

En ambos casos se pueden localizar los ensayos directamente, buscando palabras que aparezcan en su título, por promotor o el nombre del medicamento.

Pero además podemos afinar más la búsqueda porque ambas herramientas nos permiten filtrar por:

- Rango de edad.
- Estado en que se encuentra el ensayo.
- Ensayo según el tipo de fase.
- Género.
- Fecha de autorización.
- Si se trata o no de un ensayo sobre una enfermedad rara.
- Si tiene o no resultados ya publicados.

El registro europeo permite además filtrar en función de si el fármaco estudiado es un medicamento huérfano, o por el número de designación como huérfano del mismo.

Una vez obtenidos los resultados, en el caso del registro europeo, pulsando en cada uno de los ensayos podremos obtener el protocolo del mismo, mientras que en el caso español esto no es posible.

Sin embargo, el registro español permite la búsqueda por el código ATC (sistema europeo de codificación de sustancias farmacéuticas y medicamentos) y por el área terapéutica a la que va dirigido el ensayo.

Además, a diferencia del registro europeo, el español nos permite exportar los resultados a un archivo Excel, lo cual facilita seguir filtrando los resultados y realizar otro tipo de estadísticas.

Por último, destacar que el REec incluye un icono de advertencia en aquellos ensayos que, estando obligados a presentar resultados por haber finalizado hace más de un año, no lo han hecho.

A modo de ejemplo, las figuras 3 y 4 se recogen los resultados para una misma búsqueda, en este caso los ensayos registrados en España durante los tres primeros meses de 2020 en los que se estudie el COVID-19



Figura 3. Aspecto del buscador español de ensayos clínicos tras realizar la búsqueda de los ensayos clínicos sobre el COVID-19 registrados en España en el primer trimestre de 2020 y que han publicado sus resultados. [Consultado 1 abril 2020] Disponible en: <https://reec.aemps.es/reec/public/list.html>

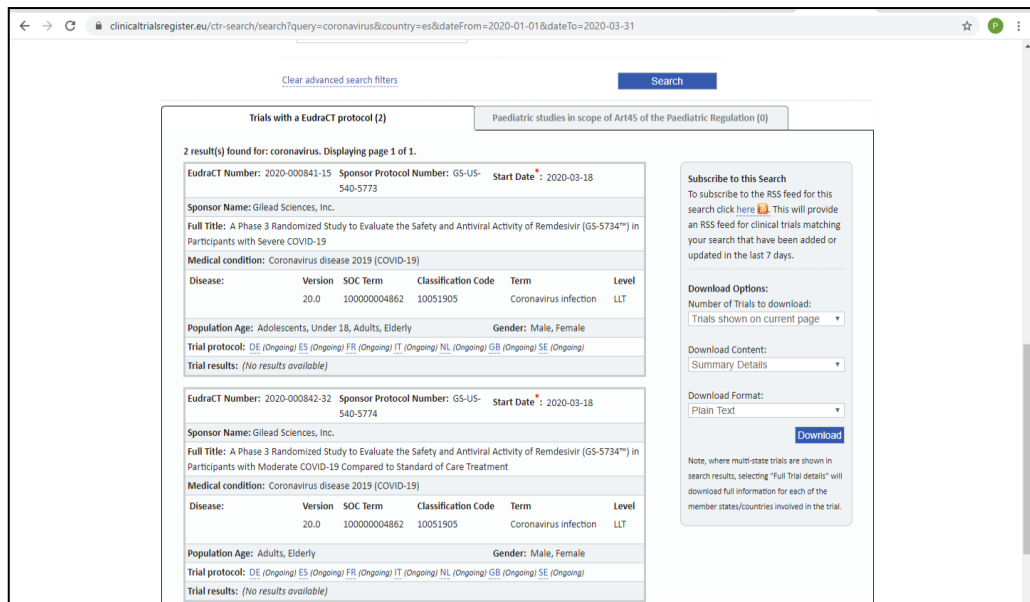


Figura 4. Aspecto del buscador europeo de ensayos clínicos tras realizar la búsqueda de los ensayos clínicos sobre COVID-19 registrados en España en el primer trimestre de 2020. [Consultado 1 abril 2020] Disponible en: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=coronavirus&country=es&dateFrom=2020-01-01&dateTo=2020-03-31>

## 6.3 PUBLICACIÓN DE RESULTADOS

### 6.3.1 REGISTRO DE LA UNIÓN EUROPEA DE ENSAYOS CLÍNICOS

El artículo 37 del reglamento europeo 536/2014 sobre ensayos clínicos establece que se deben publicar los resultados de los ensayos clínicos independientemente de que los resultados sean positivos o negativos, en el plazo no superior a un año desde la finalización de dichos ensayos. Además, establece qué datos deben contener los informes de resultados, indicando que se deben realizar dos tipos de informes, uno enfocado en el personal científico y otro en un lenguaje más sencillo que pueda ser entendido por personas legas en la materia.

Un estudio retrospectivo de cohortes publicado en 2018 por el *British Medical Journal (BMJ)* elaborado por Goldacre et al. bajo el título *Compliance with requirement to report results on the EU Clinical Trials Register: cohort study and web resource*, analizó el grado de cumplimiento de esta obligatoriedad utilizando como fuente de información la base de datos europea de ensayos. Para realizarlo tuvieron en cuenta todos los ensayos terminados entre 2004 y 2018. (31)

Las conclusiones a las que llegó este estudio es que de los aproximadamente 7.300 ensayos que debían tener publicados sus resultados, solo cerca del 50% lo habían hecho. Además, concluyeron que las grandes farmacéuticas y promotores comerciales cumplían más con esta obligación que las universidades u otras instituciones o centros sin ánimo de lucro.

Inciendiando en la necesidad de hacer accesible los resultados, la Agencia Europea del Medicamento, la Comisión Europea y los responsables de las diferentes agencias nacionales de medicamentos, publicaron en junio de 2019 una carta conjunta recordando a los promotores la obligatoriedad de publicarlos. (32) Y

es que, según comunica la carta, de los 27.093 ensayos terminados hasta abril de 2019, 18.432 deberían haber presentado ya los resultados. Solo 12.577 ensayos lo habían hecho, lo que supone un 68,2% del total. Al igual que en el estudio publicado en el BMJ, la norma se cumple más cuando los promotores son farmacéuticas o instituciones con interés comercial.

Las tablas 1 y 2 recogen los resultados de ambos estudios.

**Tabla 2.** Número de ensayos y porcentaje de los mismos que no publican los resultados según el estudio de Goldacre et al.(BMJ, 2018) (31) y la Carta de la Agencia Europea del Medicamento (2019) (32).

ESTUDIO	ENSAYOS FINALIZADOS. (+ de 12 meses)	ENSAYOS SIN RESULTADOS	PORCENTAJE DE ENSAYOS SIN RESULTADOS
Goldacre et Al. (BMJ, 2018) (31)	7.274	3.673	50,5%
Carta de la Agencia Europea del Medicamento. (2019) (32)	18.432	5.855	31,8%

Fuente: elaboración propia a partir de los datos del estudio de Goldacre et al.(BMJ, 2018) (31) y la Carta de la Agencia Europea del Medicamento (2019) (32).

**Tabla 3.** Porcentaje de incumplimiento de la norma atendiendo al tipo de promotor según el de Goldacre et al.(BMJ, 2018) (31) y la Carta de la Agencia Europea del Medicamento (2019) (32).

ESTUDIO	PROMOTORES COMERCIALES	PROMOTORES NO COMERCIALES
Goldacre et al. (BMJ, 2018) (31)	31,9 %	89,0 %
Carta de la Agencia Europea del Medicamento. (2019) (32)	22,8%	76,4 %

Fuente: elaboración propia a partir de los datos del estudio de Goldacre et al.(BMJ, 2018) (31) y la Carta de la Agencia Europea del Medicamento (2019) (32).



### 6.3.2 REGISTRO ESPAÑOL DE ESTUDIOS CLÍNICOS

La legislación española tiene como base la europea para establecer la obligatoriedad y los plazos para publicar resultados. Sin embargo, aunque tampoco se establece ningún tipo de sanción si no se cumple la norma, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) sí hace resaltar la falta de publicación de los resultados añadiendo un icono en el resumen de aquellos ensayos que estando obligados a hacerlo, no lo han cumplido.

Para analizar el grado de cumplimiento de la ley en el caso concreto de España, dado que no se encontró ningún estudio ya realizado como en el caso de la base europea, se acudió a la página web del REec.

#### 6.3.2.1 METODOLOGÍA

Lo primero que se hizo fue preguntar directamente a la AEMPS, vía correo electrónico, si en todos los casos que los resultados debían ser publicados y no lo estaban se ponía el icono de advertencia. La respuesta recibida fue que transcurridos 13 meses desde la finalización del ensayo a nivel global, si los resultados no habían sido publicados, a todos se les colocaba el icono.

Una vez conocido este hecho, que nos permitía estudiar con más fiabilidad el grado de cumplimiento de la norma, se procedió a hacer el análisis.

Dado que la fecha de los ensayos viene en función del momento de su registro, se seleccionaron aquellos ensayos registrados entre el 1 de enero de 2013, fecha de inicio del registro, y el 31 de diciembre de 2018. Cualquier ensayo inscrito posteriormente a esta fecha, aunque ya estuviera terminado, en la fecha en que se hace este análisis (primeros días de febrero de 2020), no estarían obligados aun a presentar sus resultados.

Entre todos los ensayos registrados entre estas dos fechas, se filtraron aquellos cuyo estado era “finalizado”. El resultado obtenido se exportó a un archivo Excel, lo cual nos permitió hacer un nuevo filtro. En este caso se eliminaron aquellos estudios cuya finalización a nivel global era posterior al 31 de diciembre de 2018, puesto que después de esta fecha aun estarían en plazo para publicar los resultados. De esta manera, el número de ensayos obtenidos correspondía a aquellos que ya tenían que haber hecho público sus resultados.

Por último, se seleccionaron en primer lugar aquellos ensayos que habían publicado los resultados y luego los que no los tenían publicados. Los datos de este análisis se encuentran recogidos en la tabla 3.

Resultaba también interesante saber si el número de ensayos que no tenían resultados estando ya obligados a ello coincidía con el número de ensayos a los que la AEMPS había colocado el icono de advertencia. Para conocerlo se volvió de nuevo a la web del REec y se contabilizó el número de ensayos con icono. Los resultados se encuentran en la tabla 4.

Por último, también pareció relevante conocer si, como en el caso del estudio referido al registro europeo, el mayor grado de incumplimiento se daba entre promotores no comerciales o sin ánimo de lucro.

Para determinarlo, se seleccionaron todos aquellos ensayos señalados con el icono de advertencia y todos aquellos que ya habían hecho públicos sus resultados, y se comprobó uno a uno quién era su promotor. Se distinguieron 3 posibles casos, pues el promotor podía ser una compañía farmacéutica o comercial, una entidad sin ánimo de lucro, o bien, casos mixtos en los que el promotor era una fundación o entidad sin intereses comerciales pero el financiador sí. Los resultados obtenidos se recogen en la tabla 5.

### 6.3.2.2 RESULTADOS

**Tabla 4.** Porcentaje de ensayos que incumplen la norma de publicar sus resultados en el REec (2013-2018) según nuestro análisis

Nº DE ENSAYOS OBLIGADOS A PRESENTAR RESULTADOS	Nº DE ENSAYOS CON RESULTADOS	Nº DE ENSAYOS SIN RESULTADOS	% DE INCUMPLIMIENTO DE LA NORMA
1.232	1.082	154	12,5 %

Fuente: elaboración propia a partir de los datos proporcionados por el buscador del REec, <https://reec.aemps.es/reec/public/web.html>

**Tabla 5.** Porcentaje de ensayos que incumplen la norma de publicar sus resultados en el REec (2013-218) según el icono de advertencia.

Nº DE ENSAYOS OBLIGADOS A PRESENTAR RESULTADOS	Nº DE ENSAYOS CON RESULTADOS	Nº DE ENSAYOS CON ICONO DE ADVERTENCIA	% DE INCUMPLIMIENTO DE LA NORMA
1.232	1.082	150	12,18 %

Fuente: elaboración propia a partir de los datos proporcionados por el buscador del REec, <https://reec.aemps.es/reec/public/web.html>

**Tabla 6.** Porcentaje de ensayos que incumplen la norma de publicar sus resultados en el REec (2013-2018) según el tipo de promotor.

TIPO DE PROMOTOR	Nº DE ENSAYOS CON OBLIGACIÓN DE RESULTADOS	Nº DE ENSAYOS CON RESULTADOS	Nº DE ENSAYOS SIN RESULTADOS	% DE INCUMPLIMIENTO
Farmacéutica/Comercial	1.155	1.024	131	11,34 %
No comercial	44	32	12	27,27 %
Mixto	33	26	7	21,21 %

Fuente: elaboración propia a partir de los datos proporcionados por el buscador del REec, <https://reec.aemps.es/reec/public/web.html>

### 6.3.3 DISCUSIÓN

Tanto en el caso del registro europeo como en el caso del registro español se observa que existe un importante grado de incumplimiento de la norma. Cabe destacar que, aunque tanto la legislación europea como la española hablan de la

obligatoriedad de presentar resultados, en ninguna de las dos se recoge ningún tipo de sanción ni económica ni administrativa para los casos en que no se cumple la normativa.

Parece que hay un mayor porcentaje de resultados publicados en el registro español. Esto puede ser atribuido a varias causas:

- La AEMPS señala con un icono de advertencia todos aquellos experimentos que debiendo haber publicado los resultados aún no lo han hecho. Es de suponer que a los promotores de los experimentos, por razones de publicidad y buen nombre de su marca, no quieren verse advertidos de esa manera.
- La AEMPS coloca el icono cuando han pasado 13 meses desde que un ensayo ha finalizado a nivel global. Las fechas de finalización, tanto a nivel global como español, son introducidas en el registro por los propios promotores de los ensayos. Pudiera ocurrir dos cosas:
  - Por un lado, que el ensayo haya terminado pero los promotores no hayan introducido la fecha de finalización, con lo que la AEMPS no puede contabilizar ese experimento como finalizado, y por lo tanto no podrá advertir, pasados 13 meses, que faltan los resultados.
  - Por otra parte, la AEMPS considera finalizado el ensayo cuando este lo hace a nivel global, no solo español. Es factible que en algunos casos los promotores indiquen solo la fecha de finalización a nivel español pero no lo hagan a nivel global, por lo que la AEMPS no entenderá ese ensayo

como finalizado, de tal manera que mientras no se indique su término a nivel mundial no podrán señalar la falta de resultados.

Otro de los datos que llama la atención en ambos registros es el hecho de que haya un mayor cumplimiento de la norma en aquellos ensayos cuyos promotores son comerciales, empresas farmacéuticas. Esto podría tener explicación en el caso del registro español porque el hecho de advertir públicamente que no hay resultados pudiera mermar su buen nombre. Sin embargo, ni en el caso de los estudios realizados a nivel europeo, ni en el hecho por nosotros a nivel español, se especifica si esos resultados que se publican son positivos o negativos. Pudiera ocurrir que la mayoría de los resultados publicados fueran los positivos, con la consiguiente publicidad que ello supone, mientras que eviten publicar aquellos en los que los resultados no hubiesen sido los óptimos.

Una limitación del estudio aquí realizado es que nos resulta imposible por cuestiones de tiempo, pero sobre todo por desconocimientos médicos y farmacéuticos, evaluar si los resultados publicados son estrictamente positivos o negativos.

## **7. CONCLUSIONES**

- Desde el final de la Segunda Guerra Mundial, debido probablemente a los horrores de los experimentos con humanos de los nazis y a una mayor facilidad por parte de la población para acceder a todo tipo de información, la preocupación por los aspectos éticos que rodean a los ensayos clínicos ha ido en aumento, apareciendo numerosas normas, leyes, informes, guías

de práctica clínica, etc, muchas de ellas de ámbito internacional, con las que garantizar que la participación en los mismos sea plenamente voluntaria y que se minimicen los riesgos sobre la salud de los participantes.

- Se ha pasado de puntos básicos como la necesidad del consentimiento informado para participar en un ensayo clínico, a otros como el uso de placebo solo en caso estrictamente necesario, o la creación de los comités de ética, hasta llegar a puntos más novedosos en pos de una mayor transparencia y talante democrático, como la necesidad de registrar los ensayos y hacer públicos los resultados de los mismos.
- El registro de los ensayos y la publicación de los resultados tiene una doble implicación, económica y ética, a pesar de lo cual son aspectos menos estudiados que otros de los ensayos clínicos también relacionados con la economía y la ética.
- A pesar de ser obligatoria la publicación de los resultados, a nivel europeo todavía existe un importante grado de incumplimiento de la norma. Además, dado los pocos estudios realizados, no podemos asegurar que se estén publicando por igual resultados positivos y negativos.
- Tanto en el caso europeo como en el español el incumplimiento de la ley en aspectos de publicación de resultados no implica ningún tipo de sanción ni administrativa ni económica.
- Parece que el cumplimiento de la ley de publicación de resultados es mayor a nivel español que europeo. Quizás se deba a que la

AEMPS advierte públicamente con un icono a aquellos estudios que debieran ya haber publicado los resultados, o quizás a que el registro del fin de los ensayos debe hacerlo el propio promotor.

## **8. BIBLIOGRAFIA**

1. Monleón Getino T. Introducción a la simulación de los ensayos clínicos. Barcelona: Universitat de Barcelona; 2008.
2. Savater F. Ética para Amador. Barcelona: Ariel; 2010.
3. Tejedor Campomanes C. Introducción a la Filosofía. Madrid: Ediciones S.M.; 1995.
4. Padovani Canton AM, Clemente Rodriguez ME. ¿Qué es la Bioética?. Informe Medico. 2008;10(8-9):475–486.
5. Carné X, Dal-Ré R, Gracia Guillén D. Luces y sombras en la investigación clínica. Madrid: Triacastela; 2013.
6. Latham M. Nutrición humana en el mundo en desarrollo. Roma: FAO; 2002.
7. Gonorazky E. Los principios éticos universales y su aplicación a los ensayos clínicos de medicamentos. Salud Colectiva. 2015;11(1):49-65.
8. Galende Domínguez I. La ética en investigación clínica y los Comités de Ética en Investigación Clínica. Madrid: FUNDACIÓN ASTRAZENECA; 2008.
9. Anderson R. Pharma industry gets high on profits [Internet]. BBC News. 2014 [citado 8 marzo 2020]. Disponible en: <https://www.bbc.com/news/business-28212223>
10. FarmaIndustria. Memoria Anual 2018 [Internet]. 2019 [citado 8 marzo 2020]. Disponible en: <https://www.farmaindustria.es/web/memoria-anual-2018/>
11. España. Ley 24/2015, de 24 de julio, de Patentes. [Internet] Boletín Oficial del Estado, 25 de julio de 2015, núm. 177 [citado 8 de marzo 2020]. Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/pdf/2015/BOE-A-2015-8328-consolidado.pdf>
12. Ministerio de Hacienda. Gasto farmacéutico y sanitario [Internet]. 2020 [citado 30 marzo 2020]. Disponible en: <https://www.hacienda.gob.es/es-ES/CDI/Paginas/EstabilidadPresupuestaria/InformacionAAPPs/Indicadores-sobre-Gasto-Farmac%C3%A9utico-y-Sanitario.aspx>

13. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. Memoria de actividades 2018 [Internet]. Madrid: Agencia española de medicamentos y productos sanitarios; 2019. Available from: <https://www.aemps.gob.es/laAEMPS/memoria/docs/memoria-2018.pdf?x33378>
14. Tribunal Internacional de Nuremberg. Código de Núremberg [Internet]. Nuremberg; 1947 [citado 2 enero 2020]. Disponible en: <https://www.bioeticaweb.com/casdigo-de-nuremberg/>
15. Asociación médica mundial. [Internet]. Fortaleza: Declaración de Helsinki; 2013 [citado 2 enero 2020]. Disponible en: <https://www.wma.net/es/policias-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos/>
16. National Commission for the protection of human subjects of biomedical and behavioral research. [Internet]. Informe Belmont; 1979 [citado 3 enero 2020]. Disponible en: <https://www.bioeticaweb.com/el-informe-belmont-principios-y-guias-eticas-para-la-proteccion-de-los-sujetos-humanos-de-investigacion-18-abril-1979/>
17. Consejo de Europa. [Internet]. Oviedo: Convenio para la protección de los derechos humanos y la dignidad del ser humano respecto de las aplicaciones de la biología y la medicina; 1997 [citado 3 enero 2020]. Disponible en: <https://www.coe.int/en/web/conventions/full-list/-/conventions/rms/090000168007cf98>
18. International Conference on Harmonization. Normas de Buena Práctica Clínica [Internet]. International Conference on Harmonization; 1995 [citado 3 enero 2020]. Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/industria/inspeccionBPC/docs/guia-BPC\\_octubre-2008.pdf](https://www.aemps.gob.es/industria/inspeccionBPC/docs/guia-BPC_octubre-2008.pdf)
19. Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas. Pautas éticas internacionales para la investigación relacionada con la salud con seres humanos [Internet]. Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas; 2016 [citado 4 enero 2020]. Disponible en: [https://cioms.ch/wp-content/uploads/2017/12/CIOMS-EthicalGuideline\\_SP\\_INTERIOR-FINAL.pdf](https://cioms.ch/wp-content/uploads/2017/12/CIOMS-EthicalGuideline_SP_INTERIOR-FINAL.pdf)
20. Organización Mundial de la Salud. Guías Operacionales Para Comités de Ética que Evalúan Investigación Biomédica [Internet]. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2000 [citado 5 enero 2020]. Disponible en: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/66641/TDR\\_PRD\\_ETHICS\\_2000.1\\_spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/66641/TDR_PRD_ETHICS_2000.1_spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y)
21. History, Policies, and Laws [Internet]. Clinicaltrials.gov. 2020 [citado 15 enero 2020]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/about-site/history>
22. Home [Internet]. EudraCT. 2020 [citado 15 enero 2020]. Disponible en: <https://eudract.ema.europa.eu/>
23. De Angelis C, Drazen JM, Frizelle FA, Haug C, Hoey J, Horton R, Kotzin S, Laine C, Marusic A, Overbeke JP, Schroeder TV, Sox HC. Clinical Trial Registration: A Statement from the International Committee of Medical Journal Editors. *N Engl J Med* . 2004;351:1250–1251.



24. Pérez-Mañá C, Llonch C, Farré M. Transparencia en la investigación clínica: registro de los ensayos clínicos y publicación de resultados. *Med Clin*. 2012; 139(13):593-597.
25. The Economist. Spilling the beans. *The Economist* [Internet]. 2015 [citado 5 marzo 2020];. Disponible en: <https://www.economist.com/science-and-technology/2015/07/25/spilling-the-beans>
26. Jefferson T, Jones M, Doshi P, Spencer E, Onakpoya I, Heneghan C. Oseltamivir for influenza in adults and children: systematic review of clinical study reports and summary of regulatory comments. *BMJ* [Internet]. 2014 [citado 29 marzo 2020];348(apr09 2):g2545-g2545. Disponible en: <https://www.bmj.com/content/348/bmj.g2545>
27. Organización Mundial de la Salud. WHO Model List of Essential Medicines 20th List [Internet]. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2019 [citado 30 marzo 2020]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/325771/WHO-MVP-EMP-IAU-2019.06-eng.pdf?ua=1>
28. Oliva J, Antoñanzas F, Rivero-Arias O. Evaluación económica y toma de decisiones en salud. El papel de la evaluación económica en la adopción y la difusión de tecnologías sanitarias. Informe SESPAS 2008. *Gac Sanit* [Internet]. 2008 [citado 30 marzo 2020];22:137-142. Disponible en: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0213911108760850?token=5F5551655D2A6865AF05DF89FE257A5F4C8E7813C3A5D645359F07A8FE954DED8147D4085A2090F12284CEB714377EB5>
29. EU Clinical Trials Register [Internet]. *Clinicaltrialsregister.eu*. 2020 [citado 13 enero 2020]. Disponible en: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/>
30. Registro Español de Estudios Clínicos [Internet]. *Reec.aemps.es*. 2008 [citado 13 enero 2020]. Disponible en: <https://reec.aemps.es/reec/public/web.html>
31. Goldacre B, DeVito NJ, Heneghan C, Irving F, Bacon S, Fleminger J, Curtis H. Compliance with requirement to report results on the EU Clinical Trials Register: cohort study and web resource [Internet]. *BMJ*. 2018; 362:k3218 [citado 3 febrero 2020]. Disponible en: <https://www.bmj.com/content/bmj/362/bmj.k3218.full.pdf>
32. Letter to stakeholders regarding the requirements to provide results for authorised clinical trials in eudract [Internet]. European Commission; 2019 [citado 3 febrero 2020]. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/joint-letter-european-commission-ema-hma-stakeholders-regarding-requirements-provide-results\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/joint-letter-european-commission-ema-hma-stakeholders-regarding-requirements-provide-results_en.pdf)