

4.2

La labor del Comité de Ética de Investigación
en los ensayos clínicos

Lo que es y lo que debería ser

NEUS RIBA
JOAQUÍN S. PEÑATARO

SUMARIO

1. Introducción	116
2. Resumen histórico y soporte legal de los Comités de Ética de la Investigación en España	116
3. Estructura y función de los Comités de Ética de la Investigación: análisis crítico	118
3.1. Composición	118
3.2. Criterios de evaluación	119
3.3. Independencia	120
3.4. El dictamen único, ¿realidad o ficción?	121
3.5. ¿Cuál «no» es la función de los Comités de Ética de la Investigación?	123
4. Conclusiones	124
Referencias	125

LO QUE VD. APRENDERÁ EN ESTE CAPÍTULO

1. Los Comités de Ética de la Investigación son organismos independientes, constituidos a raíz de la necesidad histórica de buscar la protección y el respeto de las personas participantes en los estudios de investigación.
2. La composición de estos Comités se ha ido modificando en un intento de homogenizar sus evaluaciones y opiniones, aunque sigue habiendo cierta variabilidad.
3. La independencia de los Comités de Ética de la Investigación respecto de los promotores e investigadores asegura la imparcialidad de sus decisiones. A pesar de que los conflictos de intereses económicos son fácilmente declarables, no lo son tanto aquellos que tienen que ver con una opinión personal.
4. La aparición en el año 2004 de un dictamen único por Estado miembro de la Unión Europea (que incluya a todos los Comités de Ética de la Investigación), abrió las puertas a la esperanza hacia la armonización y hacia la simplificación de los procedimientos necesarios para iniciar un ensayo clínico. El primer intento no consiguió el objetivo deseado. Habrá que esperar a la entrada en vigor del nuevo reglamento europeo que pretende dejar menos grados de libertad que la actual directiva europea.

1. INTRODUCCIÓN

Los Comités de Ética de la Investigación (CEI) o los Comités Éticos de Investigación Clínica (CEIC) en España son organismos independientes, constituidos por profesionales sanitarios y miembros no sanitarios, cuyo papel, tal como se define en las Normas de Buena Práctica Clínica (BPC) de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH),¹ es «velar por la protección de los derechos, la seguridad y el bienestar de los sujetos que participan en un ensayo clínico, y proporcionar una garantía pública al respecto mediante, entre otras, la evaluación y emisión de un dictamen referente al protocolo del ensayo, la idoneidad del investigador, la adecuación de las instalaciones, así como a los métodos y materiales que serán utilizados para obtener y documentar el consentimiento informado de los sujetos del ensayo».

Así pues el CEI es el garante de que se observen las principales recomendaciones éticas internacionalmente aceptadas y según las cuales debe regirse la investigación biomédica: la Declaración de Helsinki,² el Convenio de Oviedo³ y las recomendaciones del Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas (CIOMS).⁴ La protección y el bienestar de los pacientes se fundamenta en los principios éticos básicos a contemplar en la ejecución de investigaciones que incluyen sujetos (establecidos en 1978 en el Informe Belmont)⁵ de: respeto a las personas (o principio de autonomía), beneficencia, justicia y (matizados en 1979 añadiendo un cuarto) no maleficencia.

Así como el principio del respeto a las personas encuentra su máxima expresión en la obligatoriedad de obtener el consentimiento informado de los sujetos y el principio de beneficencia en la necesidad de una evaluación de riesgos y beneficios realizada antes del inicio del estudio, el principio de justicia se preserva con una adecuada selección de los sujetos de la investigación y se considera maleficente la realización de un ensayo clínico que no tenga validez científica, ya sea porque la hipótesis o el diseño no sean justificables, o porque no sea metodológicamente correcto. Por todo ello el CEI debe realizar una evaluación metodológica del protocolo del ensayo clínico (un ensayo clínico mal diseñado no es éticamente aceptable) y una evaluación crítica de la hoja de información al paciente (información versus *infoxicación*).

2. RESUMEN HISTÓRICO Y SOPORTE LEGAL DE LOS COMITÉS DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN EN ESPAÑA

En España desde la aparición de los primeros CEI, a finales de los años 70, hasta la actualidad, la composición y funcionamiento de estos Comités ha ido evolucionando en un intento de concretar y armonizar sus funciones. Este proceso de regularización comenzó con el real decreto de 1978,⁶ en el que se contemplaba la creación de los primeros «comités de ensayos clínicos» en su función de evaluación de los ensayos clínicos que se realizasen en centros hospitalarios, y culminó definitivamente con la Ley 25/1990 (Ley del Medicamento)⁷ en la que se definían los Comités Éticos de Investigación Clínica. El Real Decreto

561/1993⁸ vino a desarrollar el apartado de la Ley 25/1990⁷ destinado a ensayos clínicos con medicamentos, derogando al anterior real decreto de 1978.⁶ En un primer intento de armonizar los procedimientos de evaluación de los ensayos clínicos en Europa, esta normativa fue derogada por la Directiva 2001/20/CE del Parlamento Europeo y del Consejo,⁹ y tras puesta al ordenamiento jurídico español mediante el Real Decreto 223/2004, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos.¹⁰ La trasposición de la directiva en los diferentes Estados miembros no ha conseguido el efecto armonizador esperado. Tras años de críticas, recientemente se ha publicado una propuesta de reglamento del Parlamento Europeo y del Consejo¹¹ sobre los ensayos clínicos de medicamentos de uso humano que reemplazará a la Directiva 2001/20/CE⁹ y que, por su rango, será de aplicación directa en toda la Unión Europea. El nuevo reglamento plantea cambios más profundos buscando la simplificación de los procedimientos, pero ni la *criticada* Directiva 2001/20/CE⁹ ni el borrador del nuevo reglamento europeo inciden en cómo deben ser los CEI ni cuáles sus funciones específicas, más allá de la habitual recomendación de la realización de una evaluación ética y metodológica previa al inicio de los ensayos clínicos. Asimismo está en fase de borrador un nuevo real decreto,¹² por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos y los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos en España, probablemente ya en vigor en el momento de la publicación de este libro, que derogará al actualmente vigente Real Decreto 223/2004.¹⁰

Por otro lado la Ley de Investigación Biomédica¹³ definió en 2007 la creación de CEI como organismos de composición interdisciplinar, independientes e imparciales respecto de los promotores e investigadores de los proyectos de investigación biomédica que deberán garantizar, en cada centro en que se investigue, la adecuación de los aspectos metodológicos, éticos y jurídicos de las investigaciones que impliquen intervenciones en seres humanos o la utilización de muestras biológicas de origen humano. Estos CEI deberán estar debidamente acreditados por el órgano competente de la Comunidad Autónoma que corresponda o, en el caso de centros dependientes de la Administración General del Estado, por el órgano competente de la misma, para asegurar su independencia e imparcialidad. Sin embargo, las Comunidades Autónomas no han desarrollado todavía un sistema de creación y reglamentación de estos CEI, y siguen estando vigentes los CEIC que han pasado a realizar también las funciones de un CEI, de acuerdo con la disposición transitoria tercera de la Ley de Investigación Biomédica, y ya no solo evalúan ensayos clínicos con medicamentos, función que se les atribuye en el Real Decreto 203/2004,¹⁰ sino también otros proyectos de investigación biomédica. Es posible que haya Comunidades Autónomas que sí hayan desarrollado un reglamento específico, por lo que esta situación genera una gran disparidad en el funcionamiento de los CEIC o CEI muy lejos de la tan anhelada armonización.

Y cuando todavía no nos hemos puesto de acuerdo en si tenemos CEIC, CEI, o CEIC que asumen las funciones de los

CEI el borrador del nuevo real decreto de ensayos clínicos define un nuevo comité: el Comité de Ética de la Investigación con medicamentos (CEIm). Según este borrador, se establecen los requisitos adicionales que deberán cumplir los CEI para poder ser acreditados como CEIm. Define a los CEI como «órganos independientes y de composición multidisciplinar, que incluyen profesionales sanitarios y miembros no sanitarios, cuya finalidad es la de velar por la protección de los derechos, la seguridad y bienestar de los sujetos que participen en un proyecto de investigación biomédica y ofrecer garantía pública al respecto mediante un dictamen acerca de la documentación correspondiente del proyecto de investigación», y a los CEIm como aquellos CEI que están acreditados para emitir un dictamen en un estudio clínico con medicamentos y en una investigación clínica con productos sanitarios.

No deja de ser paradójico que en el borrador del nuevo real decreto se establezca que los CEIm deberán cumplir los requisitos de acreditación generales para un CEI establecidos en el desarrollo de la Ley de Investigación Biomédica,¹³ y además los específicos que se fijan en este real decreto, cuando todavía no existe desarrollo reglamentario de dicha ley¹⁴ en materia de CEI tras seis años de su entrada en vigor.

3. ESTRUCTURA Y FUNCIÓN DE LOS DE LOS COMITÉS DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN: ANÁLISIS CRÍTICO

Tras décadas de funcionamiento deberíamos plantearnos que quizás lo importante no es el nombre que se les

dé —sea CEIC, CEI o CEIm—, sino si realmente estos Comités, a los que de ahora en adelante nos referiremos como CEI, desarrollan la función para la que han sido creados, una evaluación ética y metodológica independiente y de calidad, o si por el contrario se han convertido, como algunos afirman, en un obstáculo burocrático al avance científico.

Sea cual sea la norma, ley, real decreto, directiva o reglamento, hay un aspecto común a todos ellos: los CEI deben ser organismos independientes de promotores e investigadores, con una composición interdisciplinar, debidamente acreditados por la autoridad competente. Este capítulo pretende ser una reflexión sobre la teoría y la realidad, acerca del papel que juegan los Comités de Ética de la Investigación en los ensayos clínicos y sobre las funciones y actividades que desarrollan.

Como se ha comentado en la introducción, el CEI es un organismo multidisciplinar en el que se integran perspectivas muy diferentes para la evaluación minuciosa y exhaustiva de los proyectos científicos. Su estructura y funciones están reguladas y definidas por la citada legislación. Sin embargo, la práctica diaria representa un desafío constante en un marco de pocos recursos y tiempo escaso. En este apartado revisaremos de forma crítica algunos de los problemas reales y algunas de las cuestiones que suscita el ejercicio habitual en los CEI.

3.1. Composición

El Real Decreto 223/2004¹⁰ establece una composición mínima para los CEI así como que serán las autoridades sa-

nitarias de las Comunidades Autónomas las responsables de establecer un sistema para su acreditación y regular su composición. Así pues, podemos encontrar algunas variaciones según la Comunidad Autónoma, aunque siempre manteniendo el mínimo de nueve miembros establecido por el real decreto, entre los que deberá haber: un farmacólogo clínico, un farmacéutico de hospital, un diplomado en enfermería, una persona independiente del centro en el que se realizan los proyectos de investigación y dos miembros ajenos a las profesiones sanitarias, uno de los cuales deberá ser licenciado en Derecho. A partir de aquí la composición final de cada CEI puede ser muy diferente, ya sea por lo establecido en el reglamento propio de cada Comunidad Autónoma, ya porque se deja libertad a los propios CEI para que incorporen los miembros que deseen al mínimo exigido. Así, mientras que algunos cuentan con profesionales de atención primaria y otros médicos con labor asistencial, otros no; como también es variable la presencia de miembros del Comité de Ética Asistencial o farmacéuticos de atención primaria.^{14,15}

3.2. *Criterios de evaluación*

Aunque teóricamente existen recomendaciones y guías encaminadas a dotar de consistencia y coherencia a las evaluaciones éticas, metodológicas y legales de los CEI, lo que obtenemos en realidad son evaluaciones que, siendo todas ellas admisibles, presentan con frecuencia conclusiones divergentes frente a un mismo protocolo, hasta el punto de que

un mismo proyecto sea aceptado por unos y rechazado por otros.

Se hace difícil comprender el porqué de esta disparidad de opiniones si tenemos en cuenta que los principios éticos a contemplar en investigación humana, comentados al inicio de este capítulo, son los mismos para todos, que la legislación es la misma para todo el territorio y que la metodología del ensayo está bastante estandarizada. Quizás una explicación radica en esta heterogeneidad en la composición de los CEI, unos con mayor carga de metodólogos y otros con predominio de personas más directamente implicadas en labores asistenciales, o en el hecho de que tanto los principios éticos, como la metodología del ensayo clínico y, principalmente, las leyes son interpretables, o bien en una combinación de ambas. No hay que olvidar tampoco la importancia que la siempre compleja dinámica de grupos puede jugar en que las conclusiones de dos Comités de composición similar puedan diferir en lo sustancial. Independientemente de la composición del CEI, la solidez de la formación de sus componentes, tanto sanitarios como no sanitarios, y como no, el sentido común de aquellos miembros más influyentes en el proceso de discusión y adopción de los dictámenes, juegan un papel fundamental en la opinión final.

La misión principal de los CEI es buscar la protección, el bienestar y el respeto de los sujetos en investigación, pero se hace difícil aceptar que ese objetivo se alcanza cuando un mismo proyecto puede obtener un dictamen favorable o desfavorable en función del CEI que lo evalúa, incluso en ámbitos

geográficos y culturales muy próximos. En esta situación se suscita la cuestión de cuál de ellos está desarrollando más adecuadamente su función, aquel que lo aprueba o aquel que lo rechaza: ¿pone en riesgo a los pacientes aquel que lo aprueba o está privando de una buena oportunidad a los pacientes el que lo rechaza? Esto nos lleva a plantearnos si realmente los CEI estamos ayudando a que se realice una investigación de calidad o, en ocasiones, sencillamente somos un obstáculo más.

Esta preocupación ha motivado que la Organización Mundial para la Salud (OMS) haya publicado unas recomendaciones para estandarizar la composición, funcionamiento y criterios de evaluación de los CEI con el objetivo de conseguir actuaciones transparentes, responsables y de alta calidad.¹⁶

3.3. Independencia

Otra cuestión, en la que también puede influir la composición estructural, es la independencia de los Comités en la evaluación de los proyectos de investigación clínica.

El *Diccionario de la lengua española* de la Real Academia Española define como independiente a aquella persona que sostiene sus derechos u opiniones sin admitir intervención ajena. Se entiende por conflicto de intereses aquella situación en la que el juicio de un profesional concerniente a su interés primario (v.gr., la salud de los enfermos o la integridad de una investigación) tiende a estar indebidamente influenciado por un interés secundario (de tipo económico o personal).¹⁷ Con independencia

de que el interés secundario sea necesario o deseable, se produce un conflicto cuando este prevalece sobre el interés primario. Veamos si estas definiciones pueden aplicarse a los CEI.

Según el portal del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, de los 136 Comités acreditados la mayoría (122) están relacionados o ubicados en instituciones hospitalarias, de atención primaria o clínicas especializadas. El número restante son Comités coordinadores de ámbito regional o autonómico. Llegados a este punto, es imprescindible hacer un alto y considerar que difícilmente estos CEI serán realmente independientes: los primeros porque en función de su relación con los investigadores del centro y con el propio centro pueden verse condicionados a la hora de emitir una opinión, en cualquier sentido, positiva o negativa, y los segundos porque por su vinculación con las autoridades sanitarias pueden verse influidos por la necesidad o no de realización de un determinado ensayo clínico en términos de ahorro económico, por ejemplo.

Si bien es relativamente fácil obtener una declaración escrita de posibles conflictos de intereses de cada uno de los miembros de un CEI en cuanto a su implicación económica con promotores de ensayos clínicos (participación financiera o adquisición y venta de acciones en bolsa, percepción de honorarios o pagos por servicios), esta es prácticamente imposible de obtener cuando los conflictos de intereses pueden implicar una crisis de lealtad entre los miembros del CEI y su institución, por la corriente de opinión u organización de esta, o

cuando implican opiniones personales, ya sea sobre el investigador, el promotor o la patología evaluados.

En un intento por asegurar la independencia de las evaluaciones de los CEI, el borrador del nuevo real decreto, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos y los CEIm, mantiene la misma composición pero incorpora la necesidad de que al menos la mitad de los miembros del Comité sean independientes de los centros en los que se lleven a cabo proyectos de investigación. Es muy discutible que esta medida contribuya a resolver el problema pero sí dificultará sustancialmente el trabajo de los CEI. Así pues, estos miembros ajenos a la institución bien pueden pertenecer a otros centros en los que también se realice la investigación, por lo que obviamente pueden presentar conflictos de intereses, aunque de índole diferente a los que presentarían si formaran parte del CEI de su propio centro (por ejemplo, por temas de competitividad entre centros), o bien ser líderes en un determinado ámbito de opinión. Los conflictos de intereses no están solamente circunscritos a la esfera económica o de las relaciones personales e institucionales (y si así fuera, serían más fáciles de identificar en el ámbito del propio centro). Conflictos de orden intelectual, particularmente si se trata de una opinión publicada o mantenida públicamente, generan servidumbres de tanta o mayor fuerza que los intereses económicos.

Es razonable confiar en el buen hacer de los profesionales que integran los CEI y esperar que declaren tener conflictos de intereses antes de emitir

una opinión durante la evaluación de un proyecto de investigación concreto. No podemos evitar los conflictos de intereses, pero el hecho de conocerlos permite dar el valor adecuado a las opiniones personales de los miembros antes de que el CEI emita un dictamen sobre un proyecto concreto.

3.4. El dictamen único, ¿realidad o ficción?

Una de las mejoras que pretendía introducir la Directiva 2001/20/CE⁹, en un intento de simplificar y armonizar las disposiciones administrativas relativas a los ensayos clínicos en los diferentes Estados miembros, estableciendo un procedimiento claro y transparente, era la obtención de un dictamen único en cada país participante, con independencia del número de CEI para dicho Estado miembro. Pero la legislación nacional secundaria a esta directiva ha sido una fuente de desarmonía y no un paso adelante en la homogeneización de la evaluación ética en Europa. En España, a través de lo establecido en el Real Decreto 223/2004¹⁰ y el documento de aclaraciones sobre la aplicación de la normativa de ensayos clínicos,¹⁸ se estableció un complicado sistema por el cual debe designarse un CEI como Comité de referencia y, por tanto, responsable de emitir el dictamen único para todos los centros participantes en España. Para la emisión de este dictamen, dicho CEI de referencia debe considerar las aportaciones de los demás CEI en los ensayos clínicos multicéntricos que participen otros centros, denominados «implicados». Esta nueva aportación fue interpretada en un

principio como un avance en la agilización del proceso de evaluación de los ensayos clínicos multicéntricos, sobre todo en aquellos con un número destacado de centros participantes, pues la emisión del dictamen por un único Comité de referencia permitiría una mayor rapidez en el proceso de evaluación y homogeneidad en el protocolo a seguir en los diferentes centros participantes. No obstante, el tiempo ha mostrado una realidad completamente diferente: el hecho de analizar e incorporar en la medida de lo posible las evaluaciones de otros centros representa a menudo una carga notable de trabajo adicional que no se ve recompensada con una mayor homogeneidad, exhaustividad y agilidad de la evaluación. La marcada heterogeneidad de los diversos CEI en cuanto a composición, opiniones y, por ende, en la evaluación de los protocolos, como se ha comentado ampliamente, en muchas ocasiones conduce a opiniones divergentes y difícilmente aunables.

Imaginemos un estudio en el que participan varios centros. El CEI de referencia analiza las aportaciones de estos Comités, enfrentándose al problema en torno al cuál gira nuestra discusión: la heterogeneidad de valoraciones. Por una parte, los Comités implicados podrían encontrar que, después de evaluar el protocolo y emitir su opinión, algunos o ninguno de sus comentarios o cuestiones se vean reflejados en la evaluación final del Comité de referencia. Este, por su parte, habrá tenido un problema todavía mayor: armonizar la diversidad más o menos florida de opiniones (todas ellas procedentes de CEI

acreditados) en un intento de emitir el requerido «dictamen único».

Según algunos autores¹⁹ se observan tres tendencias en el perfil de CEI de referencia: dictador, sumiso y conciliador. En el caso del CEI dictador, prevalece su opinión, independientemente de lo opinado por el resto de CEI participantes; en el del sumiso, este tiene en cuenta todas las aportaciones realizadas por los distintos CEI implicados y las transmite todas al promotor aunque algunas de ellas se contradigan; por último, el CEI conciliador tiene en cuenta todas las opiniones, pero traslada al promotor un resumen de la evaluación de todos los CEI, pudiendo provocar el consecuente enfado de aquel cuya aclaración se ha descartado. Si bien es cierto que el resultado global de aprobación o denegación de un ensayo clínico por los CEI es coincidente en la mayoría de los casos y, por tanto, el dictamen final sí sería homogéneo, la sensación de heterogeneidad hace referencia a las aclaraciones solicitadas por los distintos Comités implicados en un mismo ensayo clínico. Dicha heterogeneidad conlleva problemas a la hora de actuar como CEI de referencia, puesto que hay que adoptar una de las posturas anteriormente mencionadas.

El distinto perfil de CEI tiene un efecto adicional no buscado, y ha generado picaresca por parte de compañías farmacéuticas, organizaciones de investigación por contrato (*contract research organization*) y promotores independientes. Por un lado, es frecuente la concentración de protocolos en CEI de referencia con los que el promotor confía que tendrá «menos problemas» para obtener una resolución rápida y satis-

factoria. Por otro lado, no es infrecuente que en estudios multicéntricos el protocolo se presente en una primera oleada a algunos centros seleccionados con CEI *resolutivos*, incluyéndose el resto de centros previstos en una segunda oleada, mediante una enmienda relevante al protocolo en la que los nuevos centros implicados no podrán objetar, si no es para decidir que su centro quede excluido del estudio.

Una posible solución por la que abogan algunos autores,²⁰ que además sí simplificaría y armonizaría la evaluación de un ensayo clínico en cada Estado miembro, sería optar por la creación de un único CEI central, encargado de evaluar los aspectos éticos y metodológicos de los ensayos clínicos, y destinar los CEI locales de cada centro únicamente a tener en consideración aspectos relacionados con la idoneidad del investigador principal, su equipo y las instalaciones, y a realizar el seguimiento de los ensayos clínicos asegurando el cumplimiento de las BPC, así como otros aspectos de índole exclusivamente local o propios del centro que no puedan ser evaluados por el CEI central. Hay pocas, si es que hay alguna, diferencias locales que puedan llevar a que los pacientes incluidos en un ensayo clínico aprobado por un CEI central sean tratados en un centro de forma diferente a los pacientes de otros centros y que, el hacerlo, resulte ético.

Mientras siga habiendo CEI que decidan no participar en un ensayo clínico porque el promotor no ha respondido a las aclaraciones que el CEI de referencia no le trasladó por no considerarlo pertinente (cuando el CEI de referencia es conciliador o dictador) y mientras, tras

la aprobación de un ensayo clínico por el CEI de referencia, sigan llegando enmiendas a la hoja de información para el paciente mediante las que el promotor incluye los cambios que algunos CEI implicados le han hecho llegar, saltándose el circuito establecido, como condición para participar en el ensayo clínico, no existirá realmente un dictamen único.

3.5. *¿Cuál «no» es la función de los Comités de Ética de la Investigación?*

Si analizamos la naturaleza de las aclaraciones o modificaciones solicitadas por los CEI al promotor durante la evaluación de un ensayo clínico, es lícito preguntarse si algunos de ellos han entendido realmente cuál es su función. Hemos hecho hincapié previamente en que la función príncipes de los CEI es proteger a los pacientes que participan en un ensayo clínico y asegurar que se preserve su bienestar. En numerosas ocasiones, las modificaciones solicitadas persiguen una mayor claridad del texto, ya sea del protocolo o del consentimiento informado que, incluso cuando no son respondidas por el promotor como sería deseable, no impiden que el proyecto obtenga una opinión favorable. Sería deseable que los CEI se centraran principalmente en aquellos aspectos que podrían suponer un riesgo real para los pacientes y evitaran solicitar cambios únicamente para adecuar un protocolo a unas tendencias propias de cada CEI, la mayoría de las cuales vienen determinadas, como se ha comentado, por la característica composición de cada uno de ellos. También es función del CEI ase-

gurar que el diseño y la metodología de los estudios satisface los requerimientos necesarios para alcanzar sus objetivos y asegurar la protección de los pacientes. Esta función no debería malentenderse y transformarse en una suerte de asesoría metodológica, con la que el CEI no solo persigue que el diseño sea adecuado, sino que se ajuste a sus preferencias, no necesariamente las más acertadas. Incurrir en este tipo de juicios puede parecerse mucho a un abuso de poder, puesto que a veces se olvida que estas sugerencias perfectamente opinables, y muchas veces discutibles, se realizan desde una posición dominante, en la que el promotor tiene a veces poco margen de maniobra aunque le asista la razón.

Tener en cuenta estas consideraciones ayudaría a devolver un prestigio, en parte perdido, a los CEI, que a la vista de muchos se han convertido en un puro trámite administrativo que puede demo-

rar más o menos el inicio de un ensayo clínico, pero que al final acaba aceptando la realización de la mayoría de los ensayos clínicos que evalúa.

4. CONCLUSIONES

Los CEI juegan un importante papel en la realización de ensayos clínicos pues abogan por la protección y el respeto de los participantes.

A lo largo de la historia y desde su creación se han hecho varios intentos para, preservando esta función, evitar que sus actividades entorpezcan o enlentezcan la realización de ensayos clínicos. Pero la realidad actual es que, a pesar de que se han conseguido algunas mejoras, sigue siendo necesaria una reforma que minimice la heterogeneidad de opiniones entre los diferentes CEI.

REFERENCIAS

1. CPMP/ICH Note for Guidance on Good Clinical Practice (CPMP/ICH-135/95).
2. WMA. Declaration of Helsinki. Ethical principles for medical research involving human subjects, 2008. Disponible en: <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/>. Consultado el 1 de julio de 2013.
3. Council of Europe. Guide for Research Ethics Committee members. Disponible en: <http://www.coe.int/t/dg3/healthbioethic>. Consultado el 1 de julio de 2013.
4. CIOMS. International ethical guidelines for biomedical research involving human subjects. Ginebra. 2002. Disponible en: http://www.cioms.ch/publications/layout_guide2002.pdf. Consultado el 1 de julio de 2013.
5. National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research. The Belmont report: ethical principles and guidelines for protection of human subjects of biomedical and behavioral research. 1979; Washington, DC: US Government Printing Office.
6. Real Decreto 944/1978, de 14 de abril, por el que se regulan los ensayos clínicos de productos farmacéuticos y preparados medicinales. BOE n.º 108, de 6 de mayo de 1978.
7. Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento. BOE n.º 306, de 22 de diciembre de 1990.
8. Real Decreto 561/1993, de 16 de abril, por el que se establecen los requisitos para la realización de ensayos clínicos con medicamentos. BOE n.º 114, de 13 de mayo de 1993.
9. Directive 2001/20/EC of the European Parliament and the Council of 4 Apr 2001 on the approximation of laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use. Official J Eur Community. 2001; L121: 34-44.
10. Boletín Oficial del Estado. Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos. BOE n.º 33, de 7 de febrero de 2004.
11. Propuesta de Reglamento del Parlamento Europeo y del Consejo sobre los ensayos clínicos de medicamentos de uso humano, y por el que se deroga la Directiva 2001/20/CE [COM(2012) 369 final - 2012/192 (COD)].
12. Proyecto de Real Decreto, de 17 de mayo de 2013, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el registro de estudios clínicos. Disponible en: <http://www.msssi.gob.es/normativa/docs/Rdensayosclnicosm.pdf>. Consultado el 20 de junio de 2013.
13. Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica. BOE n.º 159, de 4 de julio de 2007.
14. Decreto 39/1994, de 28 de abril, por el que se regulan las competencias de la Comunidad de Madrid en materia

- de ensayos clínicos con medicamentos. BOCM, de 16 de mayo de 1994.
15. DECRET 406/2006, de 24 d'octubre, pel qual es regulen els requisits i el procediment d'acreditació dels comitès d'ètica d'investigació clínica. DOGC n.º. 4748, de 26 de octubre de 2006.
 16. World Health Organization. Standards and operational guidance for ethics review of health-related research with human participants. 2011; Ginebra: WHO.
 17. Thompson DF. Understanding financial conflicts of interest. *N Engl J Med*. 1993; 329: 573-6.
 18. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Aclaraciones sobre la aplicación de la normativa de ensayos clínicos a partir del 1 de mayo de 2004. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/investigacion-Clinica/medicamentos/ensayosClinicos.htm>. Consultado el 1 de julio de 2013.
 19. Redondo-Capafons S, Salort-Llorca C, Pla-Poblador R, Quintana S. Ensayos clínicos: valoración del tipo de aclaraciones solicitadas y homogeneidad en la revisión por los comités éticos de investigación clínica. *Med Clin (Barc)*. 2009; 133: 23-5.
 20. Flynn KE, Hahn CL, Kramer JM, et al. Using Central IRBs for multicenter clinical trials in the United States. *PLoS ONE*. 2013; 8: e54999.