



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DEPARTAMENTO DE MEDICINA**

**ACTIVIDAD Y FUNCIONAMIENTO DE UN COMITÉ ÉTICO DE  
INVESTIGACIÓN CLÍNICA EN UN HOSPITAL UNIVERSITARIO DE  
TERCER NIVEL DE LA COMUNIDAD DE MADRID.**

**ANÁLISIS DE 1.219 ESTUDIOS.**

**LA NEUMOLOGÍA EN LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA.**

**TESIS DOCTORAL**

**EMMA FERNÁNDEZ DE UZQUIANO**

**2007**



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DEPARTAMENTO DE MEDICINA**

**ACTIVIDAD Y FUNCIONAMIENTO DE UN COMITÉ ÉTICO DE  
INVESTIGACIÓN CLÍNICA EN UN HOSPITAL UNIVERSITARIO  
DE TERCER NIVEL DE LA COMUNIDAD DE MADRID.**

**ANÁLISIS DE 1.219 ESTUDIOS.**

**LA NEUMOLOGÍA EN LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA.**

**TRABAJO PRESENTADO PARA LA OBTENCIÓN DEL GRADO DE  
DOCTOR EN MEDICINA**

**Autora: EMMA FERNÁNDEZ DE UZQUIANO**

**Dirección: RODOLFO ÁLVAREZ-SALA WALTHER**

**JESÚS FRÍAS INIESTA**

**2007**

**A mi familia**

## AGRADECIMIENTOS

Al Prof. D. Rodolfo Álvarez-Sala Walther, por su confianza en mí, por su pasión, su entusiasmo y el constante empuje que ha conseguido que alcance esta meta tan importante. Gracias por todo el tiempo, esfuerzo e interés dedicados.

Al Prof. D. Jesús Frías Iniesta, por su ayuda y por todo lo he aprendido sobre los ensayos clínicos escuchando sus lecciones magistrales en las reuniones del Comité Ético.

Al Dr. Antonio Gil Aguado, por todo lo que me ha enseñado, su cariño y amistad. Por ser un jefe exigente y generoso que crea vínculos y compromisos muy sólidos entre los que le rodean.

A la Dra. Paz Lavilla Uriol, por su amistad y apoyo en el trabajo diario. Por su dedicación incondicional al buen funcionamiento del Comité Ético de Investigación Clínica. Sin ella este trabajo no hubiera sido posible.

A D<sup>a</sup> Rosario Madero Jarabo, por imprescindible apoyo y por hacer las cosas siempre fáciles, agradables. Gracias por tu optimismo.

A D. Francisco Gayá Moreno, por su tiempo, su paciencia conmigo, sus conocimientos y nuestras conversaciones al olor del humo de su pipa.

Al Dr. José Ramón Bonilla, por su ayuda en el comienzo de mi vida profesional y por animarme siempre a seguir creciendo. Por ser un ejemplo de fuerza y de lucha por la vida.

A todos los miembros del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario La Paz, por su dedicación, su responsabilidad y enorme trabajo desinteresado en busca de asegurar el respeto a los derechos, la seguridad y el bienestar de los participantes en investigación de nuestro hospital.

A la Fundación para la Investigación Biomédica del Hospital Universitario La Paz por su apoyo y su eficaz gestión.

Al Hospital Universitario La Paz.

D. Rodolfo Álvarez-Sala Walther, Jefe de Servicio de Neumología del Hospital Universitario La Paz y Profesor Asociado de Neumología del Departamento de Medicina de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid y D. Jesús Frías Iniesta, Jefe de Servicio de Farmacología Clínica del Hospital Universitario La Paz y Catedrático del Departamento de Farmacología Clínica la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid, consideran que el trabajo presentado por D<sup>a</sup> Emma Fernández de Uzquiano y titulado "Actividad y funcionamiento de un Comité Ético de Investigación Clínica en un hospital universitario de tercer nivel en la Comunidad de Madrid. Análisis de 1.219 estudios. La Neumología en la investigación clínica", reúne las características para ser defendido como Tesis Doctoral en Medicina.

Madrid a, 2 de julio de 2007

Firmado:

Rodolfo Álvarez-Sala Walther

Jesús Frías Iniesta

## ÍNDICE

---

<b>I.</b>	<b>JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....</b>	<b>1</b>
<b>II.</b>	<b>REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA .....</b>	<b>9</b>
	1. La investigación clínica y los ensayos clínicos.....	10
	2. Aspectos éticos en investigación clínica .....	13
	3. Análisis del contenido del Real Decreto 223/2004 .....	20
	4. Los Comités Éticos de Investigación Clínica (CEICs).....	28
	5. Punto de vista práctico del funcionamiento de un Comité Ético de Investigación Clínica .....	31
	6. Los proyectos de investigación.....	38
	7. La investigación clínica en Neumología .....	41
<b>III.</b>	<b>MATERIAL Y MÉTODOS.....</b>	<b>46</b>
	1. Diseño .....	47
	2. Ámbito del estudio .....	48
	3. Criterios de inclusión/exclusión .....	50
	4. Ensayos clínicos, estudios observacionales y proyectos de investigación .	50
	5. La Secretaría Técnica del Comité Ético.....	53
	6. La Fundación para la investigación biomédica .....	56
	7. Base de datos del Comité Ético/Aplicación informática.....	57
	8. Búsquedas bibliográficas.....	58
	9. Variables analizadas en el estudio .....	60
	10. Análisis estadístico.....	76
	11. Aspectos éticos.....	77
	12. Potencial aplicabilidad de los resultados.....	78
<b>IV.</b>	<b>RESULTADOS .....</b>	<b>81</b>
	1. Características de los ensayos clínicos recibidos en el CEIC .....	83
	2. Cumplimiento y seguimiento.....	98
	3. Actividad investigadora en nuestro CEIC y los Planes Nacionales de Investigación Científica .....	123
	4. Evaluación y plazos. Repercusión del Real Decreto 223/2004 .....	127
	5. Los proyectos de investigación.....	140
	6. La investigación clínica en Neumología .....	146
<b>V.</b>	<b>DISCUSIÓN .....</b>	<b>158</b>
	1. Características de los ensayos clínicos recibidos en el CEIC .....	160
	2. Cumplimiento y seguimiento.....	165
	3. Actividad investigadora en nuestro CEIC y los Planes Nacionales de Investigación Científica .....	172
	4. Evaluación y Plazos. Repercusión del Real Decreto 223/2004 .....	174

---

5. Los proyectos de investigación.....	179
6. La investigación clínica en Neumología. ....	182
<b>VI. CONCLUSIONES.....</b>	<b>188</b>
<b>VII. CLAVE DE ABREVIATURAS .....</b>	<b>192</b>
<b>VIII. BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>196</b>

# **I. JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**



## I. JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Captar e invertir recursos para investigar es apostar por la innovación, el progreso y el bienestar de un país y su sociedad. El aumento de la actividad investigadora en biomedicina supone, además, un enriquecimiento para el mundo sanitario, para la comunidad científica, para el país y, en definitiva, para la población en su conjunto.

Dentro del campo de la ciencia, la investigación médica ha sido, tanto a nivel mundial como nacional, una de las áreas más representativas de la explosión científica que ha tenido lugar en el siglo pasado.

La investigación clínica nos ofrece un referente del perfil de los futuros tratamientos farmacológicos, siendo una etapa muy minuciosa que pretende asegurar la eficacia y la seguridad de los medicamentos que se utilizarán en la práctica médica diaria. Los ensayos clínicos controlados son la mejor herramienta para valorar la eficacia y la seguridad de los nuevos fármacos, siendo, de alguna manera, la culminación de la investigación farmacéutica en biomedicina. Además, constituyen una parte fundamental de la actividad investigadora de los hospitales universitarios y potenciar su realización es un objetivo prioritario de los Programas Nacionales de Investigación, Desarrollo e Innovación (I+D+i)<sup>1</sup>. Teóricamente, esta actividad investigadora debería cubrir en la mayor medida posible las prioridades establecidas en el Plan Nacional de Investigación Científica<sup>2</sup> (PNIC) y enfocarse hacia aquellas patologías con menor cobertura terapéutica y mayor repercusión social.

La investigación y desarrollo de nuevos medicamentos conlleva un alto riesgo económico, que en gran medida asume la industria farmacéutica. Algo menos del 20% de las nuevas entidades químicas sintetizadas que entran en fase de investigación clínica acabarán estando disponibles en el mercado. La comercialización de una nueva entidad química puede suponer hasta 15 años de

trabajo en investigación y desarrollo y un coste medio de más de 300 millones de dólares USA. De este coste el 30% corresponde al desarrollo clínico<sup>3</sup>.

La industria ha focalizado los recursos en un número más limitado de áreas terapéuticas, ha llevado a cabo un proceso más crítico de decisión sobre los fármacos que deben ser ensayados en el ser humano y los que deben interrumpir su desarrollo y ha buscado optimizar los planes del desarrollo clínico. No se debe perder de vista que cada ensayo clínico tiene como objetivo, dentro del desarrollo de un nuevo medicamento, responder a preguntas concretas que se han formulado previamente<sup>4</sup>.

La importancia de la investigación clínica en España es cada vez mayor y en la última década ha experimentado un auge sin precedentes. Sin embargo, existe muy poca información sobre las características de los estudios llevados a cabo, así como de cualquier actividad asociada a ellos. Este trabajo pretende ampliar dicha información. Hoy por hoy, las autoridades sanitarias nacionales y comunidades autónomas no cuentan con bases de datos expresamente diseñadas para el registro y posterior explotación de la información relacionada con los ensayos clínicos que se están efectuando en sus respectivos ámbitos. En nuestro país, la Agencia de Medicamentos y Productos Sanitarios cuenta únicamente con una base de datos de uso interno y, hasta el año 2008, no estará disponible la aplicación según lo requerido en el *Artículo 62.1* de la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. Cuando esta información es necesaria, habitualmente se solicita a los hospitales y, en concreto, a los comités éticos de investigación clínica.

En España estos comités son los organismos independientes que, según la definición del Real Decreto 223/2004, se encargan de ofrecer garantía pública sobre la idoneidad del protocolo de un ensayo clínico que se vaya a llevar a cabo en seres humanos<sup>5</sup>. Todos los ensayos clínicos con medicamentos han de ser evaluados previamente a su realización por un comité ético<sup>6,7,8</sup>. De igual forma, y tras la publicación en Vancouver de los requisitos para la publicación en revistas médicas del Comité Internacional de Directores de Revistas Médicas en 1997<sup>9</sup>,

toda la investigación experimental en seres humanos deberá seguir las normas éticas del comité ético encargado de supervisar los ensayos en humanos y de la Declaración de Helsinki<sup>6</sup>. En nuestro país, desde 1982, la obtención de la aprobación de un protocolo por parte de un comité independiente es imprescindible para poder efectuar dicha investigación en seres humanos<sup>10,11</sup>.

Cualquier circunstancia que pueda impactar en los tiempos de desarrollo de un nuevo fármaco es considerado a la hora de poner en marcha un ensayo clínico, por lo que el tiempo que conlleva el proceso de obtención de la aprobación del mismo es analizado cuidadosamente por los promotores. Al valorar qué países participarán en un ensayo clínico multicéntrico internacional, los laboratorios farmacéuticos tienen muy en consideración que países son más "rápidos" a la hora de poner en marcha el ensayo clínico. Incluso, en el momento actual, el análisis que lleva a cabo la industria farmacéutica no sólo es por países, sino que empieza a globalizarse y es por continentes de tal forma que un determinado programa de desarrollo se analiza antes de llevarse a cabo y se decide qué "regiones" (Europa, Asia, USA, ...) van a participar en ese desarrollo. Todo lo que se estudia en este trabajo, lo analiza habitualmente la industria farmacéutica desde sus datos. En este sentido, existe un proyecto impulsado por Farmaindustria "Proyecto BEST" cuyo objetivo principal es mejorar la competitividad española en investigación clínica. Nuestro trabajo aporta, por tanto, otra perspectiva de estudio y variables que no hemos encontrado analizadas en publicación alguna.

En los últimos años, se ha analizado en detalle el periodo que transcurre desde la elaboración de un protocolo multicéntrico hasta la puesta en marcha del ensayo clínico en los hospitales de los diferentes países participantes. Podemos encontrar diversos trabajos publicados que indagan sobre este proceso en los que se muestra la disparidad de criterios y procedimientos de trabajo de los distintos comités éticos de un mismo país a la hora de evaluar un mismo protocolo<sup>12,13,14</sup>.

Desde la entrada en vigor del Real Decreto 223/2004, que traspone la Directiva Europea 2001/20/CE de ensayos clínicos<sup>15</sup>, se pretende armonizar, en

el seno de la Unión Europea, los criterios generales de ensayos clínicos y los procedimientos necesarios para su aprobación por los comités éticos y autorización por las autoridades competentes, facilitando así la investigación clínica en Europa. El establecimiento del dictamen único por estado miembro para los ensayos clínicos multicéntricos con medicamentos obligó a España a adoptar un nuevo mecanismo de funcionamiento que permitiera la convivencia de los escenarios autonómicos con la existencia de comités éticos locales y regionales.

Esta complejidad de la realidad española y el escaso apoyo inicial de la figura del Centro Coordinador de Comités (CC-CEICs) que debería haber facilitado la emisión de los dictámenes a través, tanto del establecimiento de sistemas informáticos que permitieran la comunicación rápida entre comités como de la creación de puntos de contacto donde poder establecer criterios homogéneos y foros de debate relativos a la evaluación de los protocolos, apunta a que nuestro país pueda tener, actualmente, una de las situaciones menos ventajosas en Europa, si nos referimos a tiempo hasta el inicio de un ensayo clínico multicéntrico. Esta circunstancia, si nos atenemos al hecho antes comentado de la participación de países en ensayos multicéntricos internacionales, ha sido objeto de reflexión y estudio en este trabajo.

El Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario La Paz tiene una historia de más de 20 años, ha celebrado más de 200 reuniones y ha evaluado más de 2.000 ensayos. Su ámbito de actuación es el área sanitaria 5 de la Comunidad Autónoma de Madrid.

La media anual de ensayos clínicos evaluados en nuestro hospital, en el periodo 2001-2005, ha sido de 180. Esto significa que cada año se inician, en nuestro ámbito de actuación un 30% de los ensayos clínicos autorizados por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios para todo el país, cuya media anual en el mismo espacio es de 590 ensayos.

El porcentaje de ensayos llevados a cabo en la Comunidad de Madrid, en el periodo 2001-2005 es del 22% del total en España. El Hospital Universitario La

Paz se sitúa un 52% por encima de la media de los hospitales de madrileños en investigación clínica con fármacos. Estos datos nos llevan a considerar nuestro hospital como un referente para el desarrollo de este trabajo de investigación.

El periodo de cinco años escogido para este trabajo (2001-2005) es un espacio en el que la aplicación informática de nuestro comité ético, puesta en marcha en 1999, ha funcionado a pleno rendimiento y los datos registrados son completos y uniformes. Asimismo, este intervalo de tiempo abarca el momento de cambio legal en el procedimiento de evaluación de los ensayos clínicos multicéntricos que consideramos relevante analizar desde un comité ético que ha estado involucrado activamente desde incluso antes de la entrada en vigor del Real Decreto 223/2004<sup>5</sup> y que, además, cuenta con una importante experiencia actuando como comité ético de referencia.

En este trabajo vamos a explorar en profundidad, el trabajo administrativo y técnico de un comité ético de investigación clínica de un gran hospital público. De forma que nos permitirá conocer las características intrínsecas de la investigación clínica llevada a cabo durante un amplio periodo de tiempo y saber cuál es su alcance. En este sentido, nos interesa evaluar en profundidad la investigación clínica en el área de Neumología dada la relevancia que puede tener esta información para conocer la evolución de la especialidad y comparar su actividad con el resto de especialidades médicas.

La productividad y la repercusión de la investigación europea en el área del sistema respiratorio han experimentado un incremento importante en los últimos años<sup>16</sup>. La bibliometría proporciona instrumentos de gran utilidad en la valoración de la actividad científica de un autor, de un grupo de investigación o de una comunidad científica. El aumento en la publicación de artículos en revistas biomédicas del área de respiratorio tiene como consecuencia el crecimiento del factor de impacto de las mismas. Aquí detallamos tres claros ejemplos recogidos del Journal Citation Reports:

AM J RESP CRIT CARE:	- 2001: 5,956	- 2005: 8,689
CHEST:	- 2001: 2,480	- 2005: 4,008
THORAX:	- 2001: 4,090	- 2005: 6,150
ARCH BRONCONEUMOL	- 2001: no disponible	- 2005: 1,401

En los últimos años, la investigación en Neumología en España ha adquirido un importante nivel. Los avances en esta área han tenido un gran impacto en la salud en el pasado y, si recibe el respaldo adecuado y se realiza con capacitación y rigor científico, es de esperar que los pacientes y el conjunto de la sociedad se sigan beneficiando en el futuro.

**OBJETIVOS:**

El objetivo principal de esta tesis es evaluar la actividad y funcionamiento de un comité ético de investigación clínica de un hospital universitario de tercer nivel durante un periodo de cinco años (2001-2005) y así, conocer las características de la investigación clínica en su ámbito de actuación.

**Se analizan fundamentalmente:**

1. Las principales características de los ensayos clínicos recibidos en el CEIC del Hospital Universitario La Paz.
2. El cumplimiento y seguimiento de los protocolos llevados a cabo en el ámbito de actuación de nuestro CEIC.
3. La coherencia entre la actividad investigadora en nuestro ámbito y las prioridades establecidas en los Planes Nacionales de Investigación Científica 2000-2003<sup>1</sup> y 2004-2007<sup>2</sup>.
4. Las peculiaridades de la evaluación y plazos hasta la obtención del dictamen final. La repercusión de la entrada en vigor de la nueva normativa de ensayos clínicos en mayo de 2004.
5. Los proyectos de investigación recibidos en el CEIC del Hospital Universitario La Paz.
6. La investigación clínica en Neumología.
  - a) Como especialidad.
  - b) Como grupo de patología.
  - c) Dentro de la investigación clínica del Hospital Universitario La Paz.

## **II. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA**



## **II. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA**

### **1. La investigación clínica y los ensayos clínicos**

Dentro del campo de la ciencia, la investigación médica ha sido, tanto a nivel mundial como nacional, una de las áreas más representativas de la explosión científica que tuvo lugar en el siglo pasado.

La investigación en biomedicina o ciencias de la salud constituye un elemento decisivo para comprender la enfermedad y conservar la salud a un coste. La investigación en biomedicina presupone un todo continuo, una cadena interactiva, que va desde la investigación básica o fundamental hasta la aplicación en la práctica médica diaria del conocimiento adquirido, pasando por las fases sucesivas de investigación aplicada, investigación clínica, nuevos desarrollos, evaluación (beneficios y costes), difusión y generalización.

Dentro del desarrollo de un nuevo fármaco, la investigación clínica es una etapa muy minuciosa que pretende asegurar la calidad de los medicamentos que podrían, en un futuro, ser comercializados y utilizados en la práctica médica diaria.

Tanto la industria farmacéutica promotora y como las autoridades reguladoras son concededoras del plan global de desarrollo clínico de un determinado fármaco en el cual un ensayo clínico en concreto constituye sólo un paso en un proceso con un objetivo final: la autorización de comercialización del fármaco y su ulterior correcta utilización terapéutica, que se alcanza tras recorrer con éxito diferentes etapas de investigación, cada una de las cuales sirve para contestar las diversas preguntas planteadas con anterioridad<sup>17</sup>.

Los ensayos clínicos son el instrumento fundamental para valorar la eficacia y la seguridad de los nuevos medicamentos correspondiendo, en general, a la fase culminante de la investigación farmacéutica en biomedicina. Sus resultados servirán para perfeccionar la práctica clínica en muchas áreas

médicas y poseen un enorme potencial para su mejora y, como consecuencia, optimizar la vida de las personas<sup>18</sup>.

El objetivo de un ensayo clínico es el de responder a preguntas concretas y que han de formularse siempre con carácter previo.

La investigación clínica tiene cada vez mayor importancia y en nuestro país esta actividad ha ido en aumento llegando a autorizarse 636 ensayos por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) en el año 2005.

Aunque cada parte implicada en la puesta en marcha de los ensayos clínicos (promotores, investigadores, CEICs, agencias reguladoras y direcciones/gerencias de hospitales) puede tener intereses diferentes, todos están obligados a entenderse para conseguir el objetivo común que no deja de ser disponer de medicamentos cada vez más seguros y eficaces a disposición de los pacientes y, en definitiva, de toda la sociedad.

En la actualidad, la investigación y desarrollo de los medicamentos se lleva a cabo mayoritariamente por la industria farmacéutica, lo que genera lagunas en la investigación terapéutica, mientras aparecen nuevos fármacos para enfermedades prevalentes en el primer mundo, a un mayor precio y a cambio de mejoras irrelevantes en la eficacia terapéutica. Este hecho debería ser objeto de debate político, pero no es responsabilidad de los CEIC modificar esta realidad<sup>19</sup>.

En muchos de los hospitales españoles todavía se echa de menos la existencia de una estructura específica adecuada de promoción, organización científico-administrativa y gestión de la investigación. Las Fundaciones para la Investigación Biomédica u otras fórmulas alternativas, constituyen una herramienta adecuada que permite agilizar la gestión y capacitación de recursos, constituyendo el núcleo alrededor del cual se pueden aglutinar las áreas de investigación de cada servicio con las estructuras universitarias.

---

En todo proceso de investigación y desarrollo es imprescindible potenciar la promoción y financiación de la investigación, así como la formación y capacitación del personal investigador. Resulta necesario en nuestro país el establecimiento de “planes de formación para la investigación” como elementos esenciales de la investigación clínica y la práctica clínica con el objetivo de conseguir la capacitación de los licenciados y especialistas en metodología de la investigación, epidemiología clínica y bioética.

## 2. Aspectos éticos en investigación clínica

En investigación clínica no se puede olvidar que los aspectos éticos han sido el punto de partida para el desarrollo de las normas legales. Éstas tienen como finalidad la protección de los sujetos de la investigación velando por su integridad física y garantizando el respeto por los derechos humanos<sup>20</sup>

Debemos tener siempre presente que la participación de los sujetos en un ensayo clínico genera una situación en la que fácilmente se pueden vulnerar sus derechos básicos. Por esta razón, los ensayos clínicos con medicamentos deben ser conducidos de acuerdo a las normas éticas y legales que rigen la investigación con seres humanos<sup>21</sup>.

El acuerdo tácito de los editores de revistas biomédicas de la Convención de Vancouver de no publicar los originales derivados de proyectos de investigación que no hayan sido aprobados por un CEIC ha incrementado la necesidad de conocer los requerimientos en este sentido<sup>9</sup>.

Haciendo un breve recorrido histórico, advertimos que los códigos, declaraciones y regulaciones éticas sobre investigación clínica son posteriores a la Segunda Guerra Mundial y, en su inicio, una de las consecuencias de lo ocurrido en los campos de concentración nazis donde prisioneros fueron sometidos a crueles experimentos en contra de su voluntad o la consecuencia a hechos determinados y para evitar futuros escándalos.

El *código de Núremberg* (1947)<sup>22</sup> que surge como consecuencia de la decisión judicial que condenó las atrocidades acometidas por los nazis, se centra en la necesidad de obtener el consentimiento del sujeto y en el balance favorable de la relación beneficio/riesgo. Sin embargo, no trata de la justa selección de los sujetos ni de la evaluación independiente de los ensayos. Posteriormente, la Asociación Médica Mundial desarrolla la *Declaración de Helsinki* (1964), con sus posteriores revisiones (Tokio 1975, Venecia 1993, Hong Kong 1989, Sudáfrica 1996, Edimburgo 2000 y notas de clarificación al párrafo

29 en 2002 y al párrafo 30 en 2004)<sup>6</sup>, que viene a cubrir las deficiencias del código de Nüremberg, introduciendo, por primera vez, los principios éticos que debe seguir el médico para llevar a cabo una investigación con seres humanos y trata de distinguir entre la investigación médica asociada a la asistencia y la investigación biomédica no terapéutica con seres humanos. En la práctica, esta distinción resulta muchas veces difícil de establecer, de la misma forma que es difícil delimitar la función médica asistencial de la investigación. El *informe Belmont* (1979)<sup>23</sup> establece, por el contrario, una línea continua entre ambas actividades (asistencia-investigación) y establece unos principios básicos aplicables a todas las situaciones, centrándose en el consentimiento informado, en el balance favorable de la relación beneficio/riesgo y en la necesidad de protección de las poblaciones vulnerables para que no sean objeto de investigaciones de riesgo. Las *directrices éticas sobre investigación biomédica con seres humanos* del CIOMS (Council for International Organizations of Medical Sciences) propuestas en 1982, revisadas en 1993 y 1999 y publicadas finalmente en 2002, recogen, además, una sección sobre la compensación para los sujetos en caso de sufrir daños derivados de la investigación<sup>7</sup>. En la **tabla I** se recoge una selección de normas éticas fundamentales para la investigación biomédica en seres humanos.

**Tabla I.- Selección de normas éticas fundamentales para la investigación biomédica en seres humanos**

	<b>Año y revisiones</b>	<b>Fuente</b>
<b>Código de Núremberg</b>	1947	Tribunal Militar de Núremberg decisión en los Estados Unidos
<b>Declaración de Helsinki</b>	1964, 1975, 1983, 1989, 1996, 2000, 2002, 2004	Asociación Médica Mundial
<b>Informe Belmont</b>	1979	Comisión nacional para la protección de los seres humanos en investigación biomédica y conductual
<b>Guías éticas internacionales sobre investigación biomédica con seres humanos</b>	Propuestas 1982 Revisadas 1993 Aprobadas 2002	Consejo para las organizaciones internacionales de ciencias médicas en colaboración con la Organización Mundial de la Salud
<b>Las guías consolidadas de normas de buena práctica clínica</b>	1996	Conferencia internacional para la armonización de los requisitos técnicos para el registro de medicamentos para uso humano
<b>Convenio para la protección de los derechos humanos con respecto a las aplicaciones de la Biología y la Medicina "Convenio de Oviedo"</b>	1997	Consejo de Europa

El informe Belmont<sup>23</sup>, fue el primero en proporcionar una estructura analítica que pudiera servir de guía para resolver problemas éticos planteados por la investigación con seres humanos y estableció los principios básicos de la bioética. Su aplicación sigue siendo válida hoy día<sup>24</sup>.

El primer principio ético básico es el de *autonomía* que incorpora dos convicciones: la primera, que los individuos deberían ser tratados como sujetos autónomos, y la segunda, que las personas cuya autonomía está disminuida deben ser objeto de protección (casos de ignorancia, incapacidad psíquica, inmadurez, etc.). La consecuencia práctica de este primer principio es la obligatoriedad de obtener el consentimiento informado antes de iniciar cualquier investigación. La cuestión clave consiste en transmitir al sujeto, de

forma fidedigna y no engañosa, cuáles van a ser los beneficios que va a obtener por su participación en un determinado ensayo y cuáles los riesgos que puede sufrir.

El segundo y el tercer principios básicos son los de *beneficencia* y su consecuencia, el de *no-maleficencia*, que deben ser entendidos, por parte del investigador, como una obligación casi absoluta y sólo limitada por la necesidad de respetar simultáneamente el principio de autonomía. El respeto a este principio en el ámbito de la investigación clínica supone que un ensayo clínico sólo es justificable cuando se reducen al mínimo los posibles riesgos y se potencian al máximo los posibles beneficios para los participantes<sup>25</sup>.

El cuarto gran principio es el de *justicia*. La proyección práctica de este principio es la respuesta a la pregunta: ¿Quién debe recibir los beneficios de la investigación y quién sufrir sus cargas? Debería existir una proporción entre los sujetos que participan en un ensayo y el colectivo que recibirá los posibles beneficios. El posible beneficio para la sociedad de una investigación frente a los riesgos que debe afrontar un sujeto determinado es un juicio difícil de establecer y requiere un análisis minucioso por todas las partes implicadas: promotor, investigador, CEIC y sujeto participante en el ensayo. Por parte de este último, su participación en el ensayo supone un acto de altruismo para con la sociedad, en beneficio de otros, que debe valorarse convenientemente<sup>25</sup>.

Para poder establecer la relación que existe entre dichos principios y buscar en cada caso una situación de equilibrio, Gracia<sup>26</sup> estableció dos niveles que se explican a continuación:

El *primer nivel* contiene los principios de justicia y de no-maleficencia cuyo incumplimiento debería llevar a la denegación de toda investigación. No deberían permitirse los ensayos en los que el sujeto vaya a sufrir daño gratuito, bien sea por haber sido seleccionado por su situación de vulnerabilidad o por participar en un estudio mal diseñado y del cual no va a obtenerse beneficio alguno para él o para la sociedad.

En el *segundo nivel* se situarían los principios de beneficencia y autonomía a los cuales no podemos dar un valor absoluto ya que, por ejemplo, si un paciente quiere participar en un determinado ensayo, pero el investigador está convencido de que esa opción sería perjudicial para él, la consideración absoluta del principio de autonomía no sería posible sin vulnerar el de beneficencia. Por el contrario, si un investigador está plenamente seguro de que la mejor opción para un paciente es su participación en un ensayo concreto pero el paciente no desea participar en él, nos encontramos en una situación en la que la consideración absoluta del principio de beneficencia, no es posible sin vulnerar el principio de autonomía.

Las normas de buena práctica clínica (NBPC) también surgieron de la necesidad de garantizar la calidad de la investigación y la protección de los derechos de los sujetos en investigación clínica con la finalidad de controlar el registro para la comercialización de nuevos medicamentos. Fueron establecidas por la Administración de Estados Unidos, concretamente la "*Food and Drug Administration*" (FDA) en 1977<sup>27</sup> e implementadas, posteriormente, en Europa, donde son de obligado cumplimiento desde 1991<sup>28,29</sup>.

En España la Constitución es la norma de rango superior y las leyes deben respetarla. Los valores recogidos en ella constituyen el entramado jurídico positivo de los derechos fundamentales desde los cuales se deben valorar y organizar los ensayos clínicos. En caso de discordancia o contradicción entre los valores y derechos constitucionales y otros de cualquier tipo, deben prevalecer los primeros<sup>21</sup>.

La *Ley 25/1990*, de 20 de diciembre, del Medicamento<sup>30</sup> marca el inicio de una nueva época en la cual la investigación clínica deberá efectuarse en España de acuerdo con los conceptos éticos y técnicos más modernos. Esta ley ha sido suplantada por la *Ley 29/2006*, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios.<sup>31</sup>

Posteriormente, el *Real Decreto 561/1993*, de 16 de abril, establece las funciones y responsabilidades concretas de los agentes implicados en la



realización de ensayos clínicos, así como los requisitos para su autorización. En este reglamento se hace referencia a la necesidad de seguir las NBPC y recoge los aspectos éticos mínimos de obligado cumplimiento para la práctica de ensayos clínicos con medicamentos (*artículos 10 y 12. respeto a postulados éticos*)<sup>32</sup>.

El nuevo Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, (RCL 2004, 325)<sup>5</sup>, incorpora la Directiva 2001/20/CE del parlamento Europeo y del Consejo, de 4 de abril de 2001 (LCEur 2001, 1529)<sup>15</sup>, que ha venido a armonizar las legislaciones de los estados miembros de la Unión Europea sobre ensayos clínicos con medicamentos en seres humanos. En este Real Decreto se tienen en cuenta los fundamentos de la Declaración de Helsinki, el Convenio de Oviedo<sup>33</sup> sobre los derechos humanos y la biomedicina, así como las normas para la adecuada protección de los datos personales que establece la Ley Orgánica de Protección de Datos de carácter personal 15/1999, de 13 de diciembre. En nuestro país<sup>34</sup>. Incorpora además la obligación de aplicar las NBPC a la planificación, realización, registro y comunicación de todos los ensayos clínicos que se practiquen en España, como conjunto de exigencias éticas y científicas de calidad reconocidas a escala internacional y como garantía de la salvaguarda de los derechos, la seguridad y el bienestar de los sujetos participantes en investigación, así como sobre la fiabilidad de sus resultados<sup>35</sup>.

Queremos destacar los principios generales que este nuevo Real Decreto establece para los ensayos clínicos en España<sup>36</sup>:

1. No se podrá iniciar ensayo clínico alguno sin contar con el dictamen favorable del CEIC correspondiente y la autorización de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).
2. A todos los ensayos clínicos que se hagan en España les serán aplicadas las NBPC de la Unión Europea.
3. Ningún sujeto podrá ser incluido en un ensayo clínico si previamente no ha expresado su consentimiento, tras haber sido informado de los posibles riesgos. Se dedica especial atención a aquellas poblaciones vulnerables como los menores y adultos incapacitados.

4. Todos los ensayos clínicos con medicamentos, salvo los que se practiquen con medicamentos en las indicaciones autorizadas, deberán contar con un seguro que cubra los daños y perjuicios, que como consecuencia del ensayo clínico pudieran resultar para los sujetos participantes en el mismo.
5. La información de seguridad del medicamento en investigación ha de ser comunicada por el promotor a las autoridades competentes y a los CEIC encargados del seguimiento del ensayo.

Un guión que puede ser útil como punto de partida para evaluar los aspectos éticos de un ensayo clínico es considerar uno a uno los siete requisitos éticos (**tabla II**) propuestos por Emanuel et al<sup>37</sup>. Estos requisitos pretenden ser universales y es necesario que se cumplan en su totalidad aunque deben aplicarse al caso concreto del protocolo propuesto, considerando las particularidades de los sujetos participantes, del equipo investigador y del centro, todo ello con el marco de referencia de la legislación vigente en España.

**Tabla II.- Los siete requisitos éticos por Emanuel et al.<sup>37</sup>**

- |  |
|--|
| <ol style="list-style-type: none"><li>1. Valor intrínseco de la investigación</li><li>2. Validez científica del estudio</li><li>3. Selección justa del participante</li><li>4. Relación beneficio/riesgo favorable</li><li>5. Proceso de revisión independiente del estudio</li><li>6. Consentimiento informado</li><li>7. Respeto a los derechos del sujeto</li></ol> |
|--|

### 3. Análisis del contenido del Real Decreto 223/2004

En el periodo de estudio de este trabajo (2001-2005), hemos asistido a una importante innovación en la normativa que regula la realización de los ensayos clínicos para la integración de la investigación con medicamentos en la Comunidad Europea<sup>15</sup>. Esta normativa está recogida en el Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero<sup>5</sup>.

Inicialmente, como ante cualquier normativa recién estrenada, el sentimiento de los CEIC fue de cierto temor a la vez que de seducción por el cambio. La optimización en la evaluación, con acortamiento de los tiempos de respuesta, la ampliación de la visión ética, con especial protección de las poblaciones vulnerables y la dimensión que está alcanzando la investigación de la era post-genómica, nos estimuló, a pesar de las incertidumbres derivadas del mismo y de las carencias de medios y de personal en las secretarías técnicas de los comités éticos de investigación clínica.

En un análisis del contenido del nuevo Real Decreto 223/2004 vemos que está constituido por un preámbulo, seguido de XII capítulos con 48 *artículos*:

*Preámbulo*

*Capítulo I:* Disposiciones generales (*artículos 1 y 2*)

*Capítulo II:* Protección a los sujetos del ensayo (*artículos 3-8*)

*Capítulo III:* De los Comités Éticos de Investigación Clínica (*artículos 9-14*)

*Capítulo IV:* De la intervención sobre los ensayos clínicos con medicamentos (*artículos 15-27*)

*Capítulo V:* Del uso compasivo (*artículos 28-29*)

*Capítulo VI:* Aspectos económicos (*artículo 30*)

*Capítulo VII:* Medicamentos en investigación (*artículos 31-33*)

*Capítulo VIII:* Normas de buena práctica clínica (*artículos 34-39*)

*Capítulo IX:* Verificación del cumplimiento de las normas de buena práctica clínica (*artículo 40*)

*Capítulo X:* Comunicaciones (*artículo 41*)

*Capítulo XI:* De la vigilancia de la seguridad de los medicamentos en investigación (*artículos 42-47*)

*Capítulo XII:* Infracciones (*artículo 48*)

En su *preámbulo* se incluye la actualización legislativa fundamental, que recoge la Ley Básica Reguladora de la Autonomía del Paciente y de Derechos y Obligaciones en Materia de Información y Documentación Clínica<sup>38</sup>, el Convenio de Oviedo sobre los Derechos Humanos y la Biomedicina<sup>33</sup> y la Ley de Protección de Datos de Carácter Personal<sup>34</sup>.

En las "*Disposiciones Generales*" se definen muchos conceptos, algunos de ellos nuevos, como el de CEIC de referencia (CEIC-Ref). Se contempla el placebo, herramienta muy útil en la definición del medicamento en investigación. También se incluye la Organización de Investigación por Contrato (CRO), realidad actual que ha adquirido una gran expansión. Se crea la figura del investigador coordinador, responsable de la coordinación de los investigadores de todos los centros españoles en los estudios multicéntricos. En este sentido parecería razonable que el CEIC-Ref fuese el del centro donde el investigador coordinador desarrolla su labor, para poder clarificar con mayor agilidad aspectos del estudio que requieran de alguna precisión. Se definen además: acontecimiento adverso, reacción adversa grave y reacción adversa inesperada, por todos bien conocidos pero no plasmados previamente.

Merece una especial atención el capítulo II, dedicado a la "Protección de los sujetos participantes". En primer lugar se exige un control del seguimiento del estudio con supervisión permanente del balance beneficios/riesgos. El seguimiento de los ensayos es una de las tareas más arduas y que entraña mayor dificultad para un CEIC, por la dedicación que exige, especialmente en los grandes centros hospitalarios con importante actividad investigadora. Se incluye la salvaguarda de la integridad física y mental del sujeto y el derecho a la

intimidación y a la protección de sus datos. Se prohíben expresamente las investigaciones obsoletas y repetitivas. *El punto 5* exige expresamente que el diseño del ensayo debe reducir al mínimo posible el dolor, la incomodidad, el miedo y cualquier otro riesgo previsible que amplía, desde nuestro punto de vista, la protección de los participantes. También se recoge en los ensayos sin beneficio potencial directo para el sujeto en investigación una compensación derivada y acordada por las molestias sufridas. En menores e incapaces, sólo se contempla la posibilidad de reintegro de gastos extraordinarios y de las pérdidas de productividad derivadas de su participación, como única compensación económica que podría percibir el participante por parte del promotor, para evitar una posible explotación de estos sujetos. En los ensayos con posible beneficio directo para el sujeto en investigación, él o sus representantes legales, podrán percibir únicamente el reintegro de los gastos extraordinarios mencionados. En el *artículo 4* se delimitan y definen con una mayor sensibilidad las normas aplicables en menores:

- a) Que los ensayos clínicos sean de interés específico para la población que se estudia y solo cuando dicha investigación sea esencial para validar datos procedentes de ensayos efectuados en personas capaces de otorgar su consentimiento informado u obtenidos por otros medios de investigación. Además, la investigación deberá guardar relación directa con alguna enfermedad que padezca el menor o bien ser de naturaleza tal que sólo pueda ser efectuada en menores.
- b) Que el bienestar del sujeto prevalezca siempre sobre los intereses de la ciencia y de la sociedad, y existan datos que permitan prever que los beneficios esperados superan los riesgos o que el riesgo que conlleva el ensayo es mínimo.
- c) Que la obtención del consentimiento informado se ajuste a lo especificado en el artículo 7.3.
- d) Que el protocolo sea aprobado por un CEIC que cuente con expertos en pediatría o que haya recabado asesoramiento sobre las cuestiones clínicas, éticas y psicosociales en el ámbito de la pediatría.
- e) Que se sigan las directrices científicas correspondientes de la Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos.

Esta sensibilidad se aprecia, igualmente, en el artículo 5, dedicado a los adultos incapacitados y en el artículo 6, a los ensayos sin beneficio directo para la salud de los sujetos. La opinión unánime de nuestro CEIC es que la contemplación de los grupos vulnerables por el nuevo Real Decreto refuerza la protección de los sujetos participantes. Asimismo, un matiz nuevo se delimita respecto a la obligación previa de comunicación al Ministerio Fiscal de la inclusión de menores o incapaces en un ensayo clínico: ya no es necesario aportar el consentimiento del padre/tutor en el caso del menor, o del representante, para salvaguardar la confidencialidad exigida por la Ley Orgánica de Protección de Datos 15/1999. Simplemente será necesaria la notificación al Ministerio Fiscal de la realización del ensayo en el Centro.

Respecto al seguro en el *artículo 8* existen tres novedades relevantes:

*Punto 1. Sólo podrá hacerse un ensayo clínico con medicamentos en investigación si, previamente, se ha concertado un seguro u otra garantía financiera que cubra los daños y perjuicios que como consecuencia del ensayo puedan suceder a la persona en que hubiera de llevarse a cabo, salvo que el ensayo se refiera únicamente a medicamentos autorizados en España, su utilización en el ensayo se ajuste a las condiciones de uso autorizadas y el CEIC considere que las intervenciones a las que serán sometidos los sujetos por su participación en el ensayo suponen un riesgo equivalente o inferior al que correspondería a su atención en la práctica clínica habitual.*

*Punto 6. El importe mínimo que en concepto de responsabilidad estará garantizado será de 250.000 euros por sujeto sometido a ensayo clínico, como indemnización a tanto alzado. En caso de que la indemnización se fije como renta anual constante o creciente, el límite de la cobertura del seguro o de la garantía financiera será de al menos 25.000 euros anuales por cada sujeto sometido al ensayo, pudiéndose establecer como capital asegurado máximo o como importe máximo de la garantía financiera un sublímite por ensayo y año de 2.500.000 euros. Se autoriza al Ministerio de Sanidad y Consumo para revisar los límites anteriormente establecidos.*

*Punto 7. Cuando el promotor e investigador principal sean la misma persona y el ensayo clínico se lleve a cabo en un centro sanitario dependiente de una administración pública, ésta podrá adoptar las medidas que considere oportunas para facilitar la garantía de los riesgos específicos derivados del ensayo en los términos señalados en los apartados anteriores, con el objeto de fomentar la investigación.*

La primera de ellas es la obligatoriedad del mismo para cualquier estudio. Esta imposición, de una parte plausible por su contribución a la máxima protección del participante, se erige en una medida limitante para los estudios promovidos por los investigadores. Sin embargo, en nuestro parecer, *el punto 7* contribuye a obviar dicha limitación, delegando dicha responsabilidad en los gerentes de los centros sanitarios dependientes de una administración pública que deben ofrecer medidas de garantía de los riesgos específicos. Las gerencias de los hospitales deben saber valorar los cambios y planear una respuesta adecuada e innovadora al reto planteado. En segundo lugar la ampliación de la cobertura mínima a 250.000 euros por sujeto, como indemnización a tanto alzado es una actualización necesaria en paralelo a la subida del coste de la vida.

Los *capítulos III y IV* afectan de pleno a los CEIC que deben asumir en profundidad unos sustanciales cambios en su organización, atribución de nuevas funciones, estructura y renovación. El protagonismo del centro coordinador de CEIC definido como "*la unidad técnica operativa que tiene como objetivo facilitar que los CEIC acreditados por las comunidades autónomas puedan compartir estándares de calidad y criterios de evaluación adecuados y homogéneos y favorecer la agilidad en el proceso de obtención del dictamen único*" es una herramienta clave en el desarrollo eficiente de la normativa. Las funciones atribuidas son: *a) Facilitar el dictamen único en los ensayos multicéntricos. b) Coordinar con las comunidades autónomas el desarrollo de un sistema informático de comunicación entre CEIC. c) Gestionar la base de datos de ensayos clínicos de la red nacional de CEIC. d) Promover criterios de evaluación comunes en los CEIC. e) Promover la formación de los miembros de los CEIC. f) Promover foros de debate entre CEIC. g) Actuar como punto de*

*contacto para proporcionar información sobre el funcionamiento de la red nacional de CEIC. h) Proporcionar asesoramiento a los CEIC en cuestiones de procedimiento. i) Elaborar la memoria anual de actividades.*

En el *artículo 13* se recogen los requisitos mínimos de medios e infraestructura de los CEIC de los que, hasta ahora, carecen la mayoría de los centros. *"Las autoridades sanitarias de las comunidades autónomas correspondientes asegurarán que cada CEIC acreditado cuente, al menos, con los siguientes medios: a) Instalaciones específicas que permitan la práctica de su trabajo, en condiciones que garanticen la confidencialidad. Deberán disponer de un espacio apropiado para la secretaría del comité, para las reuniones y para el manejo y archivo de documentos confidenciales. b) Equipamiento informático con capacidad suficiente para manejar toda la información generada por el comité y disponibilidad de un sistema rápido de transmisión de información. c) Personal administrativo y técnico que permita al comité poder ejercer de manera apropiada sus funciones".*

Las comunidades autónomas deben asumir su protagonismo y ser garantes de la infraestructura necesaria para que los CEIC puedan cumplir sus funciones.

En el *capítulo IV, artículo 15*, radica una novedad que contribuye, sin duda, a la ansiada agilización del proceso de evaluación y aprobación *"...El dictamen y la autorización citados en el párrafo anterior podrán solicitarse de forma simultánea o no, según las preferencias del promotor"*. La AEMPS deberá admitir el proceso en paralelo para optimizar tiempos. Del éxito o fracaso de esta medida, depende en gran medida el acceso de nuestro país a una mayor actividad investigadora y a investigación en fases más tempranas, lo que redundará en un mayor prestigio para nuestros centros e investigadores.

En el *artículo 16 de Iniciación del procedimiento* se exige nueva documentación que se debe aportar con la solicitud. Una de ellas, el documento sobre la idoneidad de las instalaciones que, en nuestra opinión, debido a las imprecisiones normativas y la carencia de instrucciones específicas por la AEMPS



y el centro coordinador de CEIC, parece lógico que deba ser presentado con la firma del promotor, tras la visita al centro. Esta matización se sustenta en las directrices de la *International Conference on Harmonisation (ICH)* sobre Buena Práctica Clínica<sup>8</sup> que cumplen la mayoría de las compañías farmacéuticas y también creemos que puede hacerse extensiva a las sociedades científicas o grupos de investigación cuando actúan como promotores. El documento de procedimientos y material utilizado para el reclutamiento de los sujetos debe, según nuestro criterio, ser aportado por el investigador, que le obligará a implicarse más en el proceso de selección de los posibles candidatos a participar en el ensayo.

En el *artículo 19*, sobre dictamen único en ensayos clínicos multicéntricos se exige:

*1. En los ensayos clínicos en los que participen dos o más centros ubicados en España se emitirá un único dictamen con independencia del número de CEIC implicados. El dictamen único se adoptará de conformidad con el procedimiento previsto en los apartados siguientes.*

*2. El promotor presentará la solicitud de evaluación del ensayo ante el CEIC que actuará como CEIC-Ref y que se responsabilizará de la emisión del dictamen único y al resto de los CEIC implicados.*

*3. El CEIC-Ref, en el plazo máximo de 10 días naturales, verificará que la solicitud reúne los requisitos previstos en el artículo 16 y, sin perjuicio de su subsanación cuando proceda, comunicará al promotor y a los CEIC implicados en el ensayo la admisión a trámite de la solicitud con indicación del calendario de evaluación o, en su caso, su no admisión a trámite.*

*4. El CEIC-Ref dispondrá de un plazo máximo de 60 días naturales, a contar desde la notificación de la admisión a trámite al promotor, para comunicar su dictamen motivado al promotor, a la AEMPS y a los demás comités implicados en el ensayo. Cada CEIC implicado remitirá con tiempo suficiente al CEIC-Ref un informe sobre los aspectos locales del ensayo, así como sobre cualquier otro aspecto del ensayo que considere relevante.*

*5. Durante el período establecido en el apartado anterior, el CEIC-Ref podrá solicitar una sola vez información complementaria al promotor; en tal caso se suspenderá el cómputo del plazo de evaluación hasta que se reciba la información solicitada. Dicha información se presentará también a los demás comités implicados.*

*6. Los informes de los demás comités implicados deberán ser tenidos en cuenta por el CEIC-Ref para la emisión del dictamen único, que habrá de ser motivado, especialmente, en caso de discrepar de la opinión de otro comité sobre cualquier aspecto del ensayo, pero sólo vincularán al comité de referencia respecto a los aspectos locales.*

*7. En el caso de ensayos clínicos que se refieran a medicamentos de terapia génica, de terapia celular somática o que contengan organismos modificados genéticamente, el plazo establecido en el apartado 4 será de 90 días naturales. Dicho plazo podrá prorrogarse por otros 90 días cuando se recabe dictamen de un comité de expertos.*

*8. En el caso de ensayos clínicos que se refieran a terapia celular xenogénica no existirá limitación de plazo alguna para la emisión del dictamen motivado.*

Posteriormente, el anexo 2 del Real Decreto 223/2004, publicado el 30 de abril de 2004, desarrolla los criterios y procedimientos para la obtención del dictamen único en la evaluación de ensayos multicéntricos por los CEIC, marcando las normas y plazos para la obtención del dictamen único en los plazos legalmente establecidos. Queremos destacar la obligatoriedad del CEIC-Ref de celebrar dos reuniones mensuales lo que implica un mayor trabajo añadido. El Real Decreto obliga a mejorar el funcionamiento de algunos CEIC. Se ha producido una selección natural de CEIC capaces de asumir la tarea de centros de referencia, centrándose actualmente esta actividad principalmente en CEIC de Barcelona y Madrid.

#### 4. Los Comités Éticos de Investigación Clínica (CEICs)

La decisión de los CEICs constituye un elemento esencial para la puesta en marcha de los ensayos clínicos, estudios observacionales y proyectos de investigación. Asimismo, la necesidad de la revisión y aprobación de los documentos relacionados con las investigaciones en seres humanos por parte de un CEIC es cada vez mayor para la posterior publicación de sus resultados en revistas biomédicas<sup>9</sup>.

No debemos olvidar que los CEICs son los organismos que, en la práctica, garantizan que todas las normas, regulaciones y leyes se cumplan y son, según la definición del Real Decreto 223/2004<sup>5</sup>, *"un organismo independiente, constituido por profesionales sanitarios y miembros no sanitarios, encargado de velar por la protección de los derechos, seguridad y bienestar de los sujetos que participen en un ensayo y de ofrecer garantía pública al respecto, mediante un dictamen sobre el protocolo del ensayo, la idoneidad de los investigadores y la adecuación de las instalaciones, así como los métodos y los documentos que vayan a utilizarse para informar a los sujetos del ensayo con el fin de obtener su consentimiento informado"*

Las funciones de los CEICs en el ámbito de la Unión Europea son<sup>15</sup>:

1. Evaluar los aspectos metodológicos relevantes de los ensayos clínicos autorizados
2. Evaluar las modificaciones relevantes de los ensayos clínicos autorizados.
3. Realizar un seguimiento del ensayo clínico, desde su inicio hasta la recepción del informe final.

Un CEIC hospitalario debe ser multidisciplinario, independiente y estar constituido al amparo de la institución sanitaria. Cada comunidad autónoma regula la constitución de los CEICs en sus centros hospitalarios desde 1994 (previamente eran acreditados por las direcciones generales de Farmacia y de Planificación Sanitaria del Ministerio de Sanidad). El CEIC de nuestro hospital

cumple con el mínimo exigido de nueve miembros establecido por el decreto 39/1994 de 28 de abril<sup>39</sup>, del Consejo de la Comunidad de Madrid que regula la competencia en ensayos clínicos pero, además, considera necesaria, y así está establecido en sus procedimientos normalizados de trabajo (PNTs)<sup>40</sup>, la presencia de un especialista en bioestadística médica y de diez facultativos con labor asistencial, para optimizar el funcionamiento y el cumplimiento de plazos.

Los miembros del CEIC deben firmar una declaración de intereses profesionales y personales de no interferencia con su función, de velar por el cumplimiento de los principios éticos y salvaguardar los derechos del participante en el ensayo.<sup>39</sup>

El CEIC del Hospital Universitario La Paz está estructurado de la siguiente forma: un presidente, un vicepresidente, una secretaria y 17 vocales.

Hasta la entrada en vigor del Real Decreto 223/2004 las reuniones tenían una periodicidad mensual, cada protocolo es evaluado por cinco miembros, tres de ellos son siempre el representante de farmacología clínica, de farmacia hospitalaria y el especialista en bioestadística, y los dos restantes son miembros con labor asistencial clínica. Estos cinco miembros elaboran un informe escrito razonado de cada ensayo. Las hojas de información para los participantes son, además, evaluadas meticulosamente por los restantes miembros y todo ello es debatido en las reuniones ordinarias del comité. La labor de evaluación individual es efectuada en los diez días previos a la reunión y conlleva un notable esfuerzo y dedicación de tiempo que, en demasiadas ocasiones, se desarrolla fuera de la jornada laboral para no interferir con la carga asistencial diaria. Los resultados de este esfuerzo quedan recogidos en las actas y memorias anuales del CEIC. Como ejemplo, durante el año 2003 la media de actividad mensual fue de 9 ensayos (intervalo: 5-14; mediana: 9,5), 6 proyectos de investigación (intervalo: 2-13; mediana: 6), 7 enmiendas mayores (intervalo 3-14; mediana: 7,5), 138 documentos registrados en la base de datos del CEIC (intervalo: 64-211; mediana: 137,5) y 192 documentos emitidos/gestionados (intervalo: 55-282; mediana: 198,5)<sup>40</sup>.

Se debe tener muy presente que los miembros de los CEICs son, en su mayor parte, profesionales de la sanidad que se dedican prioritariamente a la labor asistencial y que no cuentan con ningún tipo de incentivo. Por ello, en ocasiones, ante la falta de medios, la sobrecarga asistencial y la ausencia de reconocimiento, se sienten desmotivados. El encontrar miembros para constituir el CEIC es, frecuentemente, uno de los mayores problemas, por no ser fácil contar con personas con suficientes conocimientos metodológicos, éticos y legales de la investigación clínica y que además tengan la disponibilidad y las ganas de trabajar duro, y estén dispuestas a entregarse por un bello ideal sabiendo que los beneficios no les repercutirán directamente mas que al global de la población.

Para garantizar el funcionamiento de nuestro CEIC, en 1999 se creó una secretaría técnica, formada por dos licenciados superiores con conocimiento y experiencia en ensayos clínicos, su normativa y procedimientos reguladores. Su papel ha sido fundamental para alcanzar el objetivo establecido: situar a nuestro comité en una posición destacada dentro de los CEICs de nuestro país. Para ello trabajó en la elaboración de normas para facilitar el trabajo de los promotores en la presentación de la documentación, modelos de hojas de información para estudios genéticos, muestras biológicas, ensayos clínicos en menores, etc., que se proporcionan a los promotores que las solicitan.

Aunque los CEICs están primordialmente orientados en la actualidad a la evaluación de ensayos clínicos, sería deseable ampliar sus competencias en materia de investigación clínica para que desarrollen una labor de tutoría plena sobre la investigación que se hacen en el centro al que pertenecen<sup>41</sup>.

Decididamente, los CEICs no son instrumentos para imponer normas sino foros de reflexión y de análisis multidisciplinario que ayudan a la correcta toma de decisiones<sup>42</sup> y cuyo objetivo fundamental es el de velar por el respeto de los derechos de los sujetos participantes. Son, de alguna forma, impulsores de una nueva cultura de la investigación, que antepone los derechos y el bienestar de los pacientes a cualquier otro objetivo científico.

## 5. Punto de vista práctico del funcionamiento de un Comité Ético de Investigación Clínica

La investigación y desarrollo de nuevos fármacos es, en gran medida, responsabilidad de la industria farmacéutica. Este desarrollo no se concentra en un solo país, sino que suele realizarse dentro de un ámbito internacional que conlleva competitividad entre los países participantes, no sólo en cuanto a la calidad de la investigación, sino también por lo que respecta a la celeridad de la aprobación<sup>3</sup>. El retraso en el inicio de un ensayo clínico debido al proceso de evaluación/aprobación despierta gran preocupación en la industria farmacéutica, que invierte en ellos considerables cantidades económicas y perjudica la competitividad de España frente al resto de los países de nuestro entorno<sup>43</sup>.

La Comunidad Europea había observado que una parte creciente de la investigación clínica que podría efectuarse en Europa se llevaba a cabo en países que, como EE.UU., disponen de un proceso de revisión ética y administrativa de los protocolos mucho más rápido que la mayoría de los países europeos<sup>19</sup>. Se estima que los comités éticos de centros académicos norteamericanos revisan los protocolos en una media de 37 días, mientras que en España se requieren 67 días<sup>44</sup>. Por esto, en un intento de simplificar y armonizar las disposiciones administrativas, de uniformar el dictamen y de acortar tiempos de evaluación y respuesta relativas a los ensayos clínicos multicéntricos, sin poner en peligro el bienestar de las personas que participan en la investigación, se elaboró la Directiva Europea 2001/20/CE<sup>15</sup>, que debería publicarse en los estados miembros antes del 1 de mayo del 2003 y de obligado cumplimiento el 1 de mayo de 2004. La realidad no fue exactamente esa. En España, la publicación del R.D. 223/2004<sup>5</sup> se hizo el 6 de febrero del 2004 y la reunión de los CEIC con la AEMPS para la exposición del sistema de intercomunicación entre los CEIC para agilizar el dictamen único en los ensayos clínicos multicéntricos con medicamentos se llevó a cabo en el Ministerio de Sanidad sólo unos días antes de hacerse obligatoria la aplicación de la directiva.

Desde nuestro CEIC se criticó la premura con la que se nos impuso su aplicación e, incluso, se propuso a la AEMPS el posponer su aplicación, al menos hasta que existieran las directrices que establecieran un orden dentro del desconcierto. Sin embargo, no se consideró oportuno y desde el 1 de mayo del 2004 comenzó su aplicación. Así, los CEICs empezamos a caminar de forma autónoma y a organizarnos sin prácticamente apoyo de la AEMPS, del centro coordinador de CEIC ni de las comunidades autónomas. La consecuencia es que los CEICs han trabajado dentro de los procedimientos establecidos, pero aplicando criterios individuales sin una coordinación centralizada con los efectos que esto tiene de falta de uniformidad.

La exigencia del "dictamen único" por país para ensayos multicéntricos y su puesta en marcha supuso un gran cambio para los CEICs españoles que hasta ese momento y, al igual que ocurría en otros países (Italia, por ejemplo), los protocolos debían ser revisados por todos los comités de los centros participantes. No supuso, sin embargo, tanto cambio para países que, como Francia, tenían ya un procedimiento de evaluación de "dictamen único", o Inglaterra, que tenía un modelo mixto entre los dos señalados<sup>19</sup>.

El nuevo Real Decreto ha venido a incrementar las dificultades clásicas de los CEICs, recogidos en la **tabla III**, de falta de medios, falta de incentivos y desmotivación en sus miembros al no poder compaginar la actividad que supone ser miembro del CEIC con la habitual carga de trabajo asistencial.

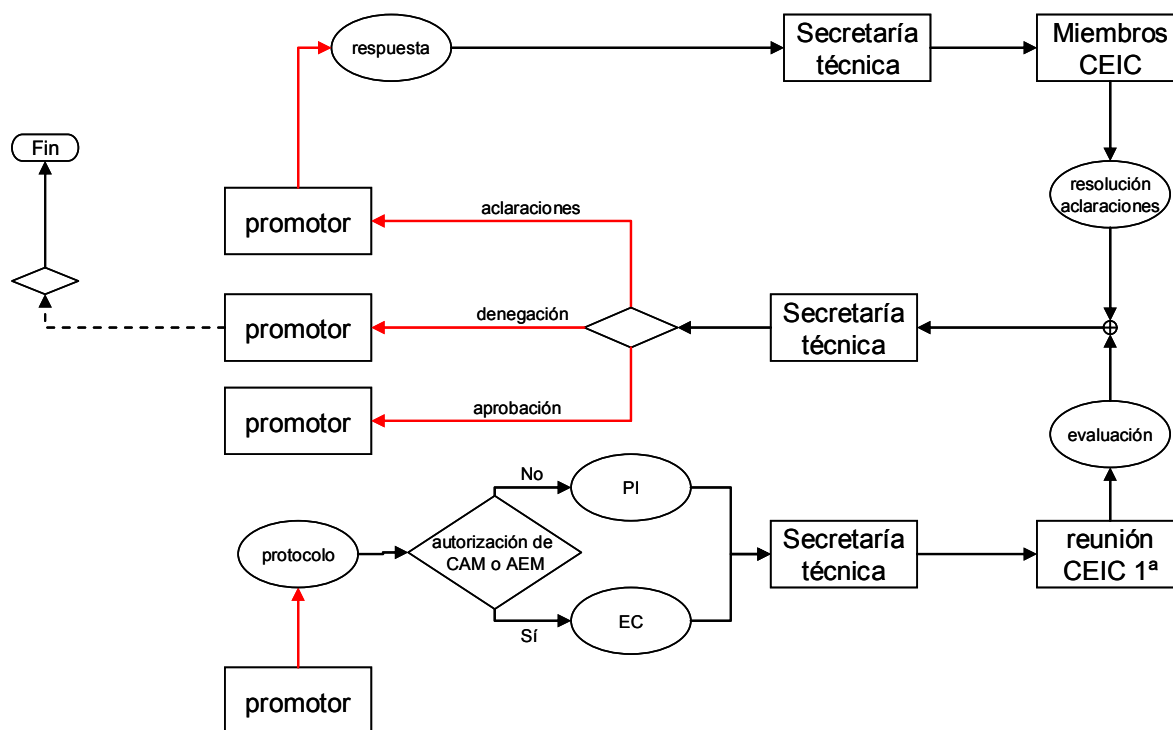
**Tabla III.- Dificultades cotidianas de los CEICs**

1. Dificultades en la constitución del CEIC
2. Insuficiente formación de los miembros
3. Sobrecarga de trabajo y de burocracia
4. Deficiencias en la evaluación de los protocolos
5. Problemas con las reuniones (quorum, sesiones agotadoras)
6. Imposibilidad de controlar el consentimiento informado y de realizar adecuado seguimiento de los estudios
7. Medios insuficientes y falta de incentivo

En la **figura 1** queda resumido el funcionamiento del CEIC del Hospital Universitario La Paz hasta abril de 2004 para todos los estudios evaluados. Este procedimiento continúa siendo vigente para la evaluación de los ensayos unicéntricos, ensayos multicéntricos con productos sanitarios, estudios observacionales y proyectos de investigación.



**Figura 1.- Funcionamiento del Comité Ético antes de la entrada en vigor el RD 223/2004.**



- |                |   |
|----------------|---|
| ▪ <b>CEIC:</b> | comité ético de investigación clínica                   |
| ▪ <b>PI:</b>   | proyecto de investigación                               |
| ▪ <b>EC:</b>   | ensayo clínico  |
| ▪ <b>CAM:</b>  | Comunidad Autónoma de Madrid                            |
| ▪ <b>AEM:</b>  | Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios |

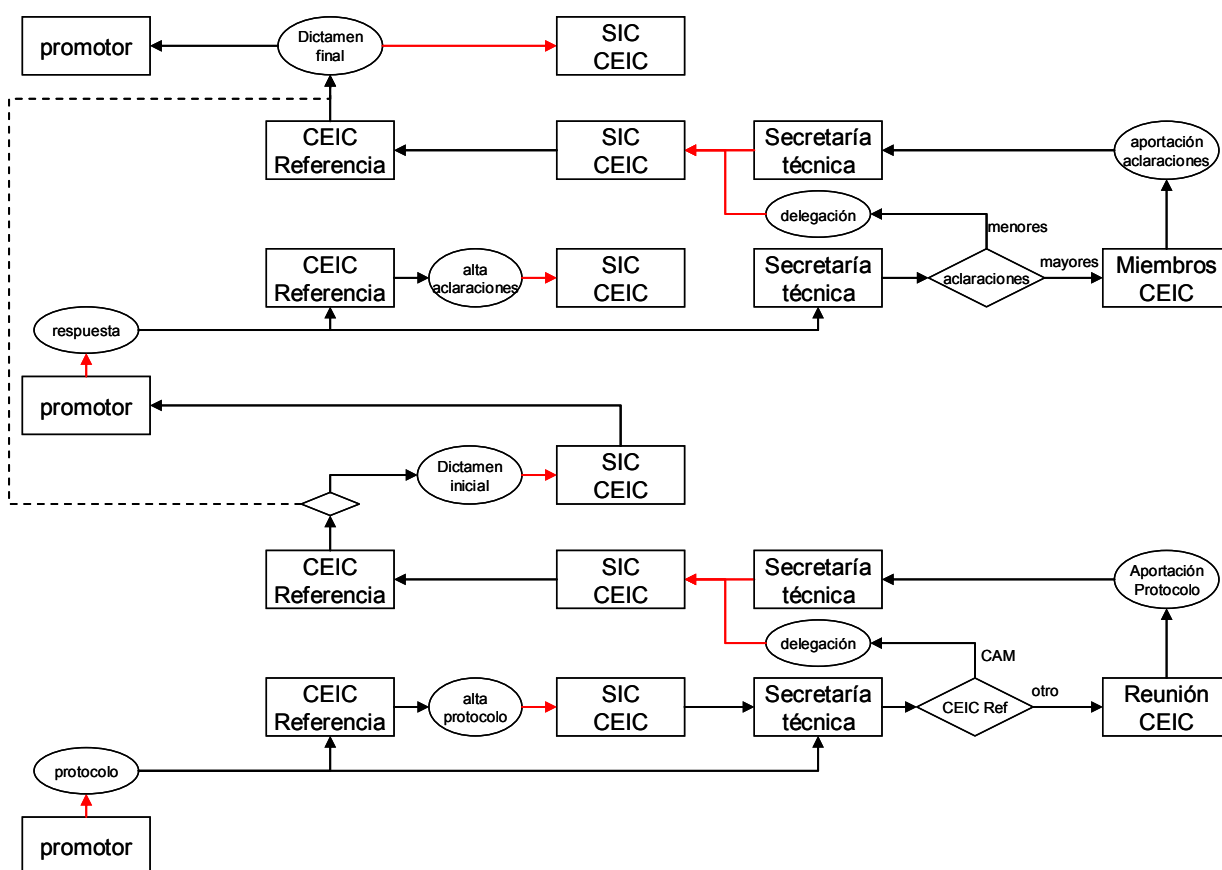
El plazo máximo para la emisión del dictamen final es de 60 días desde el día de la presentación de la documentación, excepto cuando por razones justificadas el promotor, solicita prórroga para responder a aclaraciones. Para un total de 178 ensayos presentados en el Hospital Universitario La Paz durante el año 2003, la mediana en la notificación del dictamen final fue de 32 días.

La notificación de aprobación se envía simultáneamente con la conformidad de la dirección del centro. Durante el intervalo entre la aceptación de la documentación y la resolución definitiva, la secretaría técnica iniciaba los trámites para el contrato económico. En este sentido, el CEIC se preocupó por la

regularización del contrato, con la elaboración de un modelo único común para el hospital.

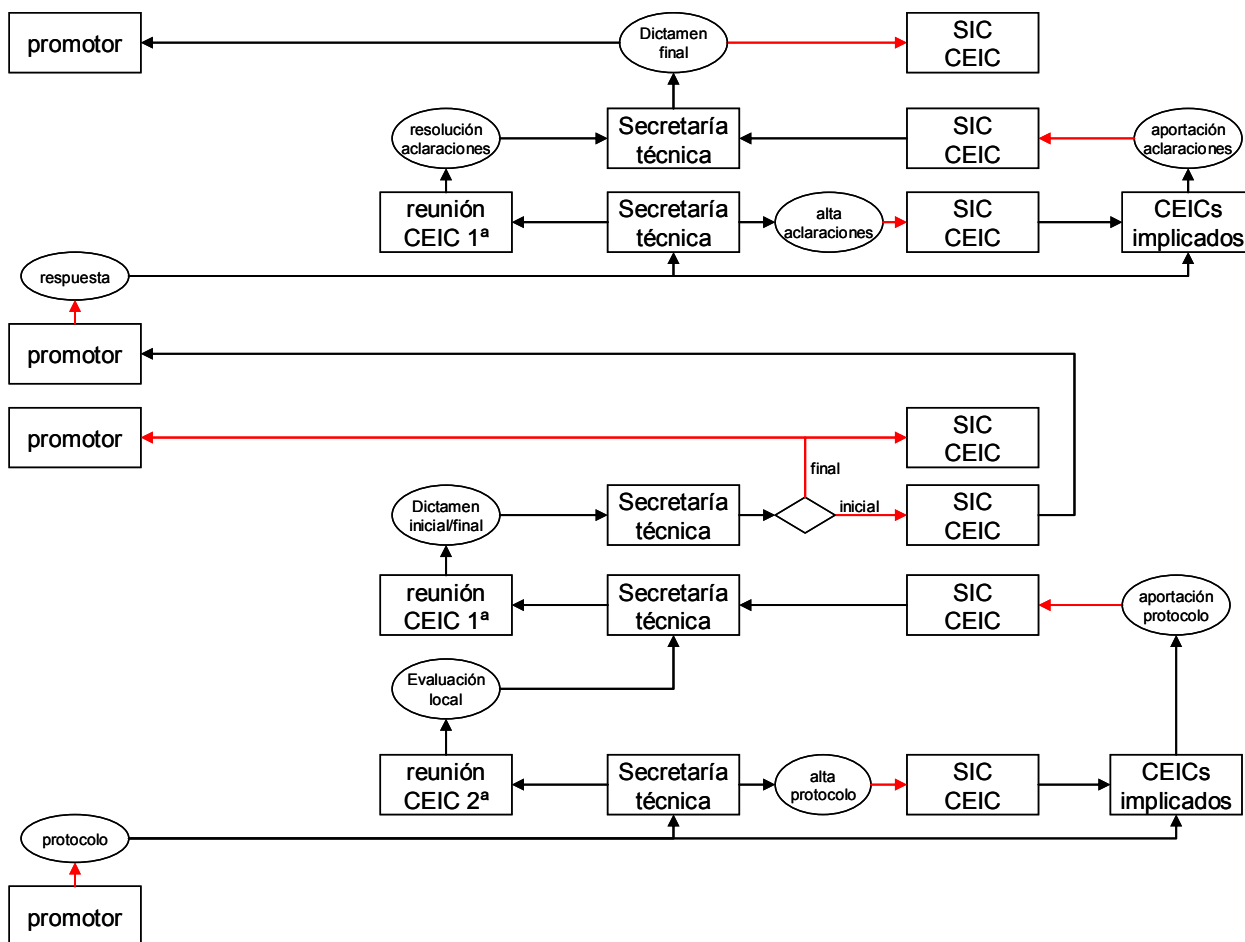
En las figuras 2 y 3 se representa cronológicamente el procedimiento de evaluación, para ensayos clínicos multicéntricos con medicamentos, de un CEIC a partir de la puesta en marcha del nuevo RD 223/2004, actuando como CEIC implicado y como CEIC de referencia.

**Figura 2.- Procedimiento de evaluación del Comité Ético después de la entrada en vigor el Real Decreto 223/2004 y actuando como comité implicado**



- **SIC -CEIC:** aplicación de intercomunicación entre comités éticos
- **CEIC:** comité ético de investigación clínica
- **CAM:** Comunidad Autónoma de Madrid
- **CEIC Ref:** comité ético de referencia

**Figura 3.- Procedimiento de evaluación del Comité Ético después de la entrada en vigor el Real Decreto 223/2004 y actuando como comité de referencia**



- **CEIC:** comité ético de investigación clínica
- **SIC -CEIC:** aplicación de intercomunicación entre comités éticos
- **PI:** proyecto de investigación
- **CAM:** Comunidad Autónoma de Madrid
- **AEM:** Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

La nueva regulación, ha obligado a los siguientes cambios que afectan a los CEICs:

1. Implementación del dictamen único en los estudios multicéntricos con fármacos.
2. Cumplimiento de estrictos plazos de respuesta.
3. Creación de la figura del CEIC de referencia.

4. Coordinación y sincronización del CEIC de referencia con el resto de los CEIC implicados.

Las normas para la obtención del dictamen único se recogen en el anexo 2 del RD 223/2004, remitido por la AEMPS a los CEIC el 30 de abril de 2004. En este anexo se explicita textualmente que para cumplir con lo exigido en la nueva normativa son imprescindibles cambios en la organización y procedimientos de trabajo de los CEICs que actúen como centro de referencia.

1. Se duplica el número de reuniones, que pasan a ser quincenales y en unos plazos preestablecidos.
2. Conexión eficiente con la aplicación informática (SIC-CEICs) como herramienta de comunicación entre los CEIC participantes.
3. Se multiplica la carga administrativa del CEIC-Ref.

En opinión de nuestro comité, este nuevo modelo debe fundamentarse en que las decisiones tomadas por el CEIC que lleva a cabo el dictamen único deben ser aceptadas (reconocimiento mutuo) por el resto de CEICs involucrados. Para ello es necesario que exista una mayor armonización en la acreditación de CEIC por parte de las autoridades de las comunidades autónomas y que afecta a aspectos como la formación de los miembros de los CEICs, los procedimientos de funcionamiento y la provisión por parte de la institución de los recursos (humanos y materiales) que garanticen su buen funcionamiento.

Los costes de la inversión que debería hacerse en medios e infraestructura para que puedan asumir estos cambios son mínimos en comparación con los beneficios esperables de prestigio, competencia, satisfacción y obtención de recursos económicos, que deberían revertir obligadamente en impulsar la investigación de los centros hospitalarios donde se hace la investigación clínica.

## 6. Los proyectos de investigación

En su mayor parte los proyectos de investigación necesitan la aprobación de un CEIC mientras que otro tipo de estudios no son necesariamente investigación. Serían:

1. De auditoria
2. Estudios de utilización de recursos
  - a) De utilización de medicamentos
  - b) De serie de casos
  - c) Revisiones de historias para hacer descripción de historia natural de enfermedad
  - d) De respuesta a medicamentos

De hecho hay documentos guía que intentan ayudar a los CEICs a distinguir lo que es investigación de lo que no lo es. En el momento actual, incluso en las páginas de algunas revistas científicas, hay un poco de confusión sobre dónde está la línea que separa estos estudios de otros, porque en ambos casos existe recogida de datos, empleo de cuestionarios, puede haber utilización de una muestra a priori, puede ser prospectivo además de retrospectivo y sus resultados pueden publicarse en revistas médicas. Por tanto, muchas veces no es fácil distinguir entre lo que es un proyecto de investigación y un proyecto de descripción de utilización de recursos.

El CEIC de nuestro hospital entiende que debe evaluar y aprobar todos los proyectos de investigación en seres humanos incluyendo, en investigación sobre seres humanos, las historias clínicas y las muestras de tejidos. Para ello deben cumplir con las recomendaciones y normativas, tanto las de ética de la investigación como las de protección de datos personales y derechos del paciente.

Los proyectos de investigación analizados en este trabajo han sido evaluados por el CEIC del hospital y promovidos, en su mayoría, por los

investigadores. La fuente de financiación, en caso de existir, puede ser tanto pública como privada.

Desde octubre de 2004, la Fundación para la Investigación Biomédica de nuestro hospital gestiona los proyectos de investigación que se practican en el hospital y cuyas fuentes de financiación pueden ser las siguientes:

Proyectos con organismos públicos:

- Proyectos del Fondo de Investigación Sanitaria (FIS) de la Seguridad Social
- Redes temáticas
- Proyectos de la Comunidad Autónoma de Madrid
- Proyectos con la Unión Europea
- Proyectos del Ministerio de Educación y Ciencia
- Proyectos del Ministerio de Ciencia y Tecnología

Proyectos con entidades privadas:

- Convenios de colaboración
- Donaciones de empresas

En España, las investigaciones biomédicas se han llevado a cabo en un conjunto de instituciones muy diversas (universidades, centros de investigación, hospitales, fundaciones, laboratorios, etc.) entre las cuales cabe destacar la participación de los centros universitarios y de los hospitales, que han podido participar activamente en el desarrollo de este tipo de investigaciones gracias al apoyo prestado por el FIS y al de otras entidades financiadoras.<sup>45</sup> Hay que destacar que el FIS ha constituido la principal fuente de subvención pública de investigación en los hospitales españoles.

El número de profesionales dedicados preferentemente a la investigación ha crecido exponencialmente en los últimos años. Según los datos de la Memoria de Investigación 2005 de nuestro hospital<sup>46</sup>, existen diez contratos de investigadores FIS. Dos contratos del programa Ramón y Cajal, dos Juan de la Cierva (CICYT), doce contratos FIS post-formación, un contrato de apoyo a la

investigación FIS , dos becarios FIS con becas de formación en investigación (BEFI), dos becarios con becas de formación de personal investigador (FPI) de la CAM, un becario de la Fundación General de la Universidad Autónoma (FGUAM) y 19 becarios de la Fundación para la Investigación Biomédica del Hospital Universitario La Paz (FIBHULP).

Los datos sobre producción científica de artículos originales en nuestro hospital para el año 2005 fue de 584 publicaciones con un factor impacto total de 950,808 (1,628 por publicación), siendo 405 publicaciones propias del hospital (69,3%) y 179 en colaboración (30,6%). El factor impacto se ha incrementado un 41,64% respecto, al mismo dato, para el 2004. En la **tabla IV** se muestran estos datos de forma detallada los datos del 2005.

**Tabla IV.-** Indicadores sobre el número de artículos originales 2005

<i>Publicaciones</i>	Número*	Factor impacto	Factor impacto/publicación
<b>HULP</b>	405	417,098	1,029
<b>Colaboraciones</b>	179	533,71	2,981
<b>Total</b>	584	950,808	1,628

(\*) Número de artículos originales: sólo se consideradas las publicaciones originales.

## 7. La investigación clínica en Neumología

La Neumología es una de las especialidades básicas de la Medicina Interna. Fue definida por la Comisión Nacional de Neumología (1994) como: especialidad médica que se ocupa del estudio de la fisiología y la patología del aparato respiratorio, así como de las técnicas diagnósticas, terapéuticas y preventivas necesarias para conseguir sus objetivos.

La introducción del fibrobroncoscopio, por Ikeda (1964), la demostración de la utilidad de la oxigenoterapia por Neff y Petty (1970), la definición de las bases para la interpretación de una radiografía de tórax (Felson, Fraser y Pare) y la aparición de los analizadores de gases en sangre, auténticas revoluciones científicas ocurridas a finales de los años sesenta y comienzo de los setenta, supusieron un verdadero cambio en la mentalidad de los bronconeumólogos y el nacimiento real de la Neumología moderna.

La Neumología, con esta denominación y como especialidad médica independiente, se reconoce oficialmente en España en 1978, al amparo del Real Decreto por el que se regula la formación médica especializada, fecha en la que también se constituye la primera Comisión Nacional de la especialidad. En el vigente Real Decreto sobre especialidades médicas (BOE del 31-1-1984), la Neumología se mantiene como una especialidad médica cualificada, que precisa de una formación de cuatro años, genérica y específica, para acceder a la titulación. La Neumología se considera como una especialidad hospitalaria incluida en la troncalidad de la Medicina Interna. En el momento actual, la Unión Europea la cataloga como una de las catorce especialidades médicas mayores y su titulación está contemplada en todos los países miembros.

La Neumología no es, en absoluto, un área encerrada en si misma, sino que tiene una estrecha relación dentro de la Medicina con otras especialidades como Cardiología, enfermedades infecciosas, Alergia, Inmunología, Oncología, Biología Molecular, Radiología, Anatomía Patológica y, sobre todo, con Cirugía Torácica.



El reconocimiento nacional e internacional de la Neumología ha crecido de forma importante en los últimos años. En la mayoría de los hospitales públicos españoles y europeos existen unidades, secciones o servicios de Neumología independientes, a veces auténticos departamentos de Medicina respiratoria.

En los últimos años, se ha producido un considerable incremento en la importancia clínica del área de respiratorio debido a diversas circunstancias. La elevada prevalencia en nuestro medio de algunas enfermedades respiratorias genera un elevado número de consultas médicas y de ingresos hospitalarios y son la causa del 20% de los fallecimientos que se producen en nuestro país<sup>47</sup>. Las muertes por enfermedad respiratoria, tercera causa de muerte entre los españoles tras las enfermedades cardiovasculares y los tumores, aumentaron un 20,2% en 2005 respecto al año anterior; siendo el primer trimestre del año especialmente dramático coincidiendo con una elevada actividad registrada por el virus de la gripe durante ese trimestre que multiplicó por once la tasa de fallecimiento directo por gripe con respecto al mismo trimestre del año anterior<sup>48</sup>. En el ámbito del Sistema Nacional de Salud, la prescripción de fármacos relacionados con el sistema respiratorio supone un 8,6% de la facturación total, aparte de los antiinfecciosos administrados por vía general, que representan un 10%<sup>49</sup>. Los fármacos antiinfecciosos supusieron el 9% del total de los fármacos prescritos por el Sistema Nacional de Salud en 1997 y los fármacos antimicrobianos suponen el 50% del gasto hospitalario<sup>50</sup>. Por tanto, la Neumología ha adquirido gran relevancia clínica por la prevalencia de sus enfermedades y por los recursos sanitarios que consume<sup>51</sup>.

La constatación de la importancia científica y clínica de la Neumología como especialidad médica y de su enorme desarrollo en los últimos años se desprende, con facilidad, de la consideración de hechos muy diversos. Así por ejemplo, un 8 a 9% de la población general española padece anualmente algún tipo de proceso respiratorio (Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica, 1994). Además, un tercio de todas las enfermedades atendidas en España anualmente imbrica al aparato respiratorio (Instituto Nacional de Estadística, 1991). Las enfermedades respiratorias constituyen la primera causa

de consulta médica en atención primaria y son responsables de un 20% (2.377 consultas/1.000 habitantes/año) de las consultas ambulatorias en España (Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica, 1994; Mapa Epidemiológico Español, 1995). Las infecciones respiratorias, incluyendo las de origen vírico, constituyen la primera causa de atención médica en España y el 50% de las consultas en Medicina General. La infección por el virus de la gripe afecta anualmente a un millón y medio de españoles. La prevalencia de la bronquitis crónica y del asma bronquial oscila en torno al 10% de la población general y alcanza el 15% si sólo se consideran los individuos mayores de 65 años; son el motivo de un 25% de los ingresos hospitalarios urgentes no quirúrgicos (alrededor de un 15% de los casos). El abordaje asistencial de las enfermedades respiratorias supone el 13,5% del total del gasto sanitario (607.000 millones de pesetas), cuantía superada únicamente por las enfermedades cardiovasculares<sup>52</sup>. Alrededor de un 5% de la población mundial en los países industrializados padece asma durante algún periodo de su vida (55 millones de personas sufren asma en los países industrializados) (El asma: un problema de salud mundial; OMS). Se estima que el coste del asma constituye entre el 1-2% del coste sanitario total (en Estados Unidos y países europeos) y, como media, éste se reparte del siguiente modo: un 50% en costes indirectos y un 50% en costes directos. De estos últimos el capítulo más importante lo ocupa el gasto farmacéutico (en torno al 37%), seguido del coste hospitalario (30%)<sup>53</sup>.

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica es el tercer diagnóstico en orden de frecuencia en los informes de alta hospitalarios (Congreso Nacional de Hospitales, 1995). En España, es la responsable de una tasa anual de 60 muertes por 100.000 habitantes entre los varones (quinta causa de muerte más común), siendo la tasa anual en el caso de las mujeres de 14/100.000 habitantes (séptima causa de muerte)<sup>54</sup>.

En España existen más de dos millones de enfermos respiratorios crónicos que requieren tratamiento continuado. La enfermedad pulmonar obstructiva crónica afecta a 1,7 millones de españoles<sup>55</sup> de los que solo un 22% ha sido diagnosticado y es responsable de gastos sanitarios directos<sup>56</sup> ocasionando un gasto anual próximo a los 140.000 millones de pesetas, es decir, alrededor del

0,25% del producto interior bruto nacional (Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica, 1995). Un tercio del gasto hospitalario en antibióticos está ligado al tratamiento de las infecciones respiratorias; en atención primaria la terapéutica de estas infecciones es responsable de un 50% del consumo total de antibióticos. Un 15% de la mortalidad total en los hospitales se debe a las neumonías. Éstas son la primera causa de muerte por enfermedad infecciosa en los países occidentales.

De las 775 especialidades farmacéuticas autorizadas por la AEMPS en el año 2004, 38 pertenecían al grupo terapéutico del aparato respiratorio<sup>57</sup>.

En los trabajos publicados en una revista de Medicina General de referencia, como es el *New England Journal of Medicine*, en 1973 el número de trabajos sobre temas respiratorios era del 6.3%, mientras que en 1993 fue de casi el 10%. En la revista española de referencia, *Medicina Clínica*, ese mismo año este porcentaje fue de 11.3%. Un libro de Neumología de referencia, como es el *Baum*, ha editado tres ediciones en los últimos 18 años. La evolución de los artículos publicados por grupos de investigación radicados en España en las revistas del "Respiratory System" del "Journal Citation Reports", durante los años 1987 a 1998 ha tenido un crecimiento exponencial, de menos de cinco en 1987 a más de 100 en 1998. En cuanto al desarrollo de métodos diagnósticos y terapéuticos en Neumología también se han experimentado grandes logros. Han aparecido nuevos procedimientos de exploración respiratoria (predicción de resultados postquirúrgicos, reserva funcional en ejercicio como índice pronóstico en enfermedades crónicas, broncoscopia digital, videotoracoscopia asistida, registros ambulatorios, etc.). Se han desarrollado procedimientos de biología molecular transfibrobroncoscópica en enfermedades como la fibrosis quística o la deficiencia de alfa-1 antitripsina o de cuantificación del DNA con citometría de flujo y anticuerpos monoclonales en el lavado broncoalveolar de tumores pulmonares. Se han descubierto nuevas áreas neumológicas, fundamentadas en técnicas actualmente disponibles, si bien en constante evolución, como los trastornos respiratorios nocturnos. Se manejan nuevas posibilidades terapéuticas, como la laserterapia o la crioterapia con prótesis endobronquiales transbroncoscópicas, la ventilación mecánica no invasora a domicilio o la

farmacoterapia del asma, de las enfermedades crónicas, de los defectos hereditarios, del cáncer de pulmón, etc. Es decir, la Neumología está sometida al movimiento acelerado que experimentan, en el momento actual, el conocimiento científico y, en general toda la sociedad.

La investigación española en Neumología ha adquirido un nivel relevante. No obstante, las enfermedades respiratorias siguen constituyendo una causa importante de mortalidad, morbilidad y discapacidad. Es obvio, por tanto, que se debe profundizar en el estudio de estas enfermedades.

Fenómenos tan dispares como la evolución de la pirámide poblacional, la drogadicción, el virus de la inmunodeficiencia humana, la contaminación ambiental, la polución atmosférica y la inmigración son algunos de los factores que, en el futuro, parece que serán protagonistas en la génesis de las enfermedades respiratorias. El consumo de tabaco seguirá siendo un factor de riesgo de primerísima magnitud, aunque es posible que su importancia relativa disminuya levemente en los próximos años, como consecuencia de las campañas antitabaco. Cabe esperar, por tanto, que procesos como el cáncer de pulmón o la bronconeumopatía crónica obstructiva desciendan algo en frecuencia, aunque no es previsible que esto suceda antes del año 2010 o del 2015. Por el contrario, el asma bronquial, el síndrome de apnea del sueño y las infecciones respiratorias en los enfermos inmunodeprimidos adquirirán mayor protagonismo.

La investigación en el área neumológica ha tenido una gran repercusión en la salud en el pasado y, si recibe el respaldo adecuado y se lleva a cabo con capacitación y rigor científico, no cabe duda de que seguirá beneficiando a los pacientes y al conjunto de la sociedad. El conocimiento de los aspectos éticos en investigación con seres humanos y en concreto en ensayos clínicos con medicamentos es necesario para el correcto desempeño de esta actividad.

### **III. MATERIAL Y MÉTODOS**

### III. MATERIAL Y MÉTODOS

#### 1. Diseño

Se trata de un estudio observacional prospectivo y analítico de 1.219 protocolos de investigación cuyos datos fueron registrados en la base de datos del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario La Paz, durante un periodo de cinco años: enero del 2001 a diciembre del 2005.

El Hospital Universitario La Paz es un centro hospitalario público de tercer nivel, dependiente de la Comunidad de Madrid y con una población asignada superior a 800.000 personas.

La información analizada, se introdujo de la base de datos de Microsoft Access 97 del Comité Ético de Investigación Clínica, a partir de enero de 2001 hasta diciembre de 2005. Su posterior extracción se realizó a través de numerosas consultas en Access 97, diseñadas expresamente con dicho objetivo. Todos los datos fueron posteriormente exportados a una hoja de cálculo de Excel. Se adjunta CD.

Actuaciones posteriores sobre los datos:

1. Revisión y comprobación.
2. Inclusión de información sobre seguimiento y cumplimiento recibida con posterioridad a la fecha de extracción de la información y hasta el 27 de marzo de 2007.
3. Clasificación y agrupación de variables.
4. Consulta a diferentes documentos fuente, para completar los datos inexistentes o discordantes de la información extraída:
  - a) Documentación impresa archivada, en la secretaría técnica del CEIC, de cada uno de los estudios.
  - b) Información de seguimiento registrada como texto libre en la base de datos del CEIC.

- c) Información sobre aclaraciones solicitadas por el CEIC de cada estudio, registradas como texto libre en la base de datos del CEIC.

Asimismo, para completar información puntual de estos documentos se enviaron correos electrónicos a los promotores e investigadores solicitando seguimiento de alguno de los estudios.

## 2. **Ámbito del estudio**



Este estudio ha sido llevado a cabo en un hospital universitario de tercer nivel concretamente en **El Hospital Universitario La Paz**. Se trata de un centro hospitalario público, dependiente de la Comunidad de Madrid, con una población asignada superior a 787.962 personas. Atiende sanitariamente a las personas de los municipios del área 5 de salud a través de los centros de especialidades de Fuencarral, Bravo Murillo, Alcobendas, Peña Grande, Colmenar Viejo y el Hospital de Cantoblanco, cuyo proceso de adscripción al Hospital Universitario La Paz se inició el 10 de febrero de 2005. También ofrece asistencia sanitaria especializada en pediatría a los habitantes del área 6, y de ginecología y obstetricia a los ciudadanos del área 4 y 6, sin olvidar que cada año recibe una gran cantidad de pacientes de toda España y de otros países. Está reconocido como un centro de referencia y excelencia sanitaria,

reconocimiento que se extiende tanto a su actividad asistencial como a su actividad docente e investigadora<sup>58</sup>.

El CEIC del HULP está compuesto por 20 miembros: once médicos con labor asistencial (dos de ellos pertenecientes a la Comisión de Investigación del hospital), tres no pertenecientes a las profesiones sanitarias (licenciados en Derecho) de los cuales uno no está vinculado al hospital, una enfermera, un miembro de la Comisión de Ética Asistencial, un profesional de atención primaria de nuestra área sanitaria, un farmacéutico del servicio de Farmacia del hospital, un farmacólogo clínico y un especialista en bioestadística médica. En su estructura cuenta con un presidente, un vicepresidente, una secretaria y 17 vocales<sup>40</sup>.

Su trabajo se desarrolla sobre la base de unos procedimientos normalizados de trabajo en los que se establecen sus funciones y su sistemática de trabajo garantizando el cumplimiento de las normas de buena práctica clínica y de los plazos establecidos por la normativa vigente para la emisión de los dictámenes<sup>59</sup>.

La media anual de ensayos clínicos evaluados en nuestro hospital, en el periodo 2001-2005, ha sido de 161. Esto significa que cada año se inician, en nuestro ámbito de actuación un 27.3% de los ensayos clínicos autorizados por parte de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios para todo el país, cuya media anual en el mismo espacio es de 590 ensayos.

El porcentaje de ensayos llevados a cabo en la comunidad de Madrid, en el periodo 2001-2005 es del 22% del total en España. El Hospital Universitario La Paz se sitúa un 24% por encima de la media de los hospitales de madrileños en investigación clínica con fármacos.

La información expuestos, nos llevan a considerar nuestro hospital como un ámbito muy oportuno para el desarrollo de este trabajo de investigación.



### 3. Criterios de inclusión/exclusión

Se han incluido en este estudio todos los ensayos clínicos, estudios observacionales y proyectos de investigación que se han presentado y registrado en el CEIC del Hospital Universitario La Paz durante el periodo de cinco años 2001-2005.

Todos ellos han sido llevados a cabo por algún investigador perteneciente al área de actuación del hospital (Área 5 de la Comunidad de Madrid), aunque no necesariamente todos ellos han sido evaluados por nuestro CEIC.

Se han excluido en este estudio todos los ensayos clínicos, estudios observacionales y proyectos de investigación que no se han presentado y registrado en el CEIC del Hospital Universitario La Paz durante el periodo de cinco años 2001-2005.

### 4. Ensayos clínicos, estudios observacionales y proyectos de investigación

Es imprescindible definir lo que hemos considerado ensayo clínico, estudio observacional y proyecto de investigación, para proseguir con el desarrollo del análisis:

1. **Ensayo clínico:** toda investigación en seres humanos para determinar o confirmar los efectos clínicos, farmacológicos y/o demás efectos farmacodinámicos, y/o detectar las reacciones adversas, y/o de estudiar la absorción, distribución, metabolismo y excreción de uno o varios medicamentos en investigación (sustancias activas o placebo) o con productos sanitarios con el objetivo de determinar su eficacia y/o seguridad. Se incluyen los estudios con medicamentos autorizados cuando los tratamientos son asignados de forma sistemática (por ejemplo, mediante un esquema de aleatorización), cuando se utilicen o combinen de forma diferente a la autorizada, cuando se utilicen para tratar una indicación no

autorizada u obtener más información sobre un uso no autorizado. Asimismo incluiremos en este grupo, los estudios con cualquier tipo de intervención terapéutica, no medicamentosa, que sea asignada de forma sistemática (conductuales, psicológicos, productos alimentarios).

2. **Estudios observacionales:** se trata de estudios ajustados a la práctica clínica habitual, en los que **no hay intervención** que no sea la habitual en la práctica clínica. El investigador se limita a observar la realidad sin pretender modificarla. Dentro de ellos distinguimos dos tipos:
  - **Estudios observacionales con medicamentos:** estudios realizados con medicamentos según las condiciones de su ficha técnica autorizada y en condiciones normales de uso. Son también denominados estudios post-autorización (EPAs) cuando un medicamento/s es el factor de exposición fundamental investigado. Sus objetivos, podrían englobarse en el término de "investigación en resultados de salud", que se refiere a aquellas actividades que tratan de medir los resultados de intervenciones sanitarias en condiciones de práctica clínica habitual o efectividad<sup>60</sup>.
  - **Estudio observacionales sin medicamentos:** se trata de estudios observacionales en los que, no es un medicamento el factor de exposición principalmente investigado, por ejemplo, un estudio para validar un cuestionario de síntomas de una determinada enfermedad, o un estudio transversal para determinar la prevalencia de la obesidad en la población general.
  
3. **Proyectos de investigación:** se incluyen en este grupo los estudios observacionales con medicamentos, no post-autorización, y los estudios observacionales sin medicamentos. Además, se incluyen en este grupo los proyectos de investigación básica en los que se han manejado muestras de tejidos procedentes de excedentes quirúrgicos, bancos de tejidos e historias clínicas de pacientes pertenecientes al área de actuación de nuestro CEIC. Son, por lo general, promovidos por investigadores del Hospital Universitario La Paz.

La **Figura 4** muestra una clasificación más compleja de los protocolos de investigación en seres humanos. Además, hace referencia a las necesidades administrativas exigidas a la para poder comenzar su realización.

**Figura 4.- Clasificación de los protocolos de investigación en humanos**

			<b>Requiere conformidad de la dirección del centro</b>				
			SÍ			NO	
			<b>Requiere autorización</b>				
			AEMPS		CAM	NO	
			<b>Requiere notificación a la CAM</b>				
			SÍ			NO	
<b>Medicamentos</b>	<b>multicéntrico en España</b>	SÍ	<b>EMM</b> EudraCT	<b>EPA</b> observacionales prospectivos complementarios a la autorización de comercialización	<b>EPA</b> observacionales prospectivos	<b>EPA</b> observacionales retrospectivos	<b>PI</b> (epidemiológicos observacionales retrospectivos)
		NO	<b>EUM</b> EudraCT				
<b>Productos sanitarios</b>			<b>ECPS</b>	<b>EMM</b> EudraCT			
<b>Sin medicamentos ni productos sanitarios</b>							<b>PI</b> (epidemiológicos observacionales pro/retrospectivos)

- **AEMPS:** Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
- **CAM:** Comunidad Autónoma de Madrid
- **EMM:** ensayo clínico multicéntrico con medicamentos
- **EUM:** ensayo clínico unicéntrico con medicamentos
- **ECPS:** ensayos clínico con productos sanitarios
- **EPA:** estudio observacional postautorización
- **PI:** proyecto de investigación
- **EudraCT:** número de identificación única de la aplicación informática EudraCT para los ensayos clínicos con medicamentos europeos

## 5. La Secretaría Técnica del Comité Ético



La secretaría técnica del CEIC se creó en Julio de 1999, para dar respuesta a los principales problemas de la investigación clínica en nuestro hospital. Por una parte, existía una desproporción entre las potencialidades del Hospital Universitario La Paz, tanto cuantitativas (dimensiones, número de pacientes, etc.), como cualitativas (calidad y prestigio de sus profesionales, vinculación universitaria). Por otra parte, el CEIC del hospital gozaba de reconocimiento por la seriedad y consistencia de su actuación, pero veía frenada su influencia debido a la incapacidad de mejorar su respuesta administrativa, entendiéndose como tal los plazos de evaluación y aprobación de proyectos.

Esta situación era similar a la de la gran mayoría de los hospitales de nuestro país, con la única excepción de algunos hospitales catalanes, fundamentalmente el Hospital Clínic i Provincial y el Hospital Vall d'Hebrón de Barcelona, centros que gozan de entidad jurídica propia, lo que les permite efectuar adaptaciones estructurales que afectan a los puntos cruciales de la gestión de los ensayos clínicos.

En este sentido, el paradigma durante los últimos años ha sido el Hospital Clínic i Provincial, donde la creación de una "Agencia de Ensayos Clínicos" supuso una dinamización de todos los procesos implicados en el desarrollo de los ensayos y lo situó a la cabeza de la investigación clínica en Europa. Esta agencia es una unidad independiente interdisciplinaria de la *Fundació Clínic*, aunque vinculada a los Servicios de Farmacología Clínica y Farmacia, y enfocada claramente al desarrollo de la investigación clínica. Su trabajo se centra en el apoyo al CEIC, mediante la recepción y el análisis de los proyectos de investigación clínica y toda la documentación vinculada a ellos, y la recepción, almacenamiento y dispensación de toda la medicación destinada a ensayos clínicos. Además, brinda apoyo técnico y financiero a los investigadores para el desarrollo de ensayos clínicos no vinculados a la industria farmacéutica, participando en la monitorización o en la coordinación de proyectos. Finalmente, trabaja en la identificación de áreas prioritarias con interés especial para la industria, en las que colabora en la optimización de recursos en el hospital, lo que redundará en la llegada de ensayos clínicos en fases más precoces del desarrollo y con mayor interés para el hospital.

En nuestro hospital la secretaría técnica está constituida por dos licenciados superiores con amplios conocimientos en este campo y, desde junio de 2004, además por un auxiliar administrativo a tiempo completo. Su cometido fundamental es dar el soporte técnico a las actividades del CEIC y la gestión de los ensayos clínicos en el hospital. Sus objetivos básicos son:

1. Proporcionar soporte técnico y administrativo al proceso de toma de decisiones del CEIC, aportando todos aquellos documentos y datos relevantes y necesarios que el comité le solicite.
2. Colaborar con los investigadores/promotores/monitores para promover la investigación clínica en nuestro hospital, y que ésta se planifique, desarrolle y complete de acuerdo a las normas legales y bioéticas aplicables.
3. Gestionar la valoración científica y técnica de los ensayos clínicos y llevar a cabo su registro y seguimiento preceptivos, facilitando la gestión económica de los mismos.

Una función importante de la secretaría técnica ha sido establecer una relación fluida y directa con la industria farmacéutica, basada en los potenciales del hospital para la realización de ensayos clínicos:

- El prestigio del hospital en el ámbito nacional e internacional.
- La capacidad de sus profesionales para generar opinión.
- El gran volumen de pacientes que atiende de forma estable.
- Su credibilidad en el medio sanitario para participar en o promover estudios multicéntricos.
- La capacidad para introducir nuevas tecnologías e integrarlas en la práctica asistencial cotidiana.
- La capacidad para difundir los resultados de forma creíble.
- Además de la enorme experiencia en ensayos clínicos.

Desde el punto de vista de la industria, la figura de la secretaría técnica es equiparable a la existencia de una 'ventanilla única', con la considerable disminución de carga burocrática que ello supone. Tras su constitución se celebraron múltiples reuniones con diferentes gerentes y directores de departamentos médicos para proponer la cartera de servicios de nuestros investigadores y hospital.

Asimismo, los investigadores del hospital apreciaron un cambio significativo en el nivel de información que recibían sobre la situación del ensayo clínico, tanto previa a la aprobación como en la negociación del contrato. Se inició, igualmente, un mecanismo de seguimiento de ensayos, para el que se elaboró un formulario de seguimiento que se les remite y deben completar y remitir a la secretaría técnica periódicamente.

El experto conocimiento de la secretaría técnica sobre los requisitos legales y administrativos para la aprobación y autorización de cada tipo de estudio, hace que las consultas por parte de los promotores, tanto investigadores independientes como industria, sean una parte muy importante de su labor diaria.

El total de los ensayos clínicos, estudio observacionales y proyectos de investigación analizados en este estudio fue registrado en la base de datos por secretaría técnica del CEIC durante el periodo analizado.

## 6. La Fundación para la investigación biomédica



La Fundación para la investigación biomédica del Hospital Universitario La Paz (FIBHULP) comenzó su andadura en marzo de 2004, tras establecer un convenio con el Instituto Madrileño da Salud, constituye un magnifico instrumento para vertebrar toda la investigación del hospital. Desde el 1 de enero del 2005 gestiona la totalidad de los recursos en I+D del Hospital Universitario La Paz.

La tramitación de los contratos económicos de los ensayos clínicos que hasta abril de 2006 llevaba a cabo la secretaría técnica del CEIC, es actualmente llevada a cabo por la FIBHULP. Otras de las funciones transferidas fue la emisión de facturas vinculadas a investigación clínica, así como, las correspondientes a la labor de evaluación de los estudios por parte del CEIC del hospital.

La FIBHULP es una herramienta al servicio del hospital que tiene por finalidad gestionar programas y proyectos de investigación clínica y otras actividades relacionadas en el campo de la Biomedicina, para contribuir a la promoción y protección de la salud de la población y al progreso y mejora del sistema sanitario de la Comunidad de Madrid. Además, tiene como objetivo

servir de cauce de gestión para la investigación científico-técnica para, en último término, potenciar la calidad asistencial en el hospital.

## 7. Base de datos del Comité Ético/Aplicación informática

Dentro de las actuaciones concretas para proporcionar soporte al CEIC estuvo la de crear un sistema específico de bases de datos.

La información principal de cada ensayo se registra cuando éste se recibe y es actualizada periódicamente. La base de datos (Microsoft Access 97), creada en 1999, fue concebida y diseñada para registrar los datos más relevantes, tanto metodológicos como administrativos y de seguimiento de cada uno de los ensayos clínicos.

Funcionalidad de la misma:

- Módulo de adquisición de toda la información relativa a ensayos clínicos
  - Proceso de aprobación
  - Proceso de modificaciones
  - Proceso de seguimiento (incluye generación de formulario de seguimiento)
  - Características metodológicas y científicas
  - Proceso de adquisición de acontecimientos adversos graves
  - Módulo de gestión administrativa de documentación del CEIC
- Generación automática de documentación
  - Preactas y actas de las reuniones del CEIC
  - Hojas de evaluación de ensayos clínicos y proyectos de investigación
  - Comunicaciones a investigadores
  - Certificados de aprobación de ensayos y enmiendas
  - Certificados de conformidad del centro para ensayos y proyectos
  - Formulario de captura de datos (evaluación y comentarios) de las reuniones del CEIC
  - Registro de entrada
  - Registro de salida



- Módulo de gestión económica
  - Gestión de contratos
  - Generación de facturas
  - Control de facturación e ingresos

La base de datos permitió la agilización de los trámites administrativos al automatizar prácticamente todas estas tareas. Cabe destacar que desde septiembre de 1999 la comunicación a los promotores de la resolución del CEIC se efectúa en tan sólo 24 horas desde la reunión de sus miembros.

La entrada en vigor de la nueva normativa, desde mayo de 2004, ha modificado el funcionamiento del CEIC como ya hemos descrito en el punto 5 de la revisión bibliográfica. Este hecho ha tenido como consecuencia la exigencia de cambios importantes en la aplicación informática para que cubra la totalidad de las necesidades actuales.

## 8. Búsquedas bibliográficas

Las búsquedas bibliográficas se han realizado a través de la base de datos MEDLINE (PUBMED). PubMed es un proyecto desarrollado por el National Center for Biotechnology Information (NCBI) en la National Library of Medicine (NLM) que permite acceder a la literatura biomédica de la NLM. Actualmente incluye 16 millones de citas de artículos biomédicos de aproximadamente unas 4.600 revistas publicadas desde 1950. Para acceder a PubMed se puede utilizar la siguiente dirección electrónica: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi>

Nuestras búsquedas siempre se han realizado por palabras claves o descriptores (MeSH: Medical Subject Headings), por ser la forma más recomendable para hacer búsquedas al concretar el tema con eficacia.

Una vez accedemos a la pantalla inicial, "pinchamos" MeSH DAtabase en la columna azul de la izquierda de la pantalla. En la primera barra con campos de la parte superior de la pantalla se escribe el término cuya palabra clave se

desea encontrar, por ejemplo "respiratory tract diseases" y "pinchamos" el botón con el termino "Go".

Esto nos lleva a una pantalla que permite perfilar la búsqueda a través de unos subencabezamiento. En primer lugar confirmamos el término correcto pinchando el cuadrado que se encuentra a su izquierda y posteriormente perfilamos la búsqueda. Hay numerosos subencabezamientos (diagnosis, drug therapy, etiology, epidemiology, etc.). En nuestro caso no marcamos ninguno para poder ser nosotros los que elegimos el término y pinchamos en "Send to" para desplegar las posibles opciones de búsqueda. Si deseamos añadir otro término a la búsqueda seleccionamos "Search Box with AND". De esta manera vamos siendo más selectivos en nuestra búsqueda. Se repite el proceso y cuando deseamos obtener el resultado definido de la búsqueda pinchamos "Search PubMed". Existen otras opciones para limitar la búsqueda a través de una pestaña denominada "Limits". A través de ella hemos delimitado autores, años de publicación, tipo de artículo (por ejemplo revisiones, originales, ...), etc.

## 9. Variables analizadas en el estudio

En este punto se definen todas las variables que van a ser analizadas en este trabajo en función de los objetivos a alcanzar.

En primer lugar se contabilizan los tres tipos de protocolos según se han descrito en el punto 3 de esta sección:

**Número de ensayos**

**Número de estudios observacionales**

**Número de proyectos de investigación**

### 1. Características de los ensayos clínicos recibidos en el Comité Ético

a) **Promotor:** individuo, empresa, institución, organización que promueve la realización de un estudio y es responsable del inicio, gestión y/o financiación del mismo.

- **Industria:** nos referimos a entidades privadas, habitualmente laboratorios farmacéuticos.
- **Sociedades/fundaciones:** nos referimos instituciones sin ánimo de lucro; a sociedades científicas, asociaciones de pacientes, fundaciones de investigación. También se incluyen los protocolos promovidos por distintas autoridades sanitarias.
- **Investigadores:** nos referimos a un individuo como persona física o a servicios hospitalarios.

b) **Medicamentos/Productos sanitarios/otros:** se establece cual es el objeto de estudio dentro de estos tres grupos. En el grupo "otros" se engloban los ensayos que se llevan a cabo con intervenciones que no son ni medicamentos ni productos sanitarios.

**c) Fase de desarrollo**

- **Fase I:** estudios de farmacocinética y farmacodinamia que proporcionan información sobre la seguridad del producto (y eventualmente algún dato de eficacia como variable secundaria del estudio) en sujetos sanos o en algunos casos en pacientes, sin grupo comparador. Están incluidos los estudios de bioequivalencia.
- **Fase II:** estudios en pacientes que proporcionan información sobre la seguridad del fármaco ampliando los datos obtenidos en la fase I; se obtiene información preliminar sobre la eficacia del producto, se obtienen datos de la relación dosis-respuesta. Estos ensayos clínicos son controlados y con asignación aleatoria de los tratamientos.
- **Fase III:** estudios en pacientes. destinados a evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento experimental. La mayoría de estos estudios son controlados y aleatorizados.
- **Fase IV:** son ensayos clínicos que se realizan con un medicamento después de su comercialización.

**d) Ámbito de desarrollo:**

- **Unicéntrico:** estudio realizado en un único centro. Es por defecto nacional y por tanto realizado dentro del territorio español.
- **Multicéntrico nacional:** estudio realizado en más de un centro y todos ellos dentro del territorio español.
- **Multicéntrico internacional:** estudio realizado en más de un centro habiendo centros nacionales y otro/s internacional/es.

e) **Control:**

- **Controlados:** bien con tratamiento activo, placebo, control histórico o no tratamiento. Dentro de los controlados diferenciamos por tipo de selección entre:
  - *Asignación aleatoria estricta:* la asignación de los tratamientos en investigación se asignan de forma aleatoria o randomizada, al azar, a cada sujeto en investigación o grupo de sujetos. El objetivo es conseguir que los diferentes grupos sean comparables u homogéneos.
  - *Otras:* cualquier asignación de tratamiento que no se haya producida aleatoriamente.
- **No controlado:** no hay grupo control.

f) **Observación:**

- **Ciegos:** bien el sujeto participante, el investigador observador o ambos ignoran cual de los posibles tratamientos recibe el sujeto participante. También pueden ser ciegos para el evaluador.
- **Abiertos:** no se enmascara la intervención terapéutica. Tanto el sujeto participante como el investigador observador conocen el tratamiento/s que recibe el sujeto participante.

g) **Tipo de sujetos:**

- **Sanos**
- **Pacientes**

h) **Intervalo de edad:**

- **Adultos/ancianos:** mayores de edad.
- **Niños:** desde nacimiento hasta mayoría de edad.
- **Prematuros**

i) **Objetivo Farmacogenético:** aquel que incluye el estudio de material genético perteneciente a los sujetos participantes.

- 
- j) **Organización de investigación por contrato (CRO):** se trata de una persona física o jurídica contratada por el promotor para gestionar y/o realizar la investigación en su nombre. Ofrecemos el dato de si está contratada o no.
  
  - k) **Servicio:** servicio al que pertenece el investigador principal. Existen casos en los que no hay un investigador asignado, se trata de estudios aprobados por el CEIC Regional de Madrid para toda la Comunidad Autónoma pero falta establecer quienes serán los investigadores principales. Cabe la posibilidad de que estos estudios nunca lleguen a llevarse a cabo en nuestra área.
  
  - l) **Presupuesto económico por los datos completos y evaluables de un sujeto:** presupuesto, en euros, acordado entre promotor e investigador por dichos datos.

## 2. Cumplimiento y seguimiento

**Número de sujetos comprometidos:** es el número de sujetos acordado entre investigador y promotor como objetivo a incluir en el estudio y en el centro. Este dato está recogido en el contrato económico firmado entre el investigador, promotor y centro/FIBHULP.

### **Número de evaluaciones que ha realizado el CEIC y su evolución anual**

#### **CUMPLIMIENTO**

- a) **Fecha de aprobación:** Fecha en que se aprueba el estudio por el CEIC si así hubiera ocurrido. Si no ha sido aprobado figura como Denegado
- b) **Fecha de autorización por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios/Comunidad Autónoma de Madrid:** Es la fecha en que el ensayo se autoriza por la Autoridad Sanitaria competente.
- c) **Fecha de recepción de Dirección/Gerencia:** Se trata de la fecha en la que el contrato económico finaliza el circuito de firmas. Es la fecha del último firmante que generalmente es el Gerente de nuestro centro. Estas son las causas por las que puede no haber contrato firmado:

- **Anulación/denegación del ensayo:** cuando el estudio es denegado por el CEIC, no se autoriza por la autoridad competente o por diferentes razones, no llega a iniciarse en el centro.
- **Ensayos no HULP:** cuando el ensayo no se realiza en el nuestro centro.
- **No aplica:** estudios sin presupuesto económico. En los últimos años, se firma un contrato económico aunque la memoria económica sea de cero euros.

- d) **Fecha de inicio del centro:** es la fecha en la que se hace la visita de inicio al Hospital La Paz y con ello el promotor considera que todas las circunstancias que rodean al estudio están solventadas y el investigador está en condiciones de comenzar el estudio.
- e) **Fecha de inclusión del primer paciente:** es la fecha de inclusión del primer paciente en el Hospital La Paz.
- f) **Número máximo de sujetos incluidos:** número de pacientes incluidos en el Hospital La Paz en el estudio. Se refiere a todos los pacientes incluidos, randomizados o no, evaluables o no.
- g) **Número máximo sujetos randomizados:** número de pacientes randomizados en el Hospital La Paz en el estudio.
- h) **Número máximo de sujetos finalizados:** número de pacientes que realizan todas las visitas programadas en el estudio, en el Hospital La Paz.
- i) **Días transcurridos entre la fecha de visita de inicio y la fecha de aprobación del CEIC, o fecha de aprobación AEMPS, o fecha de recepción de Dirección/Gerencia (la que sea posterior en el tiempo).**
- j) **Días transcurridos entre la fecha de inclusión del primer paciente y la fecha de la visita de inicio**
- k) **Máximo número de sujetos randomizados vs pacientes comprometidos**
- l) **Máximo de pacientes randomizados vs máximo de pacientes incluidos**
- m) **Máximo de pacientes finalizados vs máximo de pacientes randomizados**



### SEGUIMIENTO

- a) **Correspondencia vinculada:** es toda la correspondencia vinculada a la realización del ensayo, quedando excluida de la misma los seguimientos, finalizaciones, enmiendas menores, enmiendas mayores, y envío de acontecimientos adversos graves e inesperados.
- b) **Número de seguimientos:** engloba
- |  |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Informes periódicos de seguimiento</li><li>▪ Finalización del ensayo</li><li>▪ Finalización anticipada. Se refiere a cancelaciones, interrupciones y anulaciones.</li><li>▪ Resumen del informe final de los resultados.</li></ul> |
|--|
- c) **Enmiendas mayores:** número de enmiendas mayores que han sido notificadas por el promotor.
- d) **Enmiendas menores:** número de enmiendas menores que han sido notificadas por el promotor.
- e) **Número de acontecimientos adversos graves e inesperados:** número de comunicaciones de sospechas de acontecimientos adversos graves e inesperados que puedan estar relacionadas con el uso de un determinado medicamento en investigación en un ensayo clínico que se esté desarrollando en nuestro Hospital.
- f) **Fecha de cierre:** es la fecha notificada por el promotor como fecha de cierre del estudio en el centro.

## g) Tipos de cierre

- **Finalización:** estudio finalizado de acuerdo a lo previsto en el protocolo.
- **Anulación:** estudio ha sido cerrado antes de iniciar la inclusión de pacientes.
- **Cancelación:** estudio cerrado tras iniciar la inclusión de pacientes por motivos diferentes a la finalización programada del estudio.
- **Denegación:** en caso de que el estudio sea denegado por el CEIC evaluador.
- **Interrupción:** el estudio se interrumpe con la posibilidad que continuar si se soluciona el problema acontecido.
- **No autorización:** el estudio no se autoriza por las autoridades competentes (AEMPS/CAM).

## h) Causa de cierre:

- **CEIC:** el CEIC evaluador decide denegar el estudio.
- **Por protocolo:** el estudio finaliza según lo marcado en el protocolo.
- **Acontecimientos adversos/seguridad:** el promotor decide suspender la realización del ensayo por razones de seguridad o aparición de acontecimientos adversos inesperados.
- **AEMPS/CAM:** las autoridades sanitarias no autorizan el estudio.
- **Baja efectividad:** por baja efectividad del fármaco en estudio.
- **Problemas de reclutamiento:** por baja tasa de inclusión de sujetos en el centro o en el estudio en su globalidad.
- **Equipo investigador:** por decisión del equipo investigador.
- **Vencimiento de plazos:** el estudio no puede llevarse a cabo por problemas con los plazos.
- **Decisión del promotor:** el promotor decide su anulación o cancelación por diferentes motivos (estrategia comercial, problemas de fabricación del fármaco etc.)
- **Otros:** por razones que no se recogen en las causas anteriores.

## i) Fecha del informe final definitivo del estudio.

### **3. Actividad investigadora en nuestro CEIC y los Planes Nacionales de Investigación Científica**

Para analizar la coherencia entre la actividad investigadora en la que ha participado como evaluador nuestro CEIC y las prioridades establecidas en los Planes Nacionales de Investigación Científica 2000-2003 y 2004-2007 hemos analizado las variables:

a) Entidad clínica

b) Grupo de patología

La clasificación de las patologías de los protocolos evaluados por este CEIC la hemos realizado acogiéndonos a la Clasificación Internacional de Enfermedades (International Classification of Diseases: ICD)<sup>61</sup>. La ICD es una clasificación estructurada que utiliza 3 caracteres alfanuméricos (del A00 al Z99) para la codificación de las mismas. Publicada por la Organización Mundial de la Salud, la versión vigente es la segunda edición de la décima versión, publicada en 2005 (ICD-10). La clasificación se estructura en 22 capítulos de tal forma que cada primera letra de la codificación se corresponde con un capítulo. La **tabla V** nos muestra esta clasificación.

**Tabla V.- Grupos de enfermedades en función de la Clasificación Internacional de Enfermedades (ICD-10)**

1. **Enfermedades Infecciosas y parasitarias** (A01-A09; A15-A99; B00-B09; B15-B99)
  2. **Neoplasias** (C00-C96; D00-D47)
  3. **Enfermedades de la sangre y del sistema inmunológico**(D50-D77; D80-D89)
  4. **Enfermedades endocrinas** (E00-E07; E10-E16; E20-E35; E40-E90)
  5. **Trastornos mentales** F00-F99)
  6. **Enfermedades del sistema nervioso central y de los órganos sensoriales** (G00-G13; G20-G26; G30-G35; G40-G47; G50-G64; G70-G73; G80-G83; G90-G99)
  7. **Enfermedades de los sentidos** (H00-H06; H10-H13; H15-H22; H25-H28; H30-H36; H40-H62; H65-H70; H80-H83; H90-H95)
  8. **Enfermedades del sistema cardiovascular** (I00-I09; I11-I15; I20-I28; I30-I52; I60-I89; I95-I99)
  9. **Enfermedades del sistema respiratorio** (J00-J06; J10-J18; J20-J22; J30-J47; J60-J70; J80-J86; J90-J99)
  10. **Enfermedades del sistema digestivo** (K00-K14; K20-K31; K35-K46; K50-K67; K70-K77; K80-K87; K90-K99)
  11. **Enfermedades de la piel** (L00-L08; L10-L15; L20-L30; L40-L45; L50-L75; L80-L99)
  12. **Enfermedades del aparato locomotor** (M00-M25; M30-M36; M40-M54; M60-M99)
  13. **Enfermedades del sistema genito urinario** (N00-N08; N10-N23; N25-N51; N60-N64; N70-N77; N80-N98)
  14. **Enfermedades del embarazo, parto y puerperio** (O00-O08; O10-O16; O20-O48; O60-O75; O80-O92; O95-O99)
  15. **Enfermedades del feto y recién nacido** (P00-P08; P10-P15; P20-P39; P50-P61; P70-P78; P80-P83; P90-P96)
  16. **Enfermedades congénitas, malformaciones y alteraciones cromosómicas** (Q00-Q18 ; Q20-Q28 ; Q30-Q45 ; Q50-Q56 ; Q60-Q99)
- Además, hemos añadido a nuestra clasificación los siguientes epígrafes:
17. **Sedación/analgesia**
  18. **Transplantes**
  19. **Alergias**
  20. **Otros**
  21. **Salud pública/vacunas**

## 22. Investigación farmacéutica/bioequivalencia

Dentro del epígrafe "Otros" se encuentran aquellos protocolos que no se acogen a ninguno del resto de epígrafes.

Pese a la ausencia de referencias claras en el PNIC 2000-2003<sup>1</sup> de prioridades temáticas frente a las que enfrentarlas para evaluar la coherencia investigadora en nuestro ámbito, es cierto que, dentro del área de biomedicina, se presentaban como objetivos la investigación, desarrollo y aplicación de nuevas tecnologías (investigación geonómica y sus consecuencias, desarrollo de modelos animales celulares para el estudio de enfermedades humanas, terapia génica e ingeniería celular tisular, investigación farmacéutica); la investigación clínica, fisiopatológica y terapéutica; y la investigación epidemiológica, en salud pública y en servicios de salud. También es dentro de este PNIC 2000-2003 donde se planteaba el objetivo de que existan centros de investigación de excelencia en hospitales, siendo el principal objetivo el desarrollar una estrategia global que aproxime investigación básica y clínica así como introducir realmente y potenciar el concepto del hospital como centro de investigación; y en el se reconoce la necesidad de priorizar el área de biomedicina para satisfacer los retos de la práctica clínica y el tratamiento de las enfermedades y se recuerda la "persistencia de grandes grupos de enfermedades (**cardiovasculares, neoplásicas, degenerativas, infecciosas, entre otras**) responsables de una gran morbilidad, mortalidad y pérdida potencial de años de vida productivos". Pero es en el PNIC del 2004-2007<sup>2</sup> donde de forma más clara se establecen las prioridades temáticas. Concretamente, dentro del Programa Nacional de Biomedicina, Área de Ciencias de la Salud, las prioridades temáticas son **cáncer, enfermedades cardiovasculares, enfermedades del sistema nervioso y mentales, enfermedades infecciosas y sida, enfermedades genéticas, modelos de enfermedad y terapia, enfermedades crónicas e inflamación, investigación farmacéutica, salud pública e investigación en servicios de salud.**

#### 4. Evaluación y plazos. Repercusión del Real Decreto 223/2004

##### EVALUACIÓN

- a) **Aprobaciones directas:** el CEIC aprueba el protocolo sin solicitar aclaraciones.
- b) **Denegaciones:** el CEIC decide la denegación del estudio directamente o tras solicitud de aclaraciones.
- c) **Solicitud de aclaraciones:** en el caso de que el CEIC haya considerado solicitar aclaraciones o modificaciones al promotor.
- d) **Aprobaciones tras solicitud de aclaraciones:** el CEIC decide la aprobación del estudio tras la valoración positiva de la respuesta del promotor.
- e) **Anulación previa a la resolución del CEIC:** el estudio se anula antes de que el CEIC haya tomado una decisión.

f) **Tipo de aclaraciones solicitadas:**

- **Hoja de información y consentimiento informado:** aquellas que se refieren tanto a la hoja de información como al consentimiento como tal.
- **Maleficencia:** cualquier aclaración sobre aspectos del protocolo que incidía en el balance riesgo/beneficio de forma que podría ser inaceptable la exposición de un sujeto al global de la investigación.
- **Seguro:** cualquier aclaración referida al seguro que de acuerdo a la ley debe cubrir la investigación en humanos.
- **Diseño del estudio:** aclaraciones que se refieren al diseño del protocolo. Justificación, criterios de inclusión/exclusión, criterios de retirada etc.
- **Estadística:** se refieren a cualquier aspecto relacionado con el análisis estadístico y/o tamaño de la muestra a estudiar.
- **Medicación:** se refieren a la/s medicación/es en estudio, ya sea fármaco activo o placebo. No se refiere a medicaciones concomitantes permitidas o prohibidas durante la investigación.
- **Otros aspectos:** se refieren a aspectos logísticos del centro, aspectos relacionados con del equipo investigador y la falta de documento básica que debe presentarse al CEIC.

g) **Número de estudios evaluados por el CEIC del Hospital La Paz:** nos indica si el estudio fue evaluado por el CEIC de nuestro hospital.

h) **Número de ensayos multicéntricos con medicamentos (EMM):** ensayos multicéntricos con medicamentos (EMM) después de la entrada en vigor del RD 223/2004.

i) **CEIC de referencia:** es el CEIC que, en estudios multicéntricos con medicamentos, ha sido elegido por el promotor para emitir el dictamen único. Afecta a los ensayos regulados por el RD 223/2004.

**PLAZOS**

- a) **Fecha de recepción de la documentación:** fecha en la que se registra un protocolo en la base de datos del CEIC.
- b) **Fecha de evaluación:** fecha en que se evalúa el ensayo, estudio o proyecto por el CEIC del Hospital Universitario La Paz.
- c) **Fecha de aprobación del protocolo**
- d) **Fecha de respuesta a las aclaraciones solicitadas por el CEIC**
- e) **Días transcurridos entre la fecha de recepción y la fecha de evaluación de la documentación por el CEIC**
- f) **Días transcurridos entre la fecha de evaluación y la fecha de aprobación por el CEIC**
- g) **Días transcurridos entre la fecha de recepción y la fecha de aprobación por el CEIC**
- h) **Días transcurridos desde que se solicitan aclaraciones hasta que son recibidas en el CEIC:** este proceso puede repetirse, de ahí la numeración consecutiva: 1, 2, 3, 4 si la respuesta recibida genera otra solicitud de aclaraciones.



**5. Los proyectos de investigación**

- a) **Número de proyectos recibidos por año**
  
- b) **Servicio:** es el servicio del hospital al que pertenece el investigador principal involucrado en la realización del ensayo clínico
  
- c) **Investigación básica:** si/no
  
- d) **Objetivo genético:** si/no
  
- e) **Financiación:** diferenciamos entre los financiados si es pública y privada y si es pública cuantos son FIS

## 6. La investigación clínica en Neumología

a) **Número de estudios en patología respiratoria:** Se han incluido los estudios que investigan enfermedades que afectan al aparato respiratorio. Por tanto, las agrupadas en el grupo 9 de la Clasificación Internacional de Enfermedades (ICD-10) y además el cáncer de pulmón que pertenece al grupo 2 de dicha clasificación. No todos los protocolos se llevan a cabo en el servicio de Neumología.

- **Número de ensayos clínicos**
- **Número de estudio observacionales**
- **Número de proyectos de investigación**

b) **Tipo de promotor y promotores más frecuentes**

c) **Entidades clínicas estudiadas**

d) **Servicios en los que se realizan los estudios en patología respiratoria**

e) **Medicamentos / productos sanitarios / otros**

f) **Población en estudio y rango de edad**

g) **Fase de desarrollo y ámbito de los ensayos clínicos en patología respiratoria**

h) **Número de estudios con objetivos genéticos**

i) **Presupuestos económicos**

j) **CRO si/no**

k) **Tipo de aclaraciones solicitadas**

l) **Comparación de los ensayos clínicos en patología respiratoria frente al resto de ensayos clínicos.**

m) **Cumplimiento y seguimiento del servicio de Neumología**

## 10. Análisis estadístico

La descripción de los datos cualitativos se realiza en forma de frecuencias absolutas y porcentajes y los datos cuantitativos mediante media  $\pm$  desviación típica, mediana, mínimo y máximo.

En la comparación de datos cuantitativos entre dos grupos, se utilizó un test de la  $t$  Student para datos independientes como prueba paramétrica y el test de la U de Mann-Whitney como prueba no paramétrica, dependiendo de la distribución de los datos.

En la comparación de datos cuantitativos entre más de dos grupos, se utilizó un análisis de la varianza de un factor como prueba paramétrica y el test de Kruskal-Wallis como prueba no paramétrica, dependiendo de la distribución de los datos.

Los datos cualitativos se compararon mediante el test de la Chi-cuadrado o el test exacto de Fisher.

Todas las pruebas estadísticas se han considerado bilaterales y como valores significativos, aquellos  $p$  inferiores 0.05. Los datos se han analizado con el programa estadístico SPSS 9.0 (SPSS Inc.).

## **11. Aspectos éticos**

Todas las personas que han manejado la información de este trabajo están sujetas a un compromiso de confidencialidad y en todo momento se mantiene en lo relacionado con el título del ensayo, el promotor, el investigador y los sujetos participantes.

El CEIC del Hospital La Paz, tanto en su composición, como en sus procedimientos normalizados de trabajo cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95) tal y como se establece en el RD 223/2004 y Decreto 39/94 de la Comunidad de Madrid.

## 12. Potencial aplicabilidad de los resultados

Cada año se inician, en nuestro ámbito de actuación un 30% de los ensayos clínicos autorizados por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios para todo el país. Además, el Hospital Universitario La Paz se sitúa un 52% por encima de la media de los hospitales de madrileños en investigación clínica con fármacos.

Es numerosa la bibliografía que podemos encontrar sobre la actividad de los CEICs de este país desde la perspectiva de los investigadores y los promotores<sup>44,62,63,64,65,66</sup>, pero muy escasa desde la perspectiva de los propios CEICs<sup>59,67</sup> y, en cualquier caso, diferente en muchos aspectos a la aquí analizada. La escasez de bases de datos oficiales diseñadas para la explotación de la información relacionada con los ensayos clínicos hace que los resultados derivados de este estudio sean aun de una mayor relevancia.

Este estudio nos permite conocer cuál es la investigación clínica que se realiza en un hospital universitario de tercer nivel; además, por la representación del mismo dentro de la Comunidad Autónoma de Madrid, los resultados nos orientan sobre el perfil de la investigación en dicha comunidad y en el conjunto del territorio español ya que cada año se inician, en su ámbito de actuación un 27.3% de los ensayos clínicos autorizados por parte de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios para todo el país. Pero este estudio pretende aportar algo más que esa imagen global de la investigación clínica en España; nos hemos detenido en analizar aquellos aspectos de la investigación clínica que nos permiten conocerla mejor y sacar conclusiones de las que se puedan beneficiar todos los involucrados en la misma: promotores, investigadores, CEICs, Direcciones/Gerencias de hospitales, Agencias Reguladoras, pacientes, y por ende, nuestra sociedad. Conoceremos las patologías que más se investigan y cuales son los servicios hospitalarios más participativos en investigación clínica; también cuales han sido, dentro del Hospital Universitario La Paz de Madrid, los servicios más eficientes.

Es fundamental para el desarrollo de nuestra sociedad la inversión en investigación, y en el caso de la investigación clínica, este trabajo nos permite conocer cuales son realmente los presupuestos de la misma en el ámbito de un centro hospitalario público español. El conocimiento de este dato permitirá valorar a las Direcciones/Gerencias de los hospitales si no es fundamental para un hospital apostar por la investigación clínica dotando al centro de una infraestructura, medios y recursos que capten dicha investigación. Nosotros lo consideramos básico.

Es cierto que sin la existencia de investigadores que manifiesten objetivamente su excelencia investigadora, ningún centro hospitalario puede convertirse en un centro de excelencia y esta peculiaridad también se analiza en este estudio. Las ventajas que ofrecería esta circunstancia no pasarían desapercibidas a los promotores de la investigación clínica que son, en el 92% de los fármacos disponibles, la industria farmacéutica<sup>68</sup>. Además, debemos tener presente el dato de que el 75,6% de nuestros ensayos clínicos están promovidos por laboratorios farmacéuticos internacionales y que por tanto, si podemos demostramos que nuestro hospital es un centro de excelencia, no sólo estaremos invirtiendo en nuestro hospital, sino que estaremos invirtiendo por nuestro país en su conjunto, ya que estaríamos compitiendo directamente con otros países para captar presupuestos de investigación clínica de multinacionales farmacéuticas.

Para la industria farmacéutica el factor tiempo en investigación clínica es crucial por su asociación al coste capitalizado<sup>68,69</sup> y en este trabajo además se analizan tiempos, no solo del CEIC, también de los promotores, siendo este último ejercicio algo realmente novedoso.

Al exponer la metodología de trabajo de nuestro CEIC y el tipo de aclaraciones solicitadas tras realizar la evaluación de los protocolos de ensayos, estudios y proyectos de investigación clínica, así como todo el seguimiento en el que participa nuestro CEIC, creemos poder ofrecer una idea precisa de todo el trabajo que rodea a su actividad. El análisis de datos de cumplimiento,

---

seguimiento, evaluación y plazos son indicativos de calidad investigadora del hospital, de sus investigadores y de nuestro CEIC.

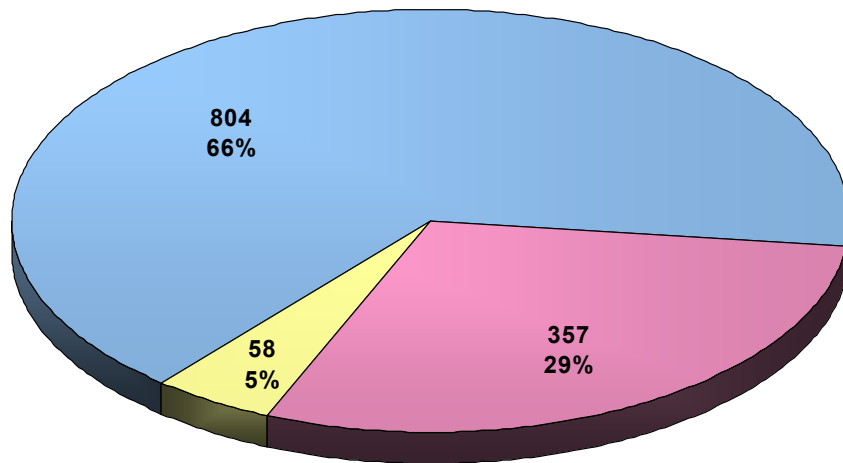
Los datos de este trabajo han de ser de interés para todos los involucrados en la investigación clínica, pero especialmente para promotores y para las Direcciones/Gerencias de los grandes hospitales; en este último caso a la hora de llevar a cabo futuros planes de acción orientados a mejorar la investigación en nuestra comunidad y a apoyar iniciativas encaminadas a cubrir las necesidades reales que tienen los pacientes y la población en general.

## **IV. RESULTADOS**

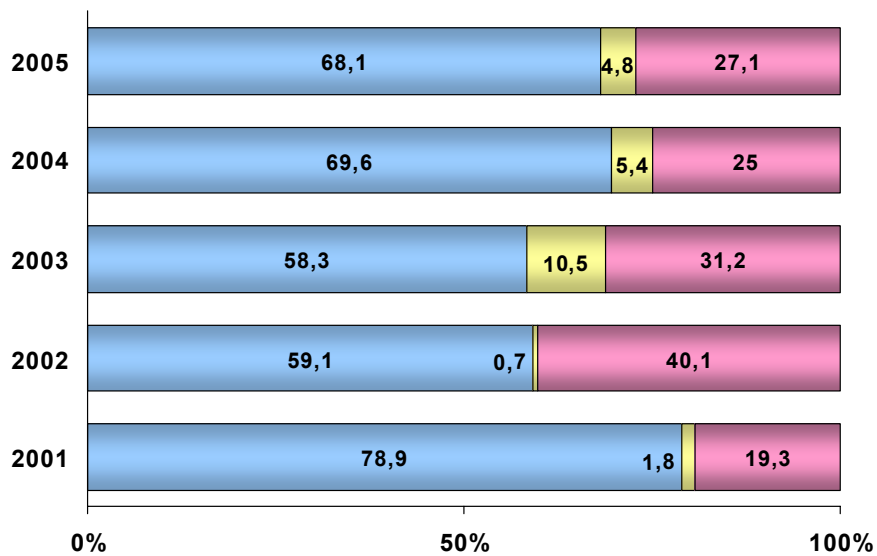


## IV. RESULTADOS

Durante los cinco años evaluados, el comité del Hospital Universitario La Paz ha celebrado 76 reuniones y ha registrado 1.219 estudios. Ochocientos cuatro (un 65,9%) son **ensayos clínicos**, 58 (4,8%) **estudios observacionales** y 357 (29,3%) **proyectos de investigación**. Las figuras 5 y 6 nos muestran la distribución global y anual de los 1.219 estudios registrados en el CEIC de nuestro hospital.



- Ensayos clínicos
- Proyectos de investigación
- Estudios observacionales



- Ensayos clínicos
- Estudios observacionales
- Proyectos de investigación

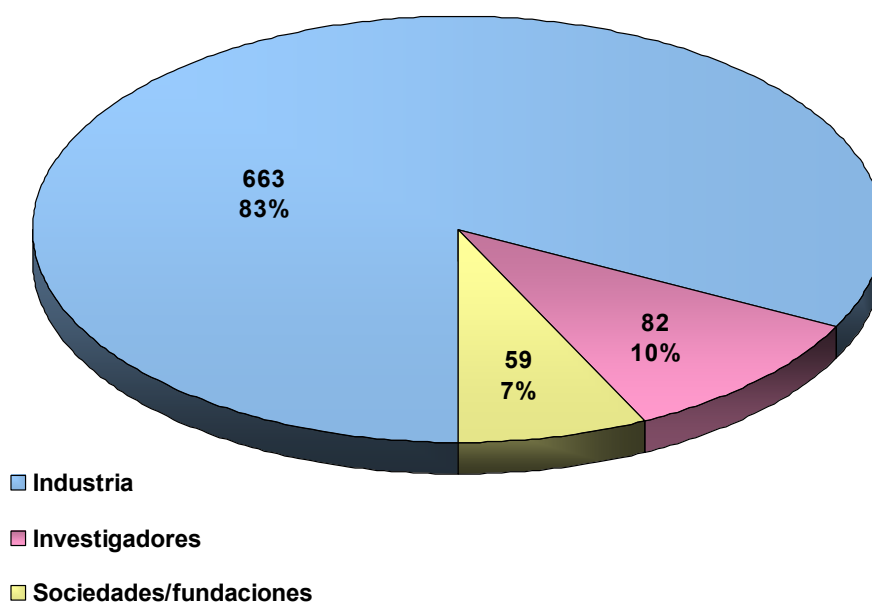
Destaca el aumento de los proyectos de investigación en el año 2002 y de estudios observacionales en el 2003. En ambos casos, tras un reajuste, existe una consolidación en las cifras.

### 1. Características de los ensayos clínicos recibidos en el CEIC

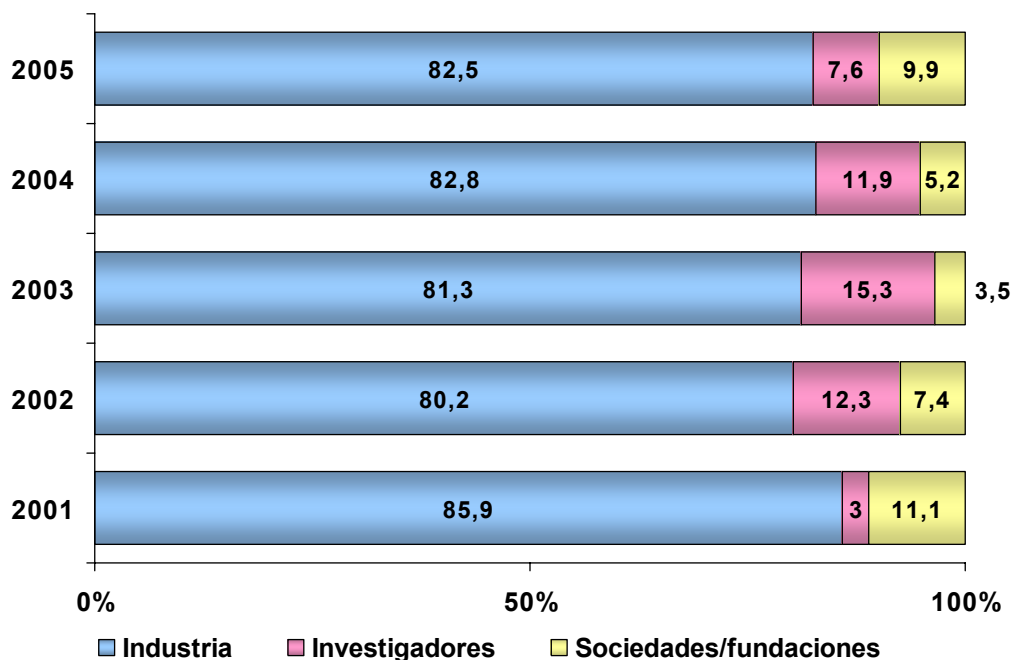
Aunque el CEIC del Hospital Universitario La Paz tutela a todos los centros del área sanitaria 5, al exponer los resultados y en la discusión posterior, nos referiremos generalmente a nuestro hospital y a sus servicios y no a los servicios pertenecientes al área 5 de salud de nuestra comunidad. Lo consideramos justificado ya que el 92% de los ensayos estudiados son llevados a cabo en nuestro hospital, un 4,4% en centros de salud del área y un 3,6% en centros privados.

En este apartado nos centramos exclusivamente a en los ensayos clínicos. Al analizar las variables, los resultados obtenidos quedan recogidos en diferentes figuras.

La distribución global de los ensayos según el **tipo de promotor** se representa en la **figura 7**. Un 83% están promovidos en exclusividad por la industria farmacéutica.

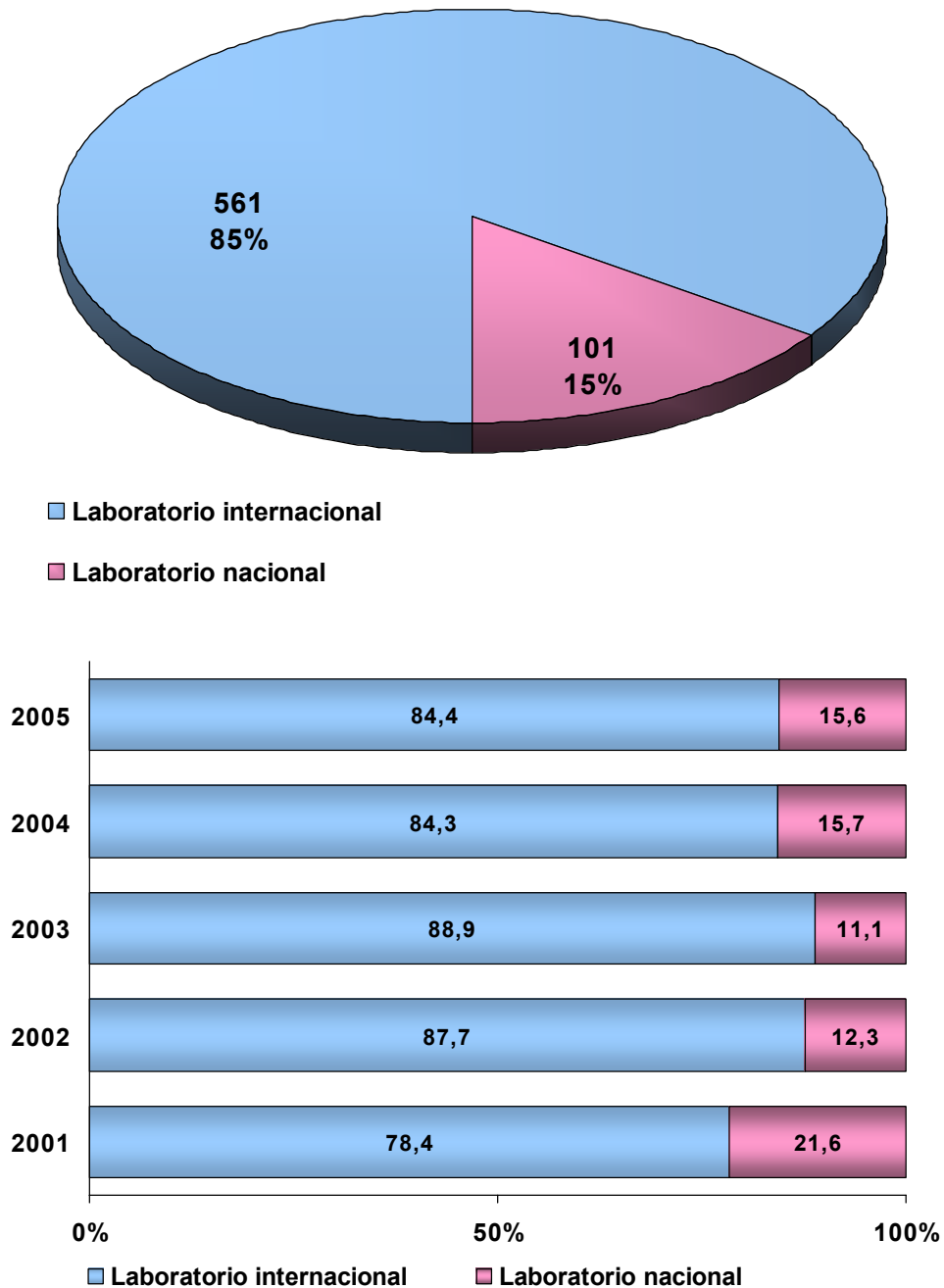


La evolución anual de los tres tipos de promotores definidos en las variables se muestra en la **figura 8**.



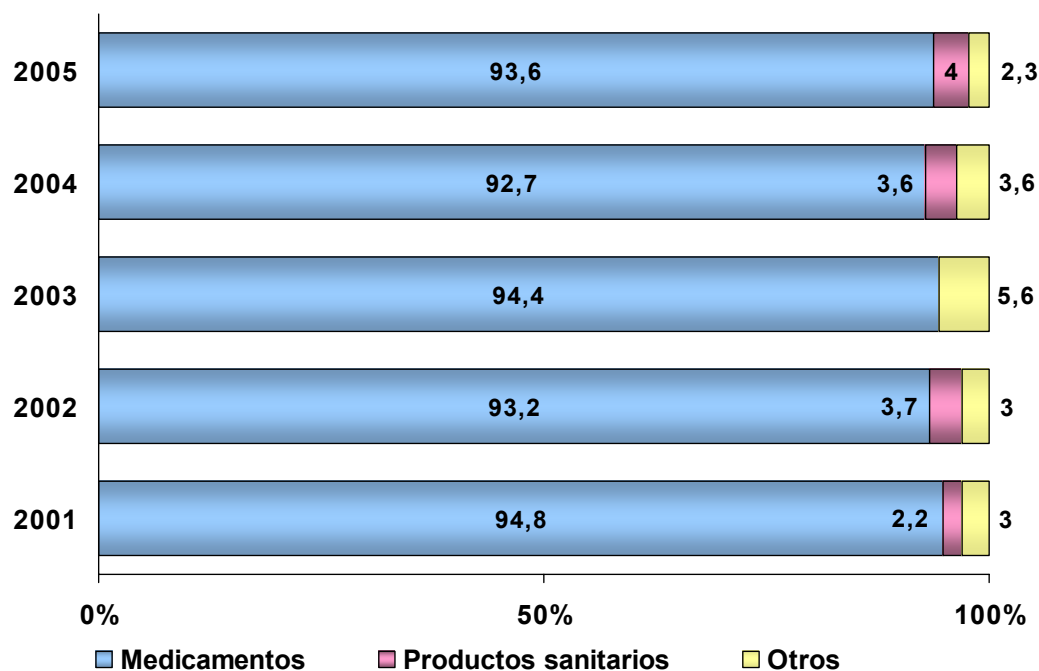
La gráfica ilustra el sostenimiento en la proporción de ensayos clínicos con medicamentos a lo largo de estos años. La distribución del tipo de promotor ha ido cambiando en los años de estudio ( $p=0,005$ ). En el año 2001 hay pocos investigadores, la industria tuvo un pico en el año 2004 y en el 2003 hay una menor proporción de sociedades/fundaciones.

En las figuras 9 y 10 se hace una diferenciación, dentro de los laboratorios farmacéuticos en función de su origen, bien sea nacional o internacional.



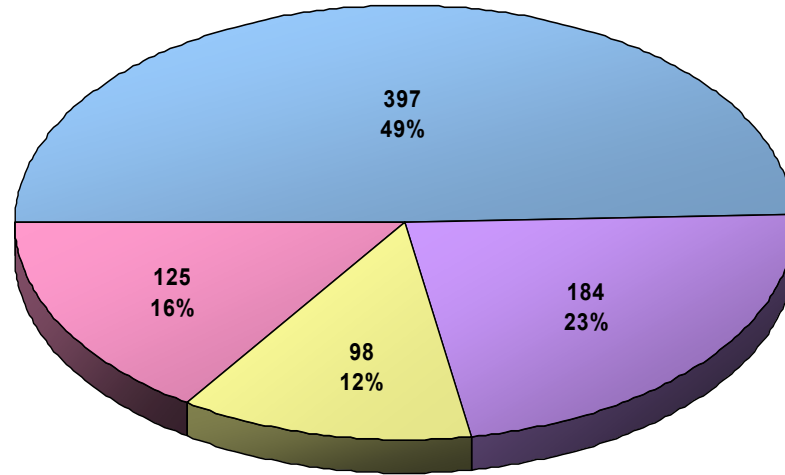
Tan solo el 15% de los laboratorios farmacéuticos promotores de los ensayos son nacionales y su proporción no se modifica significativamente a lo largo de los cinco años analizados.

La figura 11 nos muestra si los ensayos son llevados a cabo para estudiar medicamentos, productos sanitarios u otras intervenciones y su distribución por años.

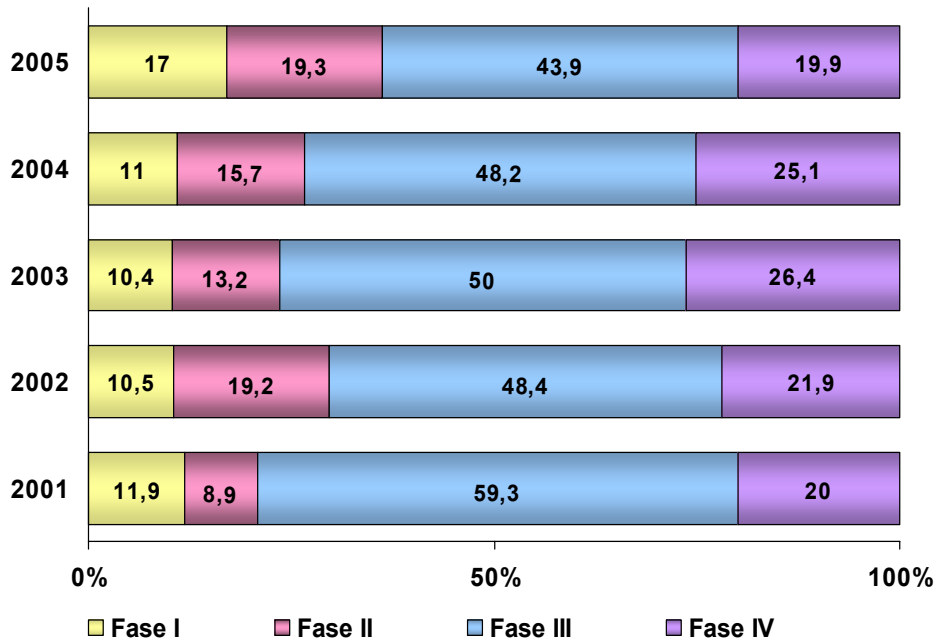


Más del 90% de los ensayos clínicos investigan sobre medicamentos todos los años. La cifra de ensayos con productos sanitarios está entre el 2,2% y el 4% menos en el año 2003 donde no se llevaron a cabo este tipo de ensayos. Los ensayos con otros tipos de intervención, superan por una pequeña diferencia a los efectuados con productos sanitarios.

Las figuras 12 y 13 nos muestran la distribución de los 804 ensayos según su fase de desarrollo.

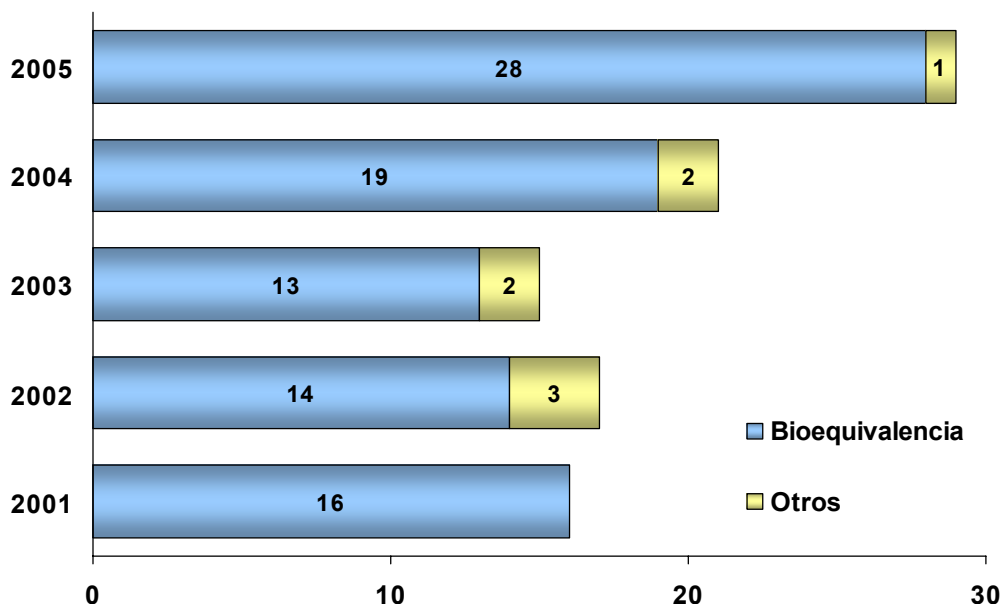


■ Fase I    ■ Fase II  
■ Fase III    ■ Fase IV

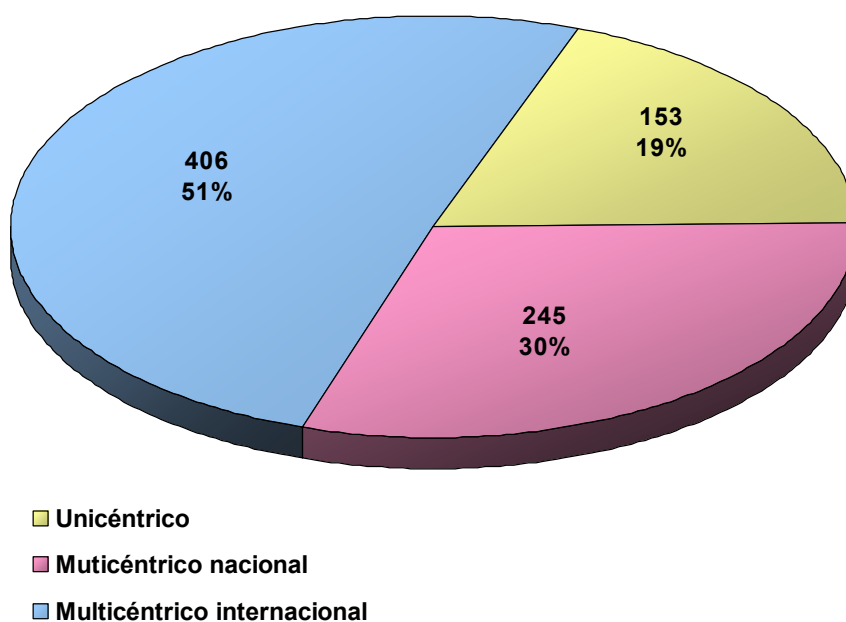


Al observar la evolución a lo largo de los años, existe una tendencia al incremento en las fases tempranas (fases I y II).

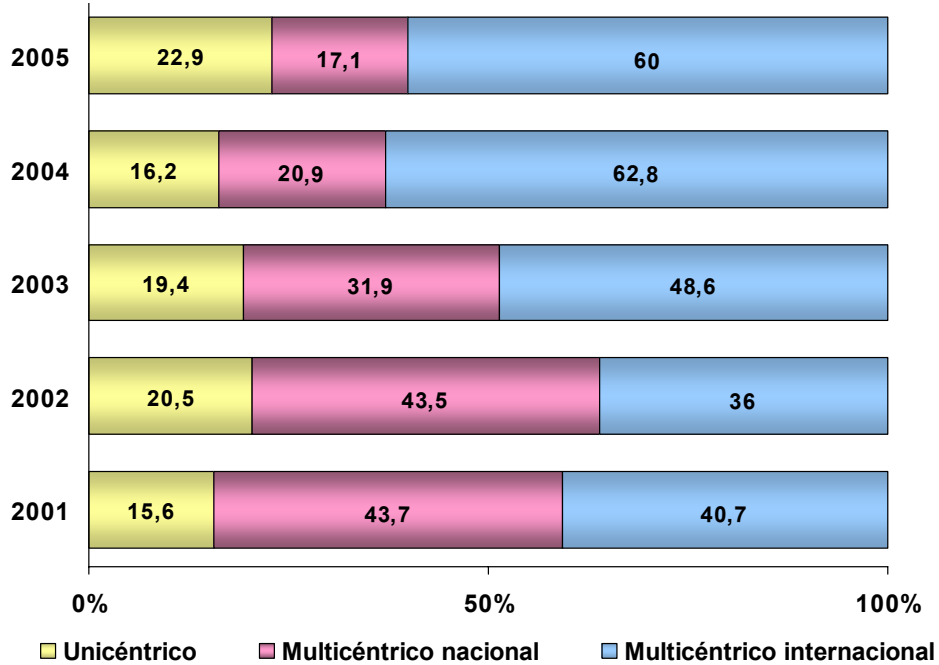
La **figura 14** representa la diferencia, dentro de los ensayos en fase I, de los ensayos de bioequivalencia de los que no lo son. En nuestro ámbito destaca, en primer lugar, que el 91,8% de los ensayos de fase I tienen objetivos de bioequivalencia y, en segundo lugar, su incremento en el último año.



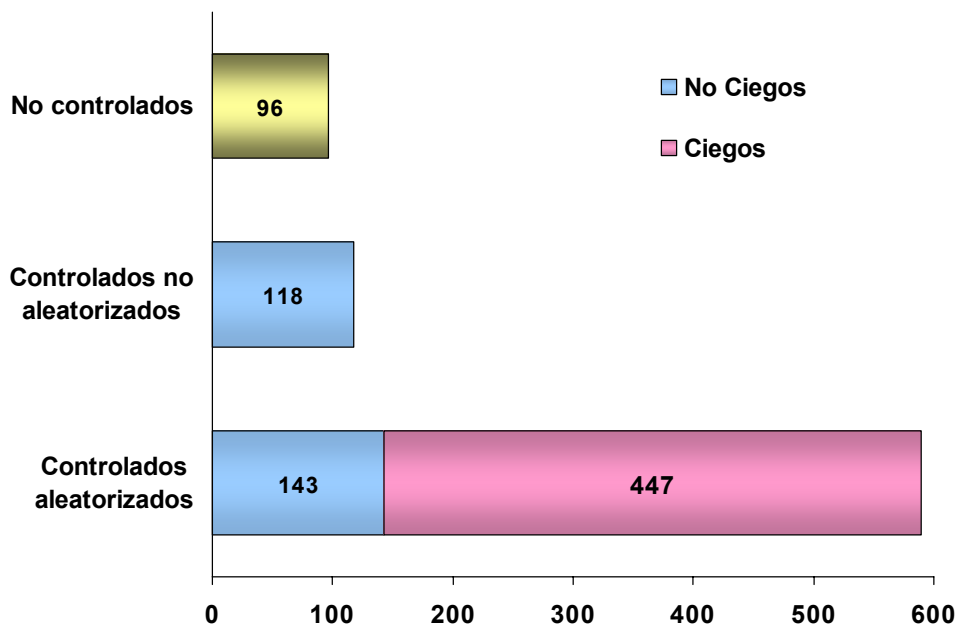
La distribución global de los 804 ensayos según su **ámbito de desarrollo** se muestra en la **figura 15**. Cabe destacar que el 51% son multicéntricos e internacionales.



En la **figura 16** se detalla el mismo reparto por cada año analizado. Hay que mencionar la disminución de ensayos multicéntricos nacionales y el aumento significativo de los internacionales en los dos últimos años ( $p < 0,001$ ).

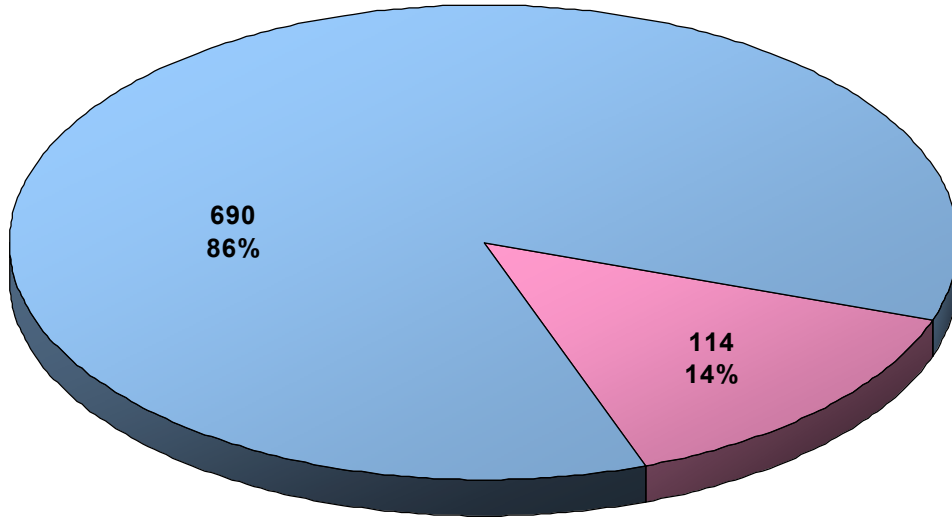


El análisis de las variables que nos dan información sobre el **diseño** de los ensayos, se recogen en la **figura 17**. El 88,1% son ensayos controlados y de ellos el 83,3% son además aleatorizados. La observación es ciega en el 55,6% y abierta en el 44,4% de los casos.

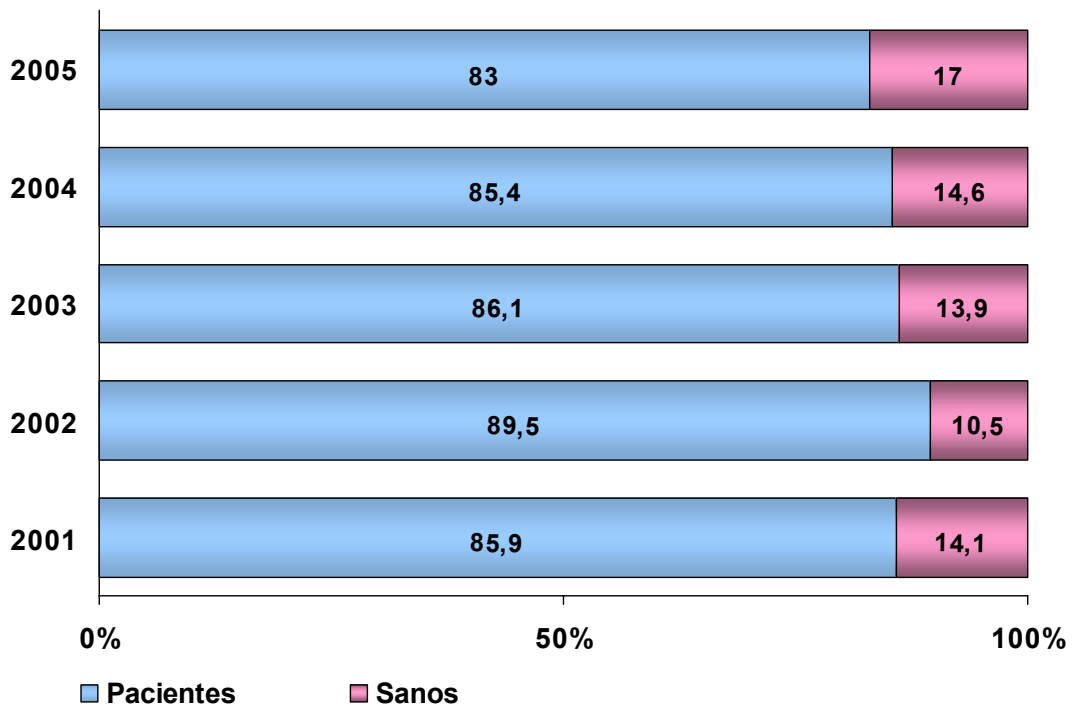




Teniendo en cuenta la **población en estudio**, las **figuras 18 y 19** nos muestran su condición de pacientes frente a sujetos sanos que es, en el global, de un 86% frente a 14%. Los sujetos sanos participan en ensayos de fase I y en ensayos con objetivos de profilaxis con vacunas.

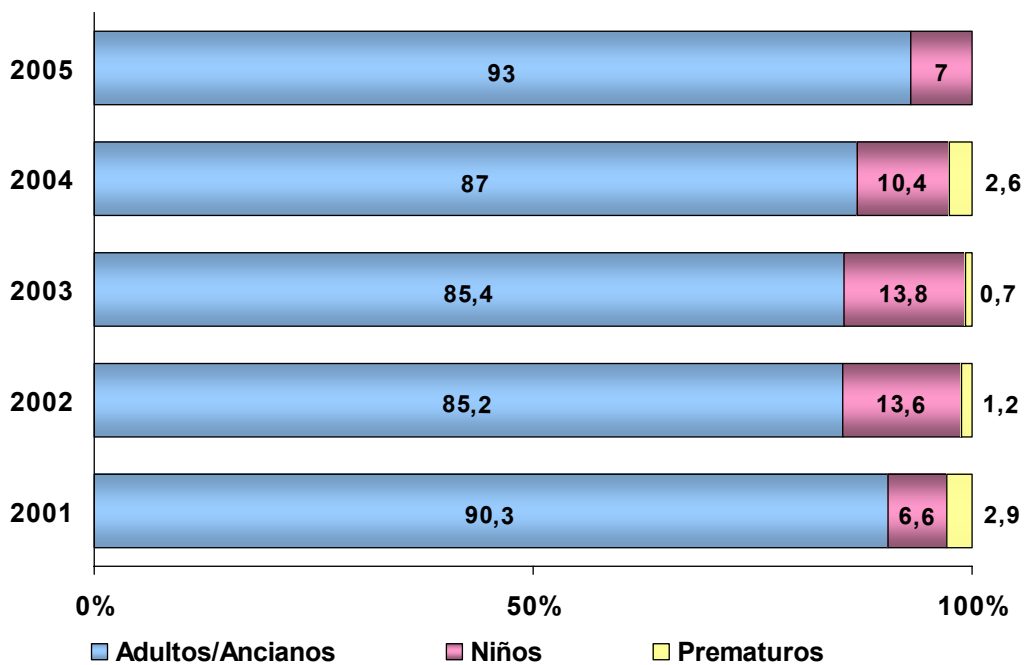
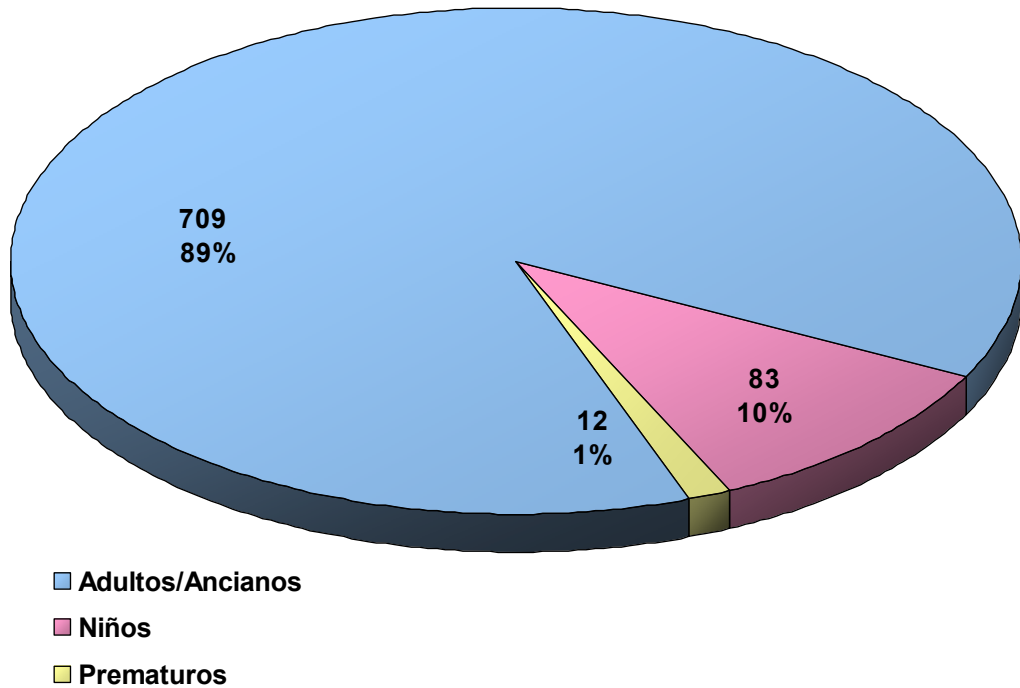


■ Pacientes  
■ Sanos



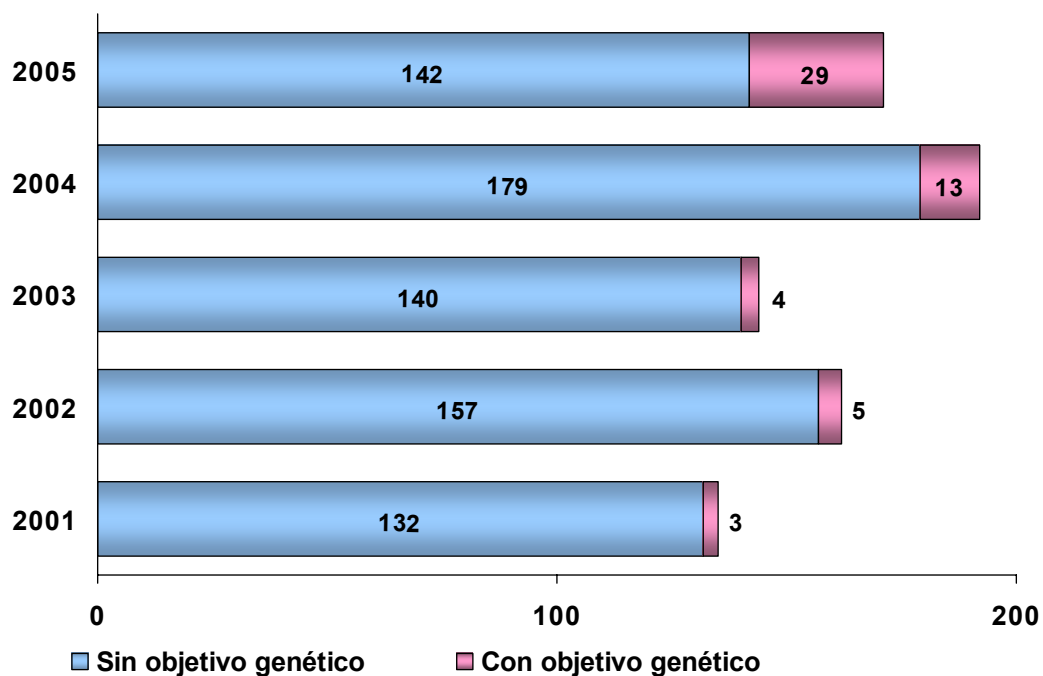
■ Pacientes      ■ Sanos

En cuanto al **rango de edad** de los participantes las **figuras 20 y 21** exponen que el **89%** de los ensayo se llevan a cabo en adultos/ancianos mientras que sólo el **10%** se efectúan en niños y el **1%** en prematuros.



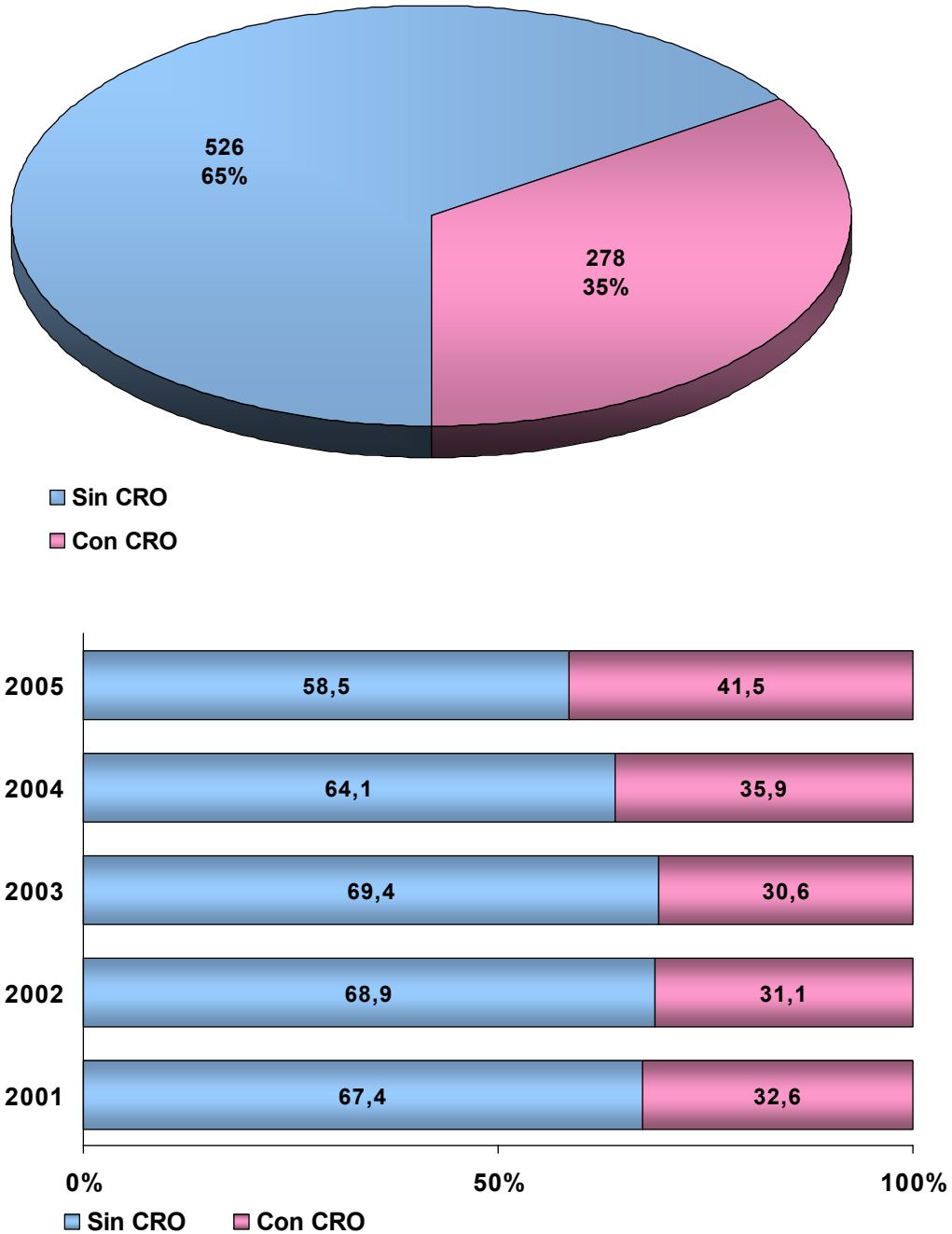
En los años 2002-2004 hay un mayor número de ensayos en niños ( $p=0,012$ ) con respecto a los años 2001 y 2005.

Se analiza la evolución de los **objetivos farmacogenéticos y/o subestudios genéticos** asociados a la realización de protocolos de ensayos y los resultados se muestran en la **figura 22**.



Hay un aumento progresivo del porcentaje de los objetivos farmacogenéticos y/o subestudios genéticos ( $p < 0,001$ ) entre el año 2001 (2,2%) al 2005 (16,9%).

Al detenernos a analizar la evolución de la presencia de **Organizaciones de Investigación por Contrato (CRO)** como parte involucrada en la realización de ensayos clínicos, obtenemos los resultados de las **figuras 23 y 24**.



La contratación de este tipo de empresas de servicios por parte de los promotores de los ensayos clínicos, es de un 35% durante el periodo de cinco años. Al analizar la variable por año, cabe señalar que hay un aumento aunque no se detecta significación estadística.

Al estudiar los **servicios** más involucrados en la realización de ensayos clínicos obtenemos los resultados que se representan en la **tabla VI**.

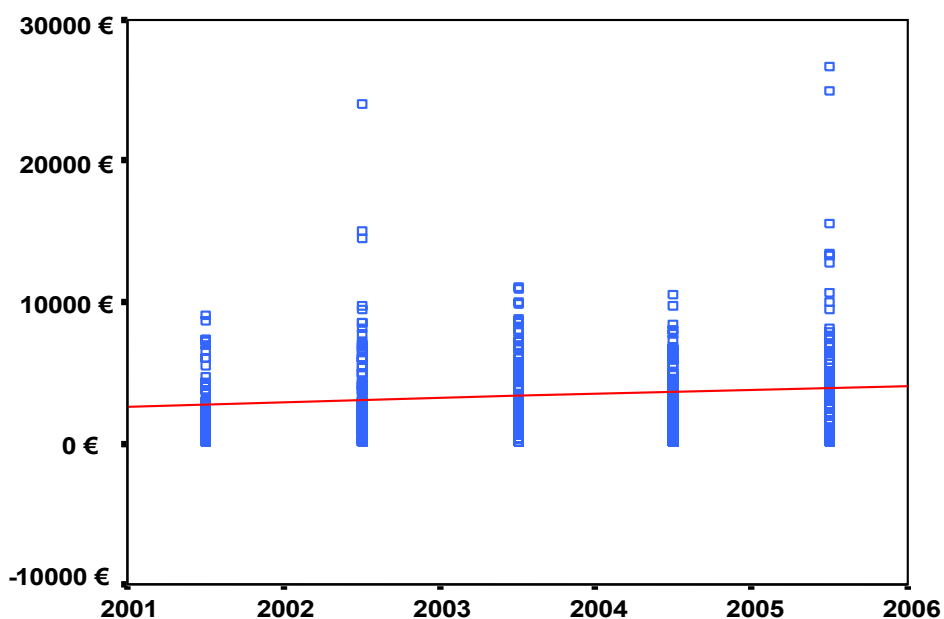
**Tabla VI.- Distribución de los ensayos clínicos por servicios.**

<i>Servicio/año</i>	2001	2002	2003	2004	2005	Total
Farmacología Clínica	16	14	13	19	28	90 (11,2%)
Unidad VIH	14	18	8	15	22	77 (9,6%)
Medicina Interna	17	12	18	17	9	73 (9,1%)
Reumatología	2	18	8	11	11	50 (6,2%)
Neurología	6	6	16	5	8	41 (5,1%)
Oncología	5	9	9	10	7	40 (5%)
Hematología	2	9	4	7	15	37 (4,6%)
Nefrología	2	9	2	10	9	31 (3,9%)
Neumología	8	4	5	6	6	29 (3,6%)
Digestivo/gastroenterol	2	6	2	7	5	22 (2,7%)
Cardiología	5	4	3	5	5	22 (2,7%)
Urología	5	4	4	6	2	21 (2,6%)
Anestesia y Reanimación	4	5	3	4	2	21 (2,6%)
Dermatología	5	4	2	6	1	18 (2,2%)
Neonatología	3	9	2	10	9	16 (2%)
Endocrinología	3	4	2	3	2	14 (1,7%)
Coronarias	0	0	5	5	1	11 (1,4%)
Resto ( 59 servicios)						191 (23,8%)
<b>Total</b>						<b>804</b>

El 76,2% de los ensayos son llevados a cabo en 17 servicios mientras que el 23,8% restante se distribuye en 59 servicios. El servicio con mayor actividad es el de Farmacología Clínica que efectúa un 11,1 % de los ensayos clínicos en el periodo estudiado. El resto de lo servicios, con mayor actividad investigadora, pertenecen al Hospital General del Hospital Universitario La Paz, a excepción, del servicio de Neonatología vinculado al Hospital Infantil. En atención primaria del área 5 está involucrada en tan solo un 2,3% de los ensayos clínicos.

En 42 ocasiones, el mismo ensayo clínico se lleva a cabo en dos servicios diferentes simultáneamente y en cinco en más de dos. Las combinaciones de servicios más frecuentes son: Medicina interna y Nefrología con nueve ensayos y Neonatología y Pediatría General con siete ensayos.

Cuando consideramos la evolución anual de los **presupuestos económicos** establecidos por sujeto completo y evaluable de los diferentes ensayos clínicos, se obtienen los resultados que refleja en la **figura 25**.



Hay un incremento en las cifras (en euros) que pasan de 2.388; 1.622 (0-9.015) en 2001, a 4.335; 4.000 (0-26.735) en 2005 respectivamente.

**Tabla VII.- Resultados de presupuesto económico por datos completos y evaluables de un sujeto participante**

Año	N	Media €	Mediana €	Mínimo €	Máximo €
2001	86	2.388	1.622	0	9.015
2002	108	3.425	2.500	0	24.000
2003	99	3.617	2.700	0	11.055
2004	126	2.960	2.500	0	10.534
2005	98	4.334	4.000	0	26.735

Asimismo hemos querido conocer qué servicios y en concreto qué entidades clínicas cuentan con presupuestos situados por encima del percentil 75 (4.500 Euros) de los presupuestos analizados. Los resultados se muestran en la tabla VIII.

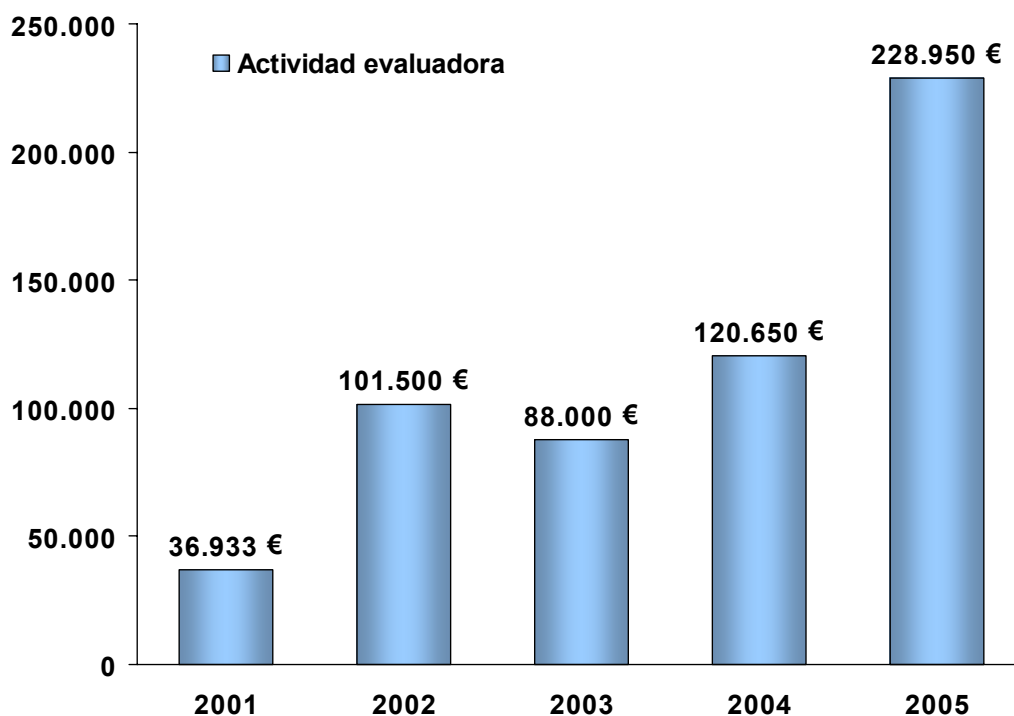
**Tabla VIII.- Servicios y entidades clínicas con presupuestos económicos correspondientes a datos completos y evaluables de un sujeto, situados por encima del percentil 75**

<i>Servicio</i>	Número de EC	Porcentaje %	Acumulado
Reumatología	19	13,6	13,6
Unidad VIH	19	13,6	27,1
Neurología	15	10,7	37,9
Oncología	14	10	47,9
Hematología	11	7,9	55,7
Medicina Interna	11	7,9	63,6
Resto(26 servicios)	51	36,4	100
<b>Total</b>	<b>140</b>		
<i>Entidad clínica</i>	Número de EC	Porcentaje %	Acumulado
Infección VIH	20	14,3	14,3
Artritis reumatoide	15	10,7	25
Diabetes tipo 2	13	9,3	34,3
Alzheimer	10	7,1	41,4
Cáncer de pulmón	7	5	46,4
Hemofilia	6	4,3	50,7
Cáncer de colón	4	2,9	53,6
Resto(44 entidades)	65	46,4	100
<b>Total</b>	<b>140</b>		

Son 140 (17,4%), de los 804 ensayos clínicos estudiados, los que tienen un presupuesto por encima del percentil 75. La infección VIH en la Unidad de VIH, la artritis reumatoide en Reumatología, la diabetes tipo 2 en Medicina Interna, el Alzheimer en Neurología, el cáncer de pulmón y colon en Oncología y la hemofilia en Hematología son las entidades clínicas que copan más del 50% de

los ensayos clínicos con presupuestos por encima de 4.500 Euros por datos completos y evaluables correspondientes a un sujeto participante.

Si nos detenemos a examinar los datos económicos derivados de la **actividad evaluadora** llevada a cabo por nuestro CEIC, obtenemos los resultados mostrados en la **figura 26**.



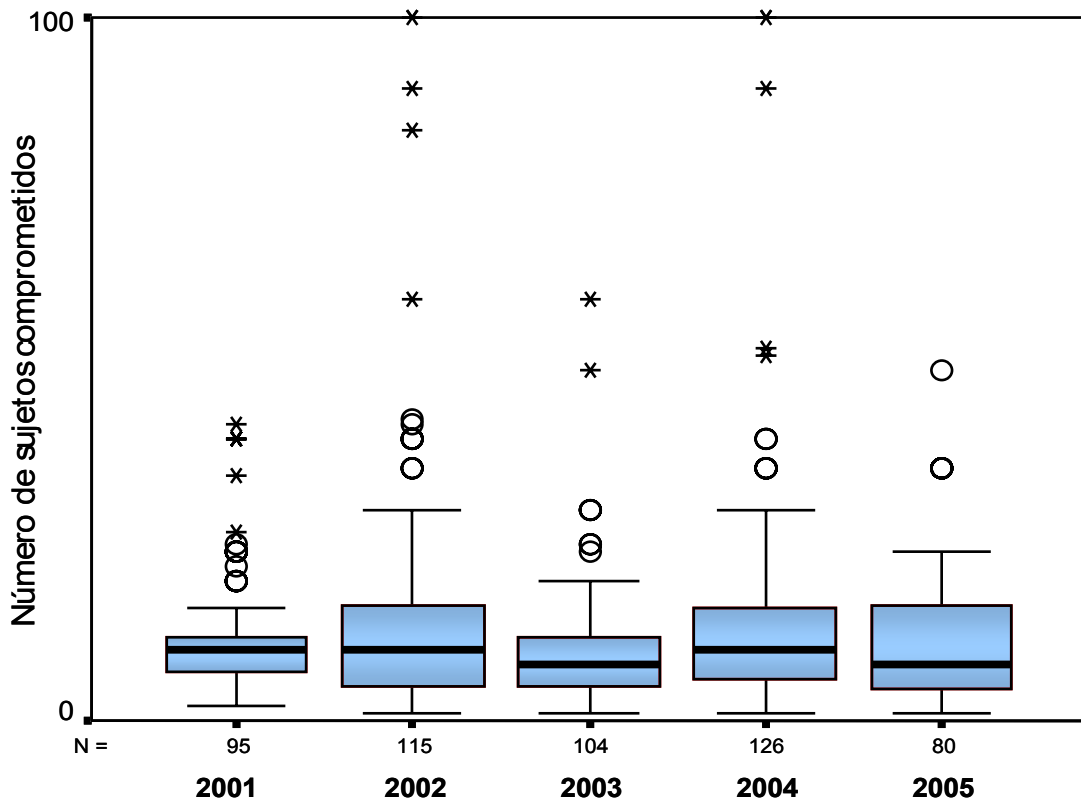
Los marcados incrementos acontecidos en los años 2002 y 2005, se deben al cambio en los precios por evaluación de los ensayos habiendo pasado de 65.000 pesetas en 2001 a 600 Euros en 2002 y de 600 a 1.000 Euros en 2005.



## 2. Cumplimiento y seguimiento

En este punto, es importante detenerse en aquellas variables que nos permitirán dar una perspectiva de la actividad investigadora en nuestro ámbito y su evolución a lo largo de estos años. Para ello:

Se analiza el número de **sujetos comprometidos** entre investigador y promotor en todos aquellos casos en los que se dispone del dato por existir un contrato económico firmado entre promotor investigador y centro. Se analizará la evolución anual. La **figura 27** nos muestra las medias por año analizado.



No se encuentran diferencias significativas, a lo largo de los años, en cuanto al número de pacientes comprometidos. Aunque no podemos obviar que de los 19,7 pacientes/año/ensayo comprometidos de media en 2001, hemos pasado a 28,5 en 2005.

El cumplimiento y seguimiento de los ensayos clínicos, estudios observacionales y proyectos de investigación se han estudiado desde diferentes perspectivas de tal forma que podemos deducir signos de calidad, ya sea del centro como tal, o indirectamente a través de la actividad del CEIC e investigadores, o del promotor.

### **CUMPLIMIENTO**

Valoramos la calidad investigadora del centro a través del análisis de las siguientes variables: fecha de aprobación, fecha de autorización por la AEMPS/CAM, fecha de firma del contrato económico, fecha de la visita de inicio del ensayo en el centro, fecha de inclusión primer paciente, número de sujetos comprometidos, número máximo de pacientes incluidos, número máximo de pacientes randomizados, número máximo de pacientes finalizados.

Comenzamos calculando, exclusivamente para los ensayos clínicos, los días transcurridos entre la fecha de la visita de inicio y la fecha de aprobación, o la fecha de autorización por la AEMPS/CAM o la fecha de firma del contrato económico (la que sea posterior en el tiempo).

**Tabla IX.- Días hasta la fecha de la visita de inicio por tipo de promotor**

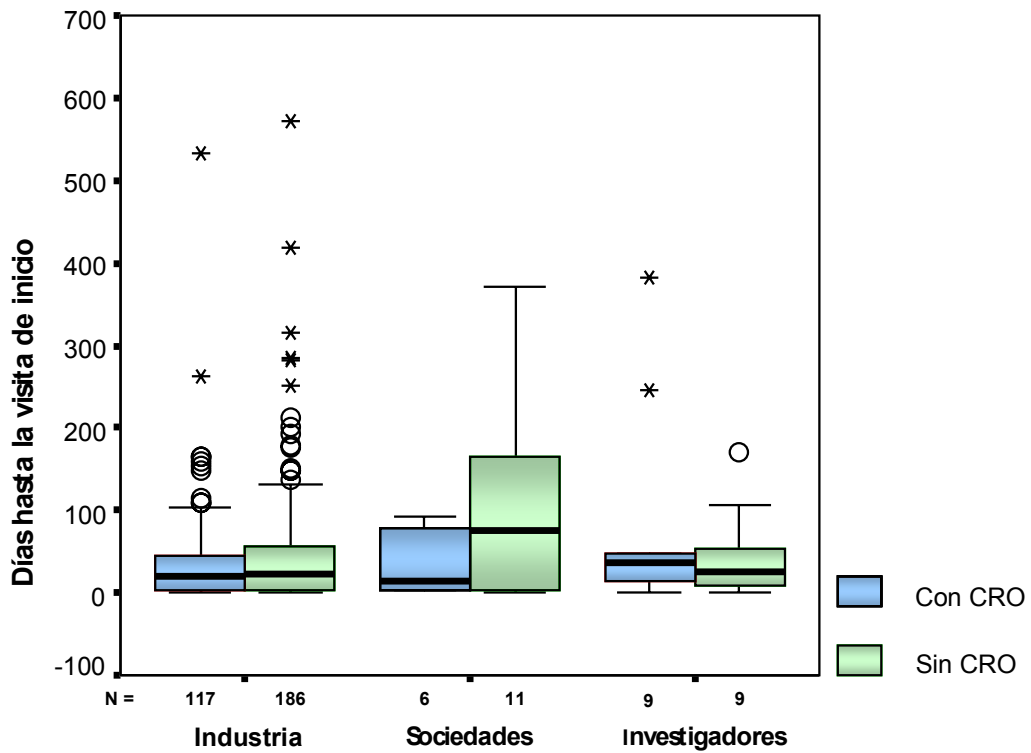
<i>Promotor</i>	<b>N</b>	<b>Media</b>	<b>Mediana</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Máximo</b>
<b>Industria</b>	303	44,6	22	0	572
<b>Investigadores</b>	18	67,3	30,5	0	388
<b>Sociedades/Fundaciones</b>	17	81	26	0	371

No se encuentran diferencias significativas entre los diferentes tipos de promotor respecto a los días hasta el inicio del ensayo.

**Tabla X:** Días hasta la visita de inicio por tipo de promotor y diferenciando si hay o no intervención de una CRO

Promotor	CRO	N	Media	Mediana	Mínimo	Máximo
Industria	SI	117	38,3	20	0	532
	NO	186	48,6	22	0	572
Investigadores	SI	9	88,1	36	0	383
	NO	9	46,5	25	0	170
Sociedades/Fundaciones	SI	6	33,5	13	3	91
	NO	11	106,9	77	0	371

La figura 28 nos representa los datos de la tabla X de una forma gráfica.



No se encuentran diferencias significativas en cuanto a los días hasta la visita de inicio en relación con la intervención o no de una CRO dentro de cada tipo de promotor.

En el análisis de esta variable, se ha detectado la irregularidad de 24 ensayos clínicos iniciados antes de haberse obtenido la firma del contrato económico entre el promotor, el investigador y en centro.

Otra variable calculada son los días transcurridos entre la visita de inicio del centro y la fecha de inclusión del primer sujeto participante. Se analiza por tipo de promotor, por tipo de promotor con o sin intervención de CRO y por servicios con mayor actividad. Los resultados se muestran en las **tablas XI, XII y XIII**.

**Tabla XI.- Días transcurridos entre la visita de inicio y la inclusión del primer paciente por tipo de promotor**

<i>Promotor</i>	N	Media	Mediana	Mínimo	Máximo
Industria	172	55,6	27,5	0	404
Investigadores	3	2	0	0	6
Sociedades/Fundaciones	3	5	1	0	14

**Tabla XII.- Días transcurridos entre la visita de inicio y la inclusión del primer paciente por tipo de promotor con o sin intervención de una CRO**

<i>Promotor</i>	<i>CRO</i>	N	Media	Mediana	Mínimo	Máximo
Industria	SI	60	67,6	30	0	380
	NO	94	48,6	21	0	404
Investigadores	SI	5	91,4	77	26	228
	NO	6	24,6	1	0	132
Sociedades/Fundaciones	SI	4	58,5	61	20	91
	NO	9	12,8	8	0	44

Llama la atención que, la intervención de una CRO aumenta la media de días transcurridos hasta la inclusión del primer paciente; este aumento, sin embargo no es estadísticamente significativo.

**Tabla XIII.- Días transcurridos entre la visita de inicio y la inclusión del primer paciente en los servicios más involucrados en investigación clínica**

<i>Servicio</i>	<b>N</b>	<b>Media</b>	<b>Mediana</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Máximo</b>
Neonatología	6	7,8	2	0	36
Coronarias	3	57,6	5	1	167
Anestesia y Reanimación	3	6,6	6	0	14
Medicina Interna	24	54	11	0	366
Reumatología	14	19	15	1	42
Unidad VIH	25	63,6	18	0	404
Dermatología	6	58	21	1	184
Endocrinología	2	23	23	1	45
Nefrología	5	80,8	28	7	279
Neumología	3	66,6	28	16	156
Digestivo/Gastroenterología	5	32,8	32	0	63
Neurología	10	50,8	44	0	162
Hematología	8	61,8	46	9	145
Oncología	17	69,6	48	4	234
Urología	9	73,7	65	0	182
Cardiología	3	61,3	85	8	91

En este análisis descriptivo, se puede observar que los servicios de Medicina Interna, Reumatología y Unidad VIH cuentan con una mediana entre 11 y 18 días desde la visita de inicio hasta la inclusión del primer paciente, mientras que otros como Oncología, Urología, Hematología o Neurología tienen unas medianas establecidas entre 44 y 65 días.

Para continuar con el análisis de datos de cumplimiento calculamos las siguientes variables:

El número de sujetos randomizados frente al número de sujetos comprometidos. Se contabilizan todos los estudios que cuentan con ambos datos y que han podido ser iniciados, por lo que se han excluido los estudios denegados y los anulados. Los estudios de fase I de bioequivalencia se han

contabilizado en el grupo de 91-120%. Se analiza el global, por años, por grupos de patologías y por servicios.

**Tabla XIV.- Resultados de cumplimiento de pacientes randomizados frente a pacientes comprometidos por año**

<b>Año</b>	<b>0%</b>	<b>1-30%</b>	<b>31-60%</b>	<b>61-90%</b>	<b>NO</b>	<b>91-120%</b>	<b>&gt;120%</b>	<b>SI</b>
<b>2001</b>	17 18,1%	10 10,6%	11 11,7%	12 12,8%	50 53,2%	29 30,9%	15 16%	44 46,8%
<b>2002</b>	27 22,9%	14 11,9%	13 11%	16 13,6%	70 59,3%	28 23,7%	20 16,9%	48 40,75
<b>2003</b>	19 18,6%	11 10,8%	20 19,6%	9 8,8%	59 57,8%	28 27,5%	15 14,7%	43 42,2%
<b>2004</b>	20 15,9%	16 12,7%	12 9,5%	13 10,3%	61 48,4%	40 31,7%	25 19,8%	65 51,6%
<b>2005</b>	20 27,8%	7 9,7%	6 8,3%	3 4,2%	36 50%	31 43,1%	5 6,9%	36 50%
<b>Total</b>	103 20,1%	58 11,3%	62 12,1%	53 10,4%	276 53,9%	156 30,5%	80 15,6%	236 46,1%

Se observa que aproximadamente la mitad (46,1%) de los estudios examinados cuentan con tasas de cumplimiento por encima del 90% de los pacientes inicialmente comprometidos. Los datos mejoran en los dos últimos años analizados (2004 y 2005) llegando hasta un 51,6% en 2004.

Al detenernos a valorar la influencia de las CROs en esta variable, es interesante observar que, dentro de los estudios que cuentan con la intervención de una CRO, hay mayor proporción de intervención en los estudios que menor cumplimiento tienen en relación al número de pacientes comprometidos inicialmente. Si sumamos los estudios que randomizan menos del 90% de los pacientes comprometidos vemos que suman un el 66,2% de los estudios que cuentan con una CRO. Frente a este dato, un 47% de los estudios que no han contratado una CRO estaría por debajo de ese 90% de cumplimiento.

**Tabla XV.- Resultados de cumplimiento de pacientes randomizados frente a pacientes comprometidos por servicios**

<i>Servicio</i>	0%	1-30%	31-60%	61-90%	91-120%	>120%
Farmacología Clínica	1 1,1%				86 89,9%	
Unidad VIH	9 18%	9 18%	5 10%	5 10%	11 22%	11 22%
Medicina Interna	7 12,5%	1 1,8%	9 16%	6 10,7%	15 26,8%	18 32,1%
Reumatología	5 15,6%	4 12,5%	4 12,5%	5 15,6%	5 15,6%	9 28,1%
Neurología	7 23,3%	4 13,3%	3 10%	6 20%	6 20%	4 13,3%
Oncología	12 42,8%	5 17,8%	6 21,4%	1 3,6%	2 7,1%	2 7,1%
Hematología	8 44,4%	3 16,7%	2 11,1%		5 27,8%	
Nefrología	6 27,3%		9 40,9%	3 13,6%	2 9,1%	2 9,1%
Neumología	4 26,7%	2 13,3%	2 13,3%	3 20%	2 13,3%	2 13,3%
Digestivo/Gastroenterología	3 25%	3 25%	2 16,6%		2 16,6%	2 16,6%
Cardiología	3 8,6%	5 14,3%	2 5,7%	1 2,8%	11 31,4%	13 37,1%
Urología	3 15,8%	4 21%	3 15,8%	5 26,3%	1 5,3%	3 15,8%
Anestesia y Reanimación	2 20%	3 30%	1 10%		3 30%	1 10%
Dermatología	4 22,2%	1 5,5%	1 5,5%	1 5,5%	2 11,1%	9 50%
Neonatología	1 10%		1 10%	2 20%	5 50%	1 10%
Endocrinología	3 42,8%		1 14,3%	1 14,3%	1 14,3%	1 14,3%
Coronarias	2 28,6%	3 42,8%	1 14,3%			1 14,3%

En vista de los resultados podemos exponer que, los servicios de nuestro hospital con un cumplimiento por encima del 90% en más del 40% de sus estudios son: Farmacología Clínica, Unidad de VIH, Medicina Interna, Reumatología, Cardiología, Anestesia y Reanimación, Dermatología y Neonatología. En sentido opuesto, destacan los servicios de Oncología, Hematología y Endocrinología con más del 40% de sus estudios con 0% de cumplimiento.

**Tabla XVI.- Resultados de cumplimiento de pacientes randomizados frente a pacientes comprometidos por grupos de patologías**

<i>Grupo ICD-10</i>	0%	1-30%	31-60%	61-90%	91-120%	>120%
Neoplasias	20 48,8%	6 14,6%	7 17,1%	3 7,3%	3 7,3%	2 4,9%
Infecciosas y parasitarias	19 25,7%	8 10,8%	6 8,1%	11 14,9%	13 17,6%	17 23%
Del sistema cardiovascular	15 20%	13 17,3%	11 14,7%	6 8%	14 18,7%	16 21,3%
Del aparato locomotor	8 22,9%	4 11,4%	5 14,3%	4 11,4%	4 11,4%	10 28,6%
Investigación farmacéutica/ bioequivalencia	1 1,1%				89 89,9%	
Sistema nervioso central y órganos sensoriales	3 13%	3 13%	2 8,7%	6 26,1%	5 21,7%	4 17,4%
Endocrinas	4 13,8%		8 27,6%	4 13,8%	5 17,2%	8 27,6%
Del sistema genitourinario	9 26,5%	4 11,8%	8 23,5%	6 17,6%	2 5,9%	5 14,7%
Del sistema respiratorio	6 20,7%	5 17,2%	5 17,2%	6 20,7%	4 13,8%	3 10,3%
Trastornos mentales	4 66,7%	1 16,7%			1 16,7%	
De la sangre y del sistema inmunológico	6 37,5%	2 12,5%	3 18,8%	1 6,3%	4 25%	
Del sistema digestivo		3 33,3%	3 33,3%	1 11,1%	1 11,1%	1 11,1%
Sedación/analgesia		3 33,3%	1 11,1%	2 22,2%	3 33,3%	
Alergia		2 40%		2 40%		1 20%
De la piel	3 20%		1 6,7%		2 13,3%	9 60%
De los sentidos	1 25%	1 25%	1 25%			1 25%
Del feto y recién nacido					1 100%	
Transplantes	1 25%	1 25%	1 25%		1 25%	
Salud pública, vacunas	1 14,3%			1 14,3%	4 57,1%	1 14,3%
Del embarazo, parto y puerperio		1 50%				1 50%
Otros	2 50%	1 25%				1 25%
<b>Total</b>	<b>20,1%</b>	<b>11,3%</b>	<b>12,1%</b>	<b>10,4%</b>	<b>30,5%</b>	<b>15,6%</b>



En vista de los resultados podemos exponer que, los grupos de patologías estudiadas con un cumplimiento por encima del 90% en más del 40% de sus estudios son: enfermedades infecciosas y parasitarias, enfermedades del sistema cardiovascular, enfermedades del aparato locomotor, investigación farmacéutica y bioequivalencia, enfermedades endocrinas, enfermedades de la piel y salud pública y vacunas. En sentido opuesto, destacan las neoplasias y los trastornos mentales con más del 40% de sus estudios con 0% de cumplimiento frente al número de pacientes comprometidos.

Otra variable analizada ha sido el máximo de sujetos randomizados frente al máximo de sujetos incluidos. Esta variable que también se ha llamado fallos de *screening*, se analiza por años, por servicios y por patologías.

**Tabla XVII.- Resultados de fallos de *screening* de pacientes incluidos por año**

<i>Año</i>	0%	1-90%	>90%
<b>2001</b>	7 7,9%	19 21,3%	63 70,8%
<b>2002</b>	19 16%	27 22,7%	73 61,3%
<b>2003</b>	10 10,8%	22 23,7%	61 65,6%
<b>2004</b>	14 12%	23 19,7%	80 68,4%
<b>2005</b>	12 24,5%	2 4,1%	35 71,4%
<b>Total</b>	<b>62</b> <b>13,3%</b>	<b>93</b> <b>19,9%</b>	<b>312</b> <b>66,8%</b>

Podemos observar que el porcentaje de pacientes que llegan a ser randomizados, de los previamente incluidos, están todos los años por encima del 90% en más del 60% de los estudios de los que tenemos los datos.

**Tabla XVIII.- Resultados de de fallos de *screening* de pacientes incluidos por servicios**

<i>Servicio</i>	0%	1-90%	>90%
Farmacología Clínica	1 1,1%		86 98,9%
Unidad VIH	3 7,5%	7 17,5%	30 75%
Medicina Interna	5 10,2%	19 38,8%	25 51%
Reumatología	5 17,2%	13 44,8%	11 37,9%
Neurología	5 17,9%	6 21,4%	17 60,7%
Oncología	8 29,6%	3 11,1%	16 59,3%
Hematología	5 33,3%	3 20%	7 46,7%
Nefrología	5 29,4%	5 29,4%	7 41,2%
Neumología	1 10%	4 40%	5 50%
Digestivo/Gastroenterología	2 22,2%	1 11,1%	6 66,7%
Cardiología	2 14,3%	4 28,6%	8 57,1%
Urología	2 11,8%	9 52,9%	6 35,3%
Anestesia y Reanimación	1 11,1%	2 22,2%	6 66,7%
Dermatología	2 12,5%	2 12,5%	12 75%
Neonatología	1 10%	1 10%	8 80%
Endocrinología	3 37,5%	2 25%	3 37,5%
Coronarias	2 33,3%		4 66,7%

En vista de los resultados podemos exponer que, los servicios con una tasa de fallos de *screening* menor del 10% en más del 75% de sus estudios son Farmacología Clínica, la Unidad de VIH, Dermatología y Neonatología. Por el contrario destacan Oncología, Hematología, Nefrología, Endocrino y Coronarias con alrededor del 30% de sus estudios con una tasa de pérdidas en *screening* del 100%.

**Tabla XIX.- Resultados de fallos de *screening* de pacientes incluidos por grupos de patologías**

<i>Grupo ICD-10</i>	0%	1-90%	>90%
Neoplasias	11 29,7%	6 16,2%	20 54,1%
Infecciosas y parasitarias	10 16,7%	8 13,3%	42 70%
Del sistema cardiovascular	11 16,7%	15 22,7%	40 60,6%
Del aparato locomotor	6 20,7%	11 37,9%	12 41,4%
Investigación farmacéutica/bioequivalencia	1 1,1%		89 98,9
Sistema nervioso central y órganos sensoriales	2 8,7%	6 26,1%	15 65,2%
Endocrinas	3 11,1%	12 44,4%	12 44,4%
Del sistema genitourinario	6 19,4%	12 38,7%	13 41,9%
Del sistema respiratorio	1 4,3%	6 26,1%	16 69,6%
Trastornos mentales	1 11,1%	1 11,1%	7 77,8%
De la sangre y del sistema inmunológico	4 26,7%	5 33,3%	6 40%
Del sistema digestivo		1 12,5%	7 87,5%
Sedación/analgesia		3 30%	7 70%
Alergia		2 40%	3 60%
De la piel	1 7,7%	1 7,7%	11 84%
De los sentidos	1 33,3%	1 33,3%	1 33,3%
Del feto y recién nacido			1 100%
Transplantes	1 50%		1 50%
Salud pública, vacunas	1 25%	1 25%	6 75%
Del embarazo, parto y puerperio		2 66,7%	1 33,3%
Otros	2 50%		2 50%
<b>Total</b>	<b>62</b> <b>13,3%</b>	<b>93</b> <b>19,9%</b>	<b>312</b> <b>66,8%</b>

Destacan los grupos de enfermedades infecciosas y parasitarias, investigación farmacéutica y bioequivalencia, trastornos mentales, enfermedades del sistema digestivo, enfermedades de la piel y salud pública y vacunas con tasas de fallos de *screening* menores al 10% en más del 70% de sus respectivos estudios. Por otro lado tenemos la pérdida de todos los pacientes incluidos en más del 20% de los estudios de las neoplasias, las enfermedades del aparato locomotor y las enfermedades de la sangre y el sistema inmunológico.

La última variable de cumplimiento que se analiza es el máximo de sujetos finalizados por protocolo frente al número de sujetos randomizados. (finalizados/randomizados x 100) Esta variable que también se ha denominado tasa de pérdidas, se analiza por años, por servicios y por patologías y únicamente de los estudios con fecha de cierre.

**Tabla XX.- Resultados de tasa de pérdidas por años**

<i>Año</i>	0%	1-90%	>90%
<b>2001</b>	9 11,7%	18 23,4%	50 64,9%
<b>2002</b>	14 15,7%	28 31,5%	47 52,8%
<b>2003</b>	9 12,5%	15 20,8%	48 66,7%
<b>2004</b>	3 3,6%	27 32,5%	53 63,9%
<b>2005</b>	1 2,5%	5 12,5%	34 85%
<b>Total</b>	<b>36</b>	<b>93</b>	<b>232</b>

Todos los años, el porcentaje de pacientes que llegan a finalizar el estudio por protocolo, están por encima del 90% en más del 50% de los estudios.

**Tabla XXI.- Resultados tasa de pérdidas de los servicios más activos**

<i>Servicio</i>	0%	1-90%	>90%
Farmacología Clínica			87 100%
Unidad VIH	2 8%	10 40%	13 52%
Medicina Interna	3 7%	13 30,2%	27 62,8%
Reumatología	4 21%	12 63,1%	3 15,8%
Neurología	1 4,5%	9 40,9%	12 54,5%
Oncología	5 45,5%	5 45,5%	1 9,1%
Hematología	2 22,2%		7 77,8%
Nefrología	2 14,3%	6 42,9%	6 42,9%
Neumología	2 20%	3 30%	5 50%
Digestivo/Gastroenterol	1 20%	1 20%	3 60%
Cardiología	1 11,1%	2 22,2%	6 66,6%
Urología	3 21,4%	4 28,6%	7 50%
Anestesia y Reanimación	2 40%	1 10%	2 40%
Dermatología	2 16,7%	4 33,3%	6 50%
Neonatología		1 11,1%	8 88,9%
Endocrinología		1 25%	3 75%
Coronarias		1 33,3%	2 66,6%

Hay un alto porcentaje de estudios en los que más del 90% de los pacientes llegan a completar siguiendo las pautas establecidas por protocolo. Sin embargo, advertimos la dificultad en el seguimiento de los pacientes incluidos y randomizados en los servicios con Oncología, Reumatología y Anestesia y Reanimación.

**Tabla XXII.- Resultados de tasa de pérdidas por grupo de patologías**

<i>Grupo ICD-10</i>	<b>0%</b>	<b>1-90%</b>	<b>&gt;90%</b>
Neoplasias	4 25%	6 37,5%	6 37,5%
Infecciosas y parasitarias	4 11,8%	12 35,3%	18 52,9%
Del sistema cardiovascular	4 8%	15 30%	31 62%
Del aparato locomotor	4 21,1%	11 57,9%	4 21,1%
Investigación farmacéutica. bioequivalencia			90 100%
Sistema nervioso central y órganos sensoriales		8 42,1%	11 57,9%
Endocrinas	1 4,8%	9 42,9%	11 52,4%
Del sistema genitourinario	4 16%	8 32%	13 52%
Del sistema respiratorio	4 17,4%	7 30,4%	12 52,2%
Trastornos mentales	1 14,3%	5 71,4%	1 14,3%
De la sangre y del sistema inmunológico	3 30%	1 10%	6 60%
Del sistema digestivo		2 33,3%	4 66,7%
Sedación/analgesia	2 22,2%	4 44,4%	3 33,3%
Alergia			4 100%
De la piel	2 18,2%	4 36,4%	5 45,5%
De los sentidos	1 50%		1 50%
Del feto y recién nacido			1 100%
Transplantes	1 33,3%		2 66,7%
Salud pública, vacunas		1 14,3%	6 85,7%
Del embarazo, parto y puerperio			2 100%
Otros	1 50%		1 50%
<b>Total</b>	<b>36 10%</b>	<b>93 25,8%</b>	<b>232 64,3%</b>

De esta tabla, podemos subrayar los altos porcentajes de estudios en los que más del 90% de los pacientes llegan a completar siguiendo las pautas establecidas por protocolo. Sin embargo, advertimos de nuevo la dificultad en el seguimiento de los pacientes incluidos y randomizados en grupos de enfermedades como las neoplasias, enfermedades del aparato locomotor, y sedación/analgesia.

### **SEGUIMIENTO**

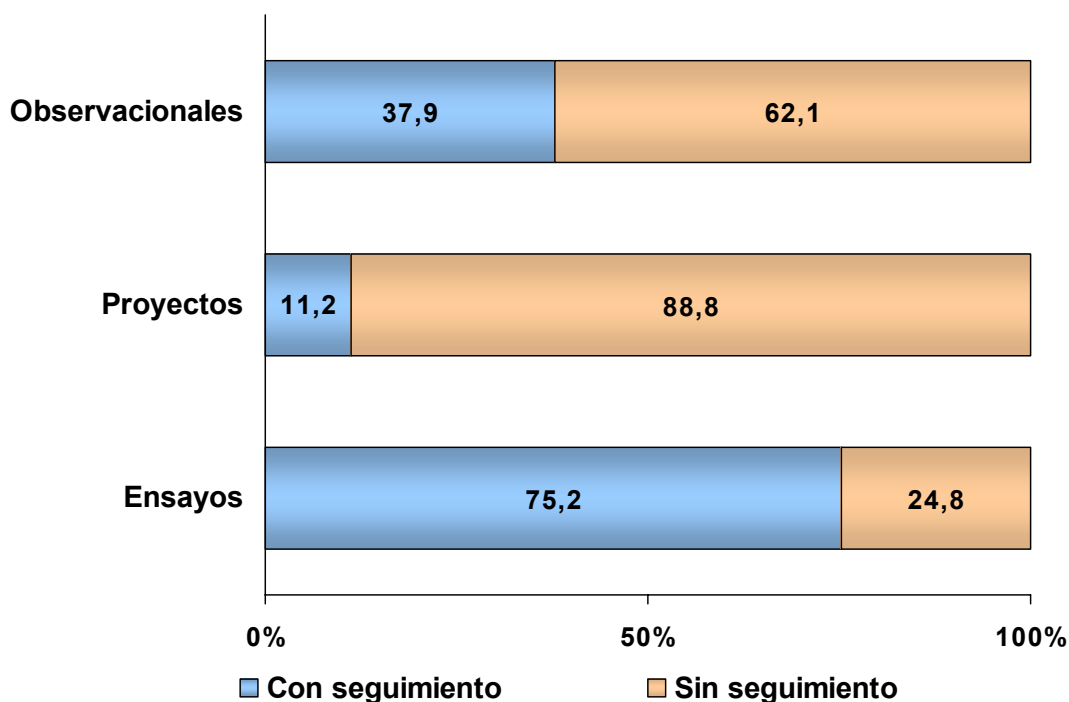
Se describen y analizan los datos de las variables: **correspondencia vinculada, seguimientos, enmiendas menores, enmiendas mayores, acontecimientos adversos graves e inesperados, fecha de cierre e informe final.** Se pretende obtener un perfil de la investigación clínica en lo que respecta al seguimiento de la misma, carente de referencias bibliográficas. Además describiremos los tipos de cierres y sus causas más frecuentes. Concretamente:

La descripción y análisis de la correspondencia vinculada recibida en el CEIC, se efectúa sobre el global de los cinco años y diferenciamos entre ensayos, estudios observacionales y proyectos de investigación. Analizamos que tipo de promotor generan más correspondencia. La **figura 29** y la **tabla XXIII** nos muestran lo resultados.

**Tabla XXIII.- Resultados de correspondencia vinculada por tipo de estudio y por tipo de promotor**

<i>Tipo estudio</i>	N estudios	Media	Mediana	Mínimo	Máximo
Ensayos	570	4,2	3	1	23
Proyectos	9	1	1	1	1
Observacionales	14	2	2	1	6
<i>Tipo promotor</i>	N estudios	Media	Mediana	Mínimo	Máximo
Industria	539	4,3	3	1	23
Investigadores	26	2	2	1	7
Sociedades/Fundaciones	28	2,7	2,5	1	7

La descripción y análisis de los seguimientos recibidos en el CEIC, se efectúa sobre el global de los cinco años y diferenciamos entre ensayos, estudios observacionales y proyectos de investigación. Observamos qué tipo de promotor generan más seguimientos. La **figura 30** y la **tabla XIV** nos muestran lo resultados.

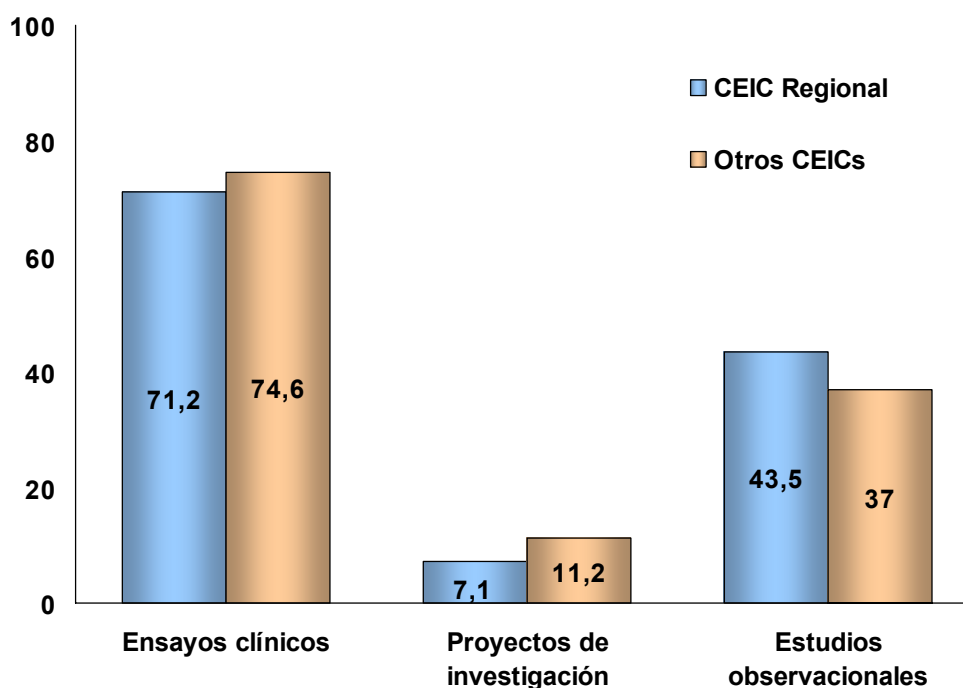




**Tabla XXIV.- Resultados de seguimiento por tipo de estudio y por tipo de promotor**

<i>Tipo estudio</i>	N estudios	Media	Mediana	Mínimo	Máximo
Ensayos	605	3	2	1	22
Proyectos	40	1,3	1	1	5
Observacionales	22	2	2	1	4
<i>Tipo promotor</i>	N estudios	Media	Mediana	Mínimo	Máximo
Industria	578	3,1	2	1	22
Investigadores	52	1,6	1	1	5
Sociedades/Fundaciones	37	1,9	1	1	6

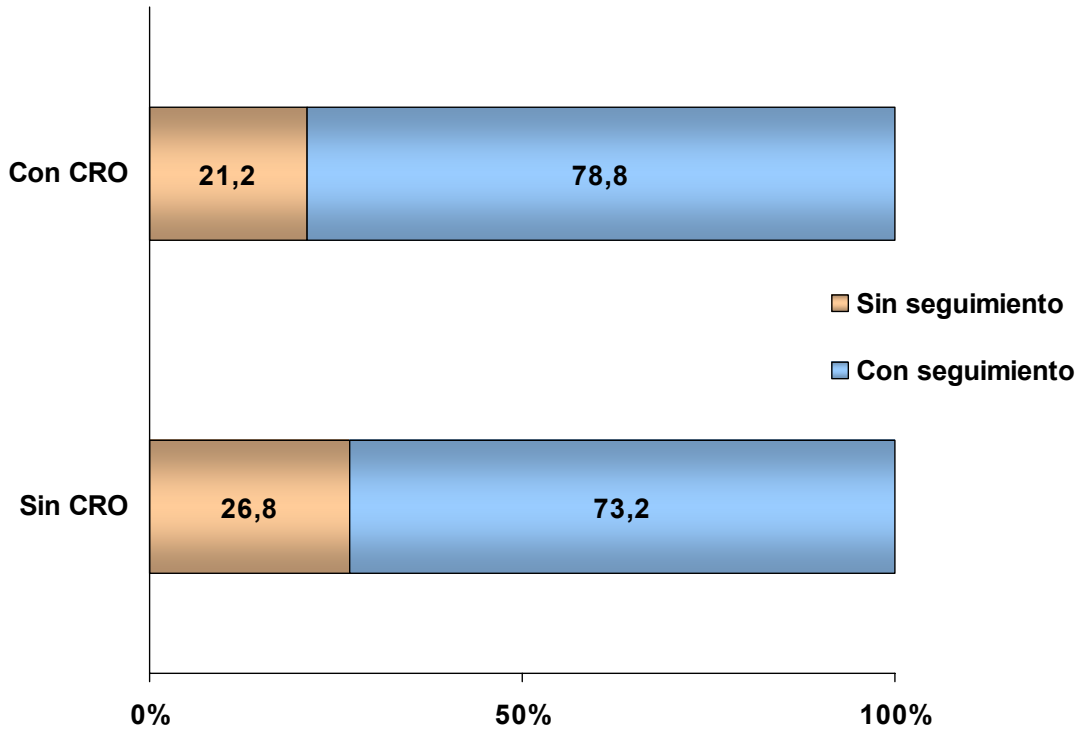
Si atendemos al porcentaje de estudios con seguimiento en base a si los estudios han sido evaluados por el CEIC Regional de Madrid o no, obtenemos los siguientes resultados de la **figura 31**.



No se encuentran diferencias significativas que señalen un menor seguimiento de los estudios en caso de haber sido evaluados por el CEIC Regional de nuestra Comunidad. Por el contrario, en los estudios

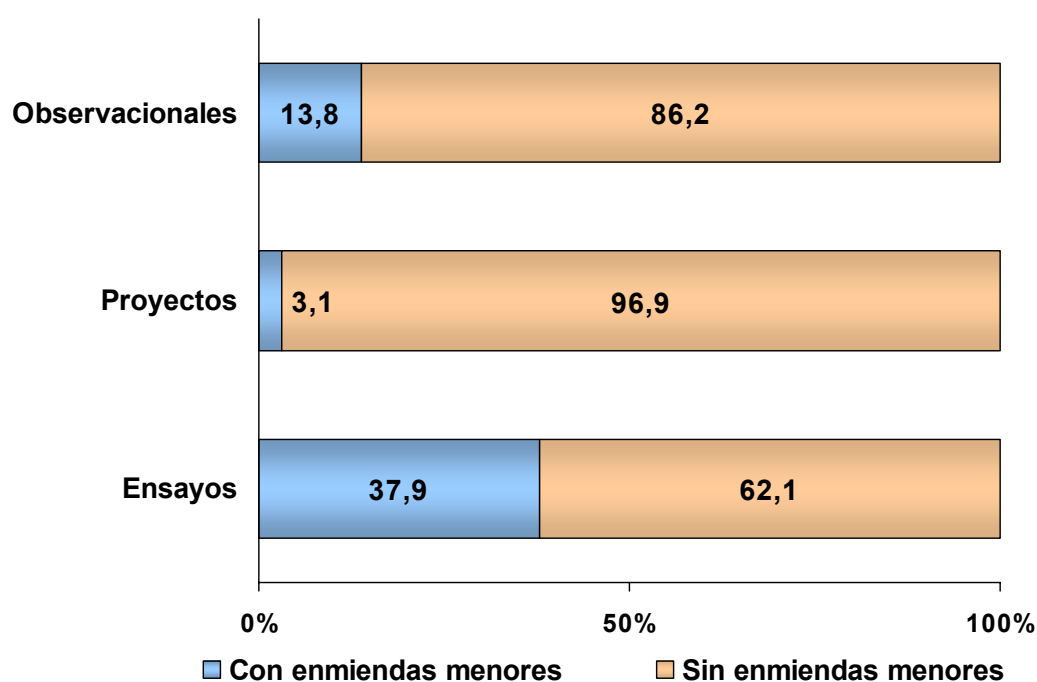
observacionales, el porcentaje de estudios con seguimiento y evaluados por el CEIC Regional es mayor.

Centrándonos especialmente en el seguimiento de los ensayos clínicos, hemos querido conocer la influencia de las CROs en el desarrollo de esta labor. Las **figura 32** nos muestra los resultados.



Hay un mayor porcentaje de ensayos con de seguimiento dentro de los que están gestionados por una CRO con respecto a los no gestionados pero la diferencia no es significativa.

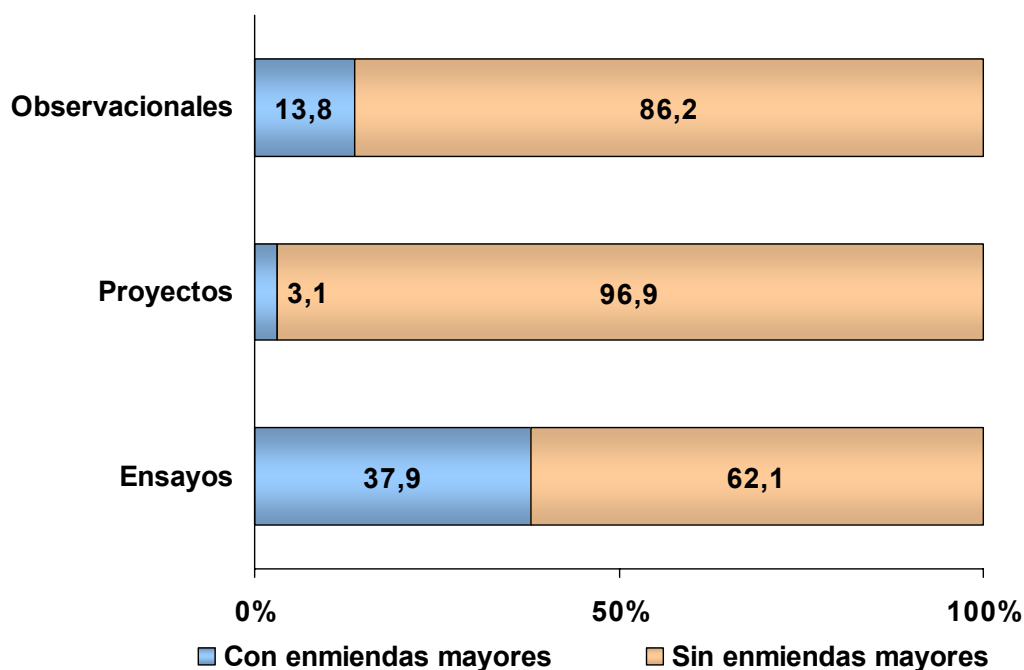
La descripción y análisis de las enmiendas menores recibidas en el CEIC, se efectúa sobre el global de los cinco años y diferenciamos entre ensayos, estudios observacionales y proyectos de investigación. Analizamos por promotores. La figura 33 y la tabla XXV nos muestran los resultados.



**Tabla XXV.- Enmiendas menores recibidas por tipo de estudios y por promotor**

<i>Tipo estudio</i>	N estudios	Media	Mediana	Mínimo	Máximo
Ensayos	305	1,8	1	1	12
Proyectos	11	1	1	1	2
Observacionales	8	1,2	1	1	2
<i>Tipo promotor</i>	N estudios	Media	Mediana	Mínimo	Máximo
Industria	295	1,8	1	1	12
Investigadores	17	1,3	1	1	3
Sociedades/Fundaciones	12	1,1	1	1	2

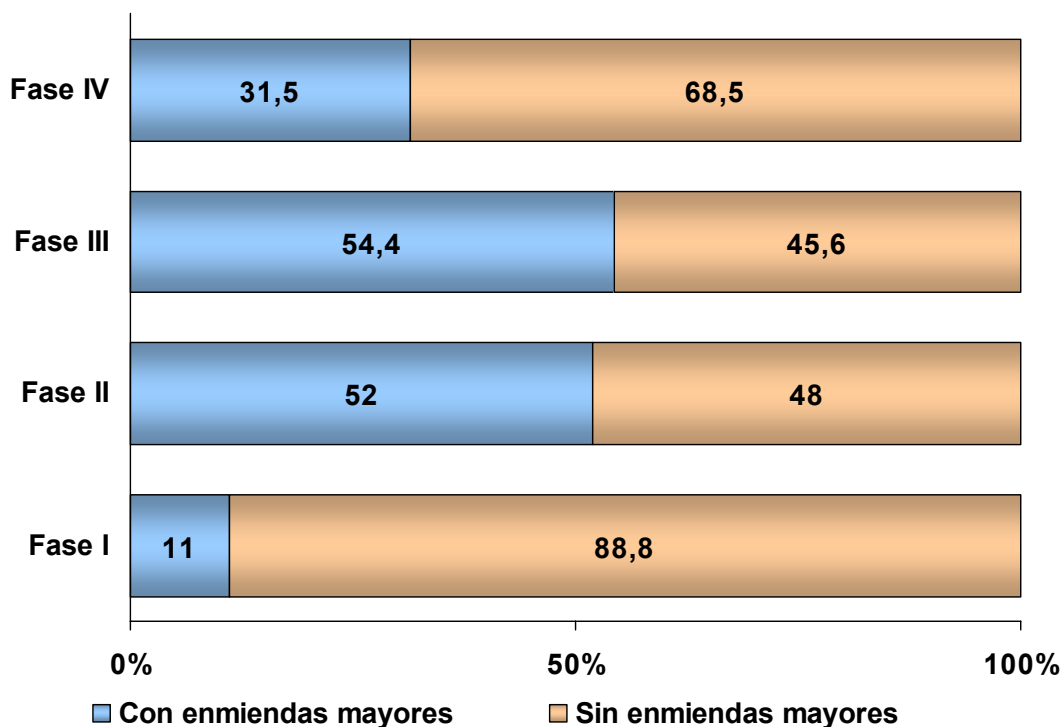
La descripción y análisis de las enmiendas mayores recibidas en el CEIC, se efectúa sobre el global de los cinco años y diferenciamos entre ensayos, estudios observacionales y proyectos de investigación. Se analizaran los promotores y se examinan por fases de desarrollo de los ensayos clínicos. La **figura 34** y la **tabla XXVI** nos muestran lo resultados.



**Tabla XXVI.- Enmiendas mayores recibidas por tipo de estudio y por tipo de promotor**

<i>Tipo estudio</i>	N estudios	Media	Mediana	Mínimo	Máximo
Ensayos	350	2	1	1	10
Proyectos	8	1	1	1	1
Observacionales	3	1	1	1	1
<i>Tipo promotor</i>	N estudios	Media	Mediana	Mínimo	Máximo
Industria	327	2	2	1	10
Investigadores	16	1,3	1	1	5
Sociedades/Fundaciones	18	1,5	1	1	4

La figura 35 y la tabla XXVII muestran los resultados obtenidos al relacionar las fases de desarrollo de los ensayos clínicos con el número de enmiendas mayores recibidas.



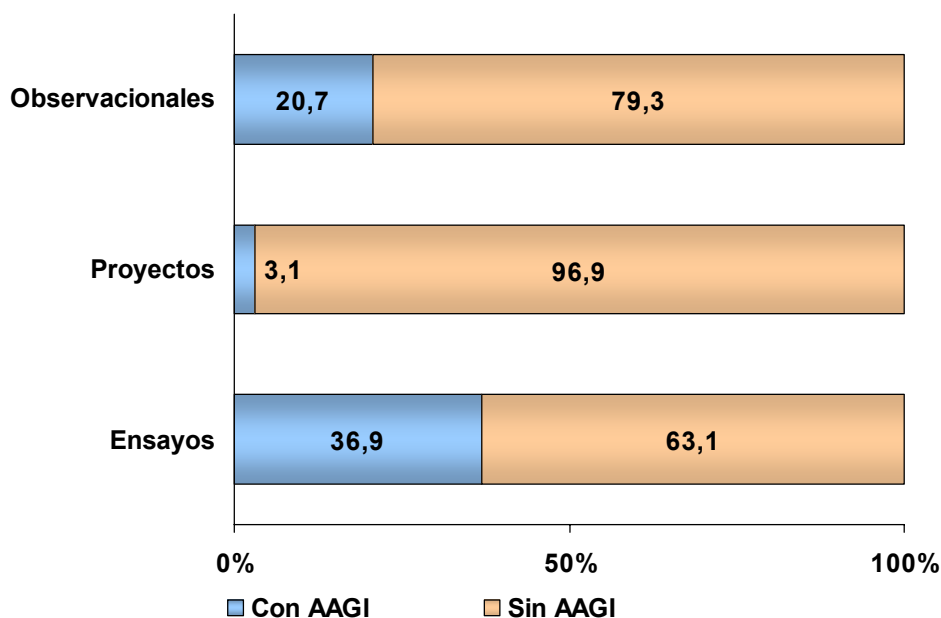
**Tabla XXVII.- Enmiendas mayores por fase de desarrollo**

Fases	N ensayos	Media	Mediana	Mínimo	Máximo
Fase I	11	1,5	1	1	4
Fase II	65	2,4	2	1	9
Fase III	216	2	2	1	10
Fase IV	58	1,5	1	1	6

Existe diferencia significativa entre las distintas fases y el número de enmiendas mayores por ensayo ( $p=0,002$ ). Los ensayos en fases de desarrollo I y IV tienen menor número de enmiendas mayores que las fases II y III.

La descripción y análisis de las notificaciones de acontecimientos adversos graves e inesperados recibidas en el CEIC, se efectúa sobre el global de los cinco años y aunque, debemos tener en cuenta que se notifican por producto en

estudio, diferenciamos entre ensayos, estudios observacionales y proyectos de investigación gracias a que nuestra base de datos los relaciona con los estudios registrados. Analizamos por promotores. La figura 36 y la tabla XXVIII nos muestran lo resultados.

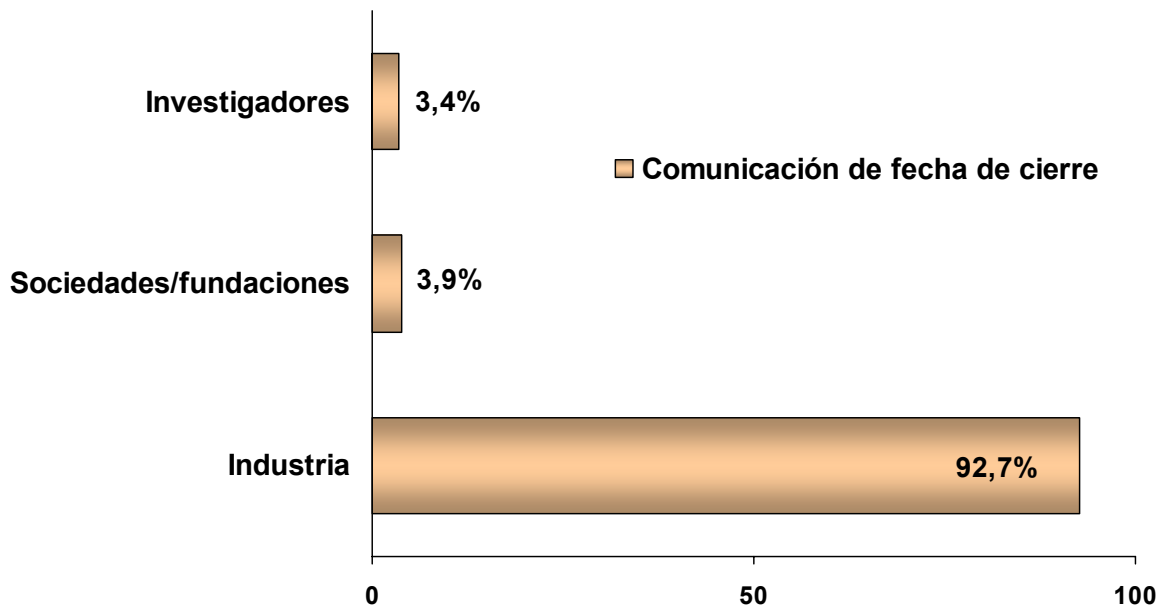
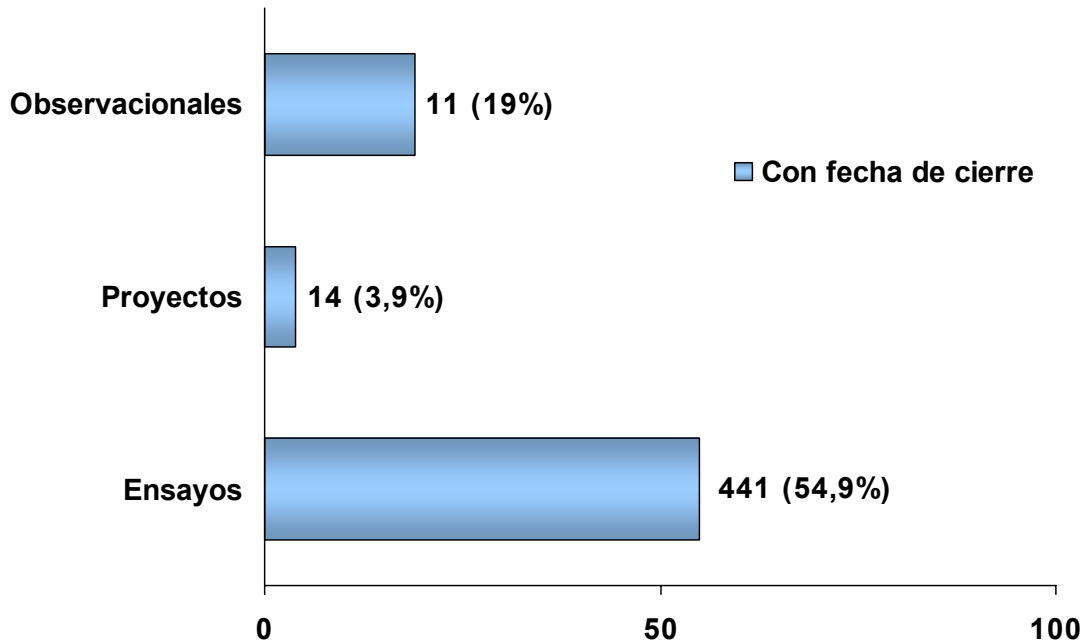


**Tabla XXVIII.- Notificación de acontecimientos adversos graves e inesperados**

<i>Tipo estudio</i>	N estudios	Media	Mediana	Mínimo	Máximo
Ensayos	297	36,9	12	1	463
Proyectos	11	22,3	19	1	83
Observacionales	12	33,9	15	2	153
<i>Tipo promotor</i>	N estudios	Media	Mediana	Mínimo	Máximo
Industria	277	35,4	12	1	463
Investigadores	22	27,1	7	1	153
Sociedades/Fundaciones	21	57,8	34	1	450

Los resultados demuestran una mayor práctica de seguimiento por parte de la industria farmacéutica y para los ensayos clínicos de forma significativa en todas las variables analizadas.

Finalmente analizamos, en el global de cinco años, la cantidad de cierres que han sido notificados espontáneamente al CEIC. Se analiza por promotores y diferenciando entre ensayos clínicos, estudios y proyectos. Las **figura 37 y 38** nos muestra los resultados por tipo de estudio y por tipo de promotor.



Los resultados nos muestran que es la industria farmacéutica la que, en el 92% de los casos, comunica el cierre de los estudios en nuestro ámbito de actuación y que los investigadores actuando como promotores no practican esta norma de buena práctica clínica.

Se analiza además los tipos de cierre más habituales y sus causas en el global de los cinco años.

**Tabla XXIX.- Tipos de cierre y sus causas**

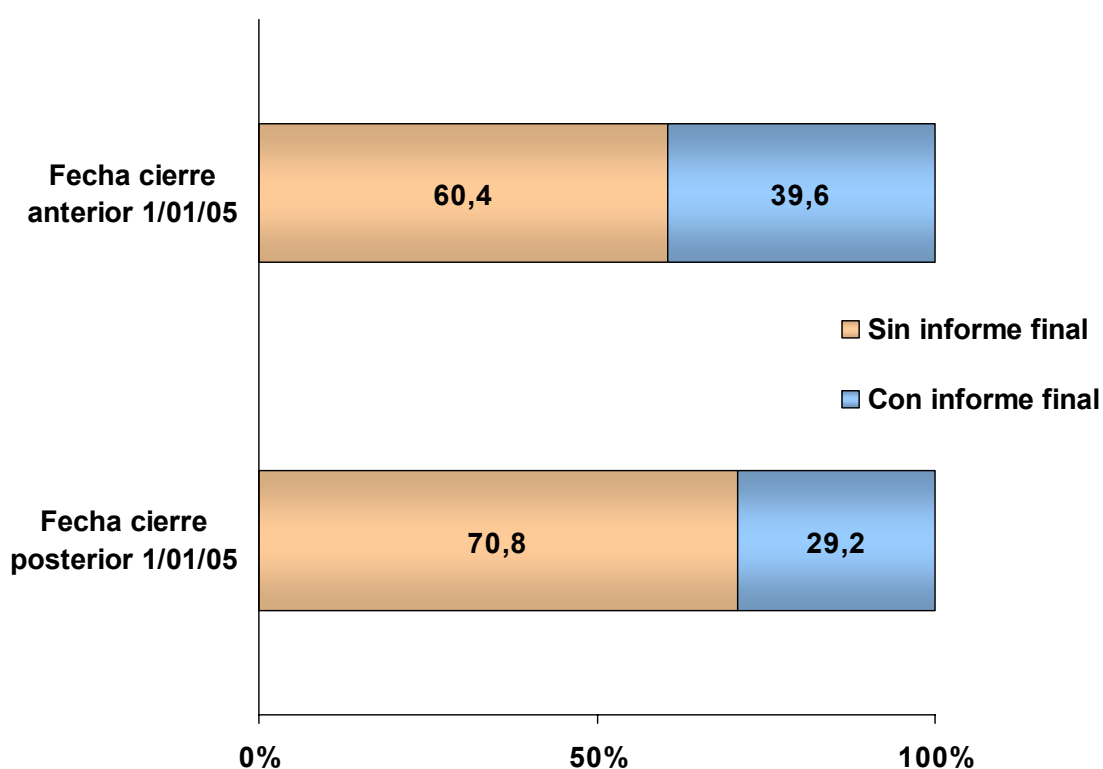
<i>Causa</i>	<i>Tipo de cierre</i>					
	Anulación	Cancelación	Denegación	Finalización	Interrupción	No autorización
CEIC			45 100%			
Por protocolo				327 100%		
Acontecimientos adversos	8 9%	12 21,4%			6 66,7%	
AEMPS						1 25%
Baja efectividad	1 1,1%	7 12,5%			1 11,1%	
Problemas de reclutamiento	3 3,4%	32 57,1%			2 22,2%	
CAM						3 75%
Equipo investigador	16 18,2%	2 3,6%				
Vencimiento de plazos	13 14,8%					
Decisión del promotor	41 50%	1 1,8%				
Otros	6 6,8%	2 3,6%				
<b>Total</b>	<b>88</b>	<b>56</b>	<b>45</b>	<b>327</b>	<b>9</b>	<b>4</b>

Nos parece interesante destacar que en el 50% de los casos de anulación la causa es por decisión del promotor y que en las cancelaciones la causa más frecuente son los problemas de reclutamiento (57,1%), en concreto, los dos



servicios que más cancelaciones por problemas de reclutamiento son la Unidad de VIH (18,75%) y Oncología (15,6%). La causa más habitual en las interrupciones es la seguridad.

El envío del *informe final* del estudio es el colofón al seguimiento de los estudios y en particular de los ensayos clínicos. Se analiza en el global de los cinco años y se describe si dicho informe se ha recibido en el CEIC una vez transcurrido un año de la finalización del ensayo clínico (fecha de corte para la fecha de cierre antes del 1/01/05). La **figura 39** nos presenta los resultados obtenidos.



Los resultados nos revelan que más de la mitad de los ensayos, con fecha de cierre anterior al 1 de enero de 2005, no tienen informe final.

### 3. Actividad investigadora en nuestro CEIC y los Planes Nacionales de Investigación Científica

En este apartado analizamos la variable *grupo de patología* para tratar de establecer la afinidad entre las áreas estudiadas en nuestro centro y las prioridades temáticas establecidas dentro de los Programa Nacional de Biomedicina, Área de Ciencias de la Salud 2000-2003<sup>1</sup> y 2004-2007<sup>2</sup>. El Plan Nacional de Investigación Clínica (PNIC) 2000-2003 recuerda la persistencia de grandes grupos de enfermedades (cardiovasculares, neoplásicas, degenerativas, infecciosas, entre otras) pero es en el PNIC del 2004-2007 donde se habla expresamente de prioridades temáticas.

Tabla XXX.- Prioridades temáticas establecidas en el Plan Nacional de Investigación Científica 2004-2007.

- Cáncer
- Enfermedades cardiovasculares
- Enfermedades del sistema nervioso y mentales
- Enfermedades infecciosas y sida
- Enfermedades genéticas, modelos de enfermedad y terapia
- Enfermedades crónicas e inflamación
- Investigación farmacéutica
- Salud pública
- Investigación en servicios de salud

**Tabla XXXI.- Distribución de los 1.219 estudios analizados por grupos de patologías en base a la Clasificación Internacional de Enfermedades (ICD-10)<sup>61</sup>**

<i>Grupo ICD-10</i>	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>% acumulado</b>
Neoplasias	169	13,9	13,9
Infecciosas y parasitarias	147	12,1	25,9
Del sistema cardiovascular	145	11,9	37,8
Del aparato locomotor	97	8	45,8
Investigación farmacéutica y bioequivalencia	90	7,4	53,2
Sistema nervioso central y de los órganos sensoriales	87	7,1	60,3
Endocrinas	70	5,7	66
Del sistema genitourinario	65	5,3	71,3
Del sistema respiratorio	64	5,3	76,6
Trastornos mentales	46	3,8	80,4
De la sangre y del sistema inmunológico	42	3,4	83,8
Del sistema digestivo	37	3	86,8
Sedación/Analgesia	36	3	89,8
Alergia	22	1,8	91,6
De la piel	20	1,6	93,2
De los sentidos	12	1	94,2
Transplantes	12	1	95,2
Del feto y recién nacido	8	0,7	95,9
Congénitas, malformaciones y alteraciones cromosómicas	8	0,7	96,6
Salud pública y vacunas	8	0,7	97,3
Del embarazo, parto y puerperio	5	0,3	97,6
Otros	29	2,4	100
<b>Total</b>	<b>1.219</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>

Los tres grupos de patologías con más protocolos de investigación en nuestro centro en el periodo de tiempo estudiado son: neoplasias (13,9%), infecciosas (12,1%) y cardiovasculares (11,9%).

**Tabla XXXII.- Clasificación de los 1.219 estudios analizados por grupos de patologías y por tipo de estudio**

<i>Grupo ICD-10</i>	Ensayos	Observacional	Proyectos
Neoplasias	77 (9,6%)	6 (10,3%)	86 (24,1%)
Infecciosas y parasitarias	118 (14,7%)	7 (12,1%)	22 (6,2%)
Del sistema cardiovascular	113; 14,1%	7 (12,1%)	25 (7%)
Del aparato locomotor	56 (7%)	5 (8,6%)	36; 10,1%
Investigación farmacéutica y bioequivalencia	90 (11,2%)		
Sistema nervioso central y de los órganos sensoriales	42 (5,2%)	5 (8,6%)	40 (11,2%)
Endocrinas	52 (6,5%)	3 (5,2%)	15 (4,2%)
Del sistema genitourinario	42 (5,2%)	9 (15,5%)	14 (3,9%)
Del sistema respiratorio	48 (6%)	1 (1,7%)	15 (4,2%)
Trastornos mentales	30 (3,7%)	4 (6,9%)	12 (3,4%)
De la sangre y del sistema inmunológico	25 (3,1%)	3 (5,2%)	14 (3,9%)
Del sistema digestivo	24 (3%)	1 (1,7%)	12 (3,4%)
Sedación/Analgesia	21 (2,6%)	3 (5,2%)	12 (3,4%)
Alergia	9 (1,1%)		13 (3,6%)
De la piel	16 (2%)	3 (5,2%)	1 (0,3%)
Transplantes	10 (1,2%)	1 (1,7%)	1 (0,3%)
De los sentidos	7 (0,9%)		5 (1,4%)
Del feto y recién nacido	3 (0,4%)		5 (1,4%)
Congénitas, malformaciones y alteraciones cromosómicas			8 (2,2%)
Salud pública y vacunas	8 (1%)		
Del embarazo, parto y puerperio	4 (0,5%)		1 (0,3%)
Otros	9 (1,1%)		20 (5,6%)

En los ensayos clínicos los grupos de patologías más estudiadas son infecciosas (14,7%) y cardiovasculares (14,1%). Sin embargo el los proyectos de investigación destacan las neoplasias (24,1%), las enfermedades del sistema nervioso central y de los órganos sensoriales (11,2%) y las enfermedades del

aparato locomotor (10,1%). En los observacionales resalta el 15,5% de estudios en enfermedades del sistema genitourinario.

**Tabla XXXIII.- Entidades clínicas más estudiadas en los protocolos de investigación en cada grupo de patologías**

<i>Grupo ICD-10</i>	<b>Entidad Clínica</b>
<b>Neoplasias</b>	Cáncer de colon, mama y pulmón
<b>Infecciosas y parasitarias</b>	Infección VIH
<b>Del sistema cardiovascular</b>	Hipertensión vascular
<b>Del aparato locomotor</b>	Artritis reumatoide
<b>Sistema nervioso central y de los órganos sensoriales</b>	Alzheimer/Deterioro cognitivo
<b>Endocrinas</b>	Diabetes tipo 2
<b>Del sistema genitourinario</b>	Insuficiencia renal crónica / Disfunción eréctil
<b>Del sistema respiratorio</b>	EPOC/asma
<b>Trastornos mentales</b>	Esquizofrenia/Depresión/Ansiedad
<b>De la sangre y del sistema inmunológico</b>	Hemofilia
<b>Del sistema digestivo</b>	Enfermedad inflamatoria intestinal
<b>Sedación/Analgesia</b>	Analgesia/Sedación
<b>Alergia</b>	Edema angioneurótico y reacciones adversas a fármacos
<b>De la piel</b>	Dermatitis atópica/Psoriasis
<b>De los sentidos</b>	Degeneración macular
<b>Transplantes</b>	Trasplante renal
<b>Del feto y recién nacido</b>	Prematuridad
<b>Salud pública y vacunas</b>	Vacunas/profilaxis
<b>Del embarazo, parto y puerperio</b>	Parto

#### 4. Evaluación y plazos. Repercusión del Real Decreto 223/2004

##### EVALUACIÓN

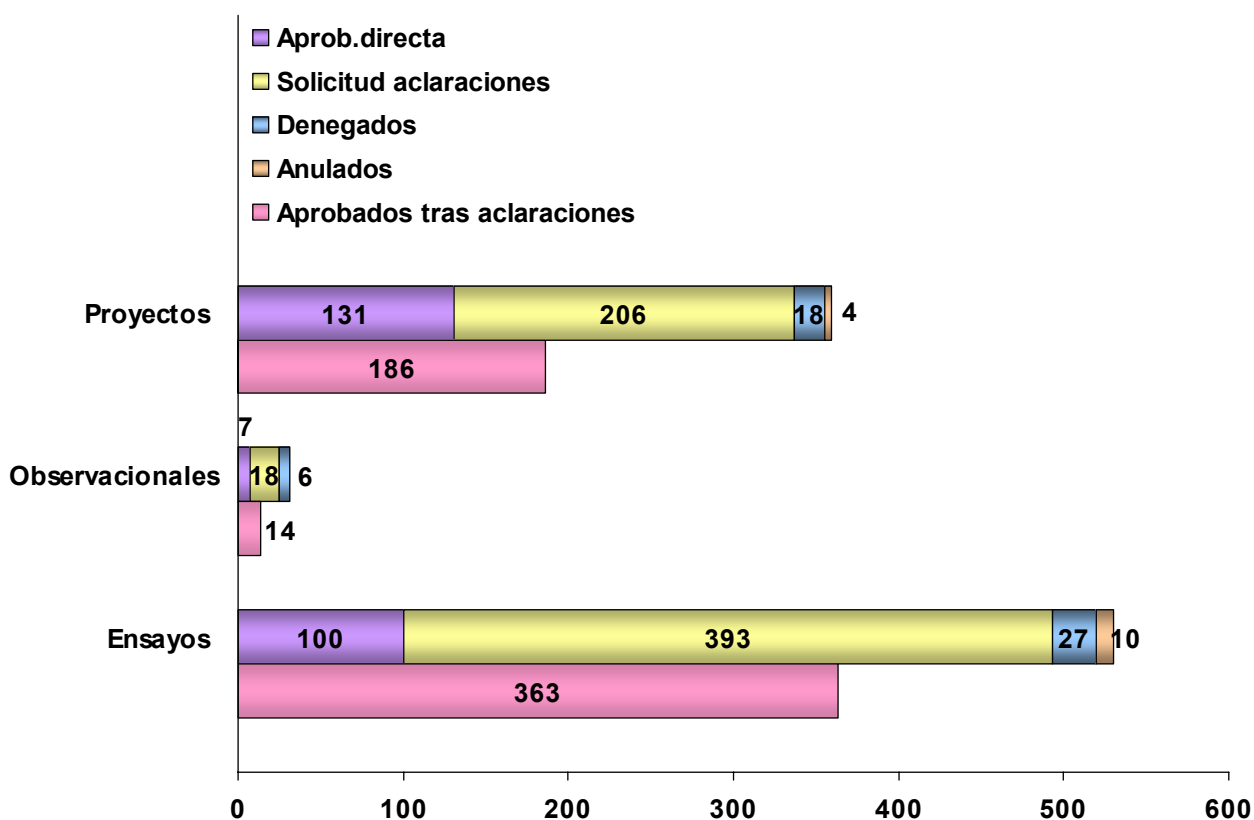
Para profundizar en la labor evaluadora de nuestro CEIC hemos analizado las variables: **aprobación directa, solicitud de aclaraciones, denegación, anulación y aprobaciones tras aclaraciones** para todos los estudios evaluados. Se han excluidos de este análisis los ensayos clínicos valorados por el CEIC regional de Madrid (183 (15%)), los estudios observacionales evaluados por otros CEICs (12 (0,9%)) y los ensayos clínicos multicéntricos con medicamentos (EMM) recibidos tras la entrada en vigor del RD 223/2004<sup>5</sup> en los que no hemos actuado como CEIC de Referencia (158 (13%)) El número de estudios, después de haber tenido en cuenta estas consideraciones, es de 866; 71%. Se representan por tipo de estudio y vemos la evolución en los cinco años.

**Tabla XXXIV.- Resultados globales de la actuación del CEIC por tipo de estudio**

	Ensayos clínicos	Estudios Obsevacionales	Proyectos de investigación
<b>Aprobación directa</b>	100 20%	7 25,9%	131 38,6%
<b>Solicitud de aclaraciones</b>	393 78,6%	18 66,7%	206 60,8%
<b>Denegación</b>	27 5,4%	6 22,2%	18 5,3%
<b>Anulación</b>	10 2%		4 1,2%
<b>Aprobación tras aclaraciones</b>	363 72,6%	14 51,9%	186 54,9%

Existen diferencias significativas ( $p < 0,001$ ) entre los diferentes tipos de estudios para la cantidad de aprobaciones directas. Los proyectos de investigación obtienen mayor número de este tipo de aprobación (38,6%).

Asimismo la diferencia es significativa para las denegaciones ( $p=0,01$ ) entre los diferentes tipos de estudios, siendo la proporción mayor en los estudios observacionales (22,2%) que en los ensayos y proyectos. En cuanto a la solicitud de aclaraciones, las diferencias son significativas ( $p<0,001$ ) entre los tres grupos destacando el mayor porcentaje para los ensayos clínicos con solicitud de aclaraciones en un 78,6%. En los ensayos clínicos nos encontramos con 10 casos de anulación previos a la decisión definitiva del CEIC. La **figura 40** nos muestra los datos gráficamente.



El 92,4% de los ensayos clínicos, el 77,7% de los estudios observacionales y el 90,2% de los proyectos de investigación, a los que se les solicitan aclaraciones, son aprobados tras la respuesta del promotor a las mismas.

**Tabla XXXV.- Evolución en la evaluación del CEIC en los cinco años analizados**

	2001	2002	2003	2004	2005
<b>Aprobación directa</b>	28,4%	34%	23,2%	27,7%	20,8%
<b>Aprobados tras aclaraciones</b>	66,4%	56,4%	69,6%	66,9%	65%
<b>Denegación</b>	3,7%	7,5%	5%	3,6%	9%
<b>Anulaciones</b>	1,5%	2,1%	2,2%	1,8%	

No se manifiestan diferencias significativas entre los distintos años para las variables analizadas, aunque sí se detecta una tendencia a la disminución de de aprobaciones directas y una acentuación de las denegaciones en 2005.

El examen que hemos llevado a cabo sobre la variable **solicitud de aclaraciones** contiene otro más preciso sobre los **tipos de aclaraciones** solicitadas al promotor. En este análisis incluimos también los ensayos EMM en los que hemos actuado como CEIC local o implicado (un total de 1.024 estudios). Nos ofrece una idea más precisa de la actividad evaluadora de este CEIC. Se realiza para el global de los cinco años y diferenciando entre ensayos clínicos, estudios observacionales y proyectos de investigación. Para los ensayos se analizan en función a la fase de desarrollo.

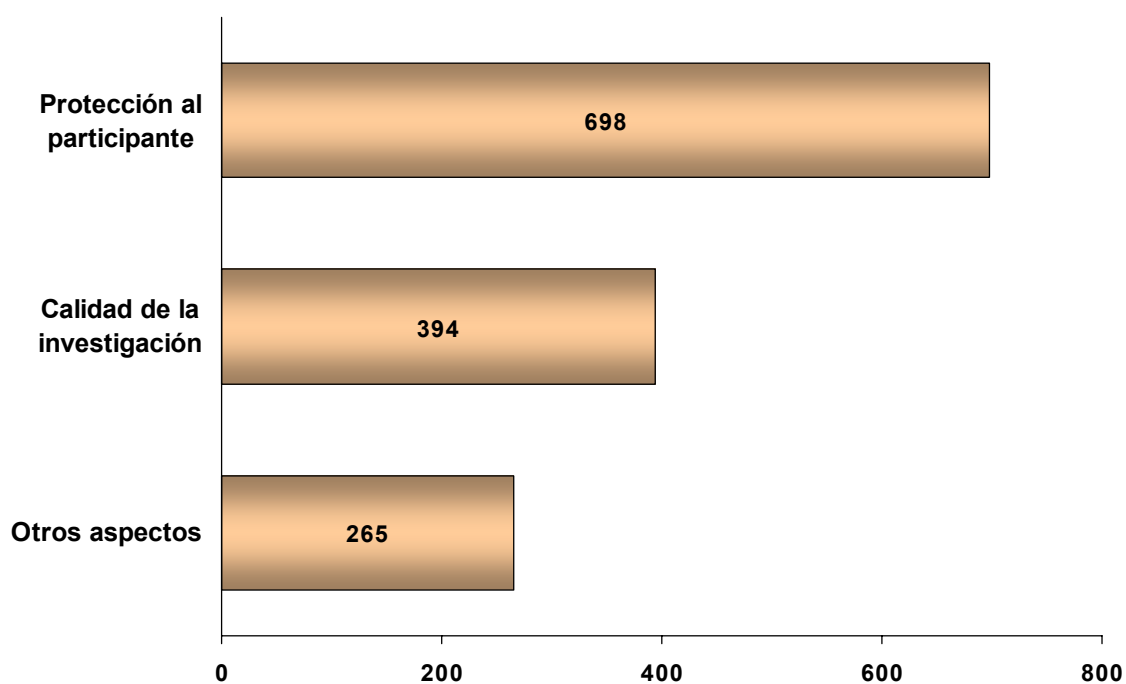
Hemos clasificado los tipos de aclaraciones atendiendo a los dos pilares básicos sobre los que se sustentan las Normas de Buena Práctica Clínica: protección al sujeto y calidad de los datos.



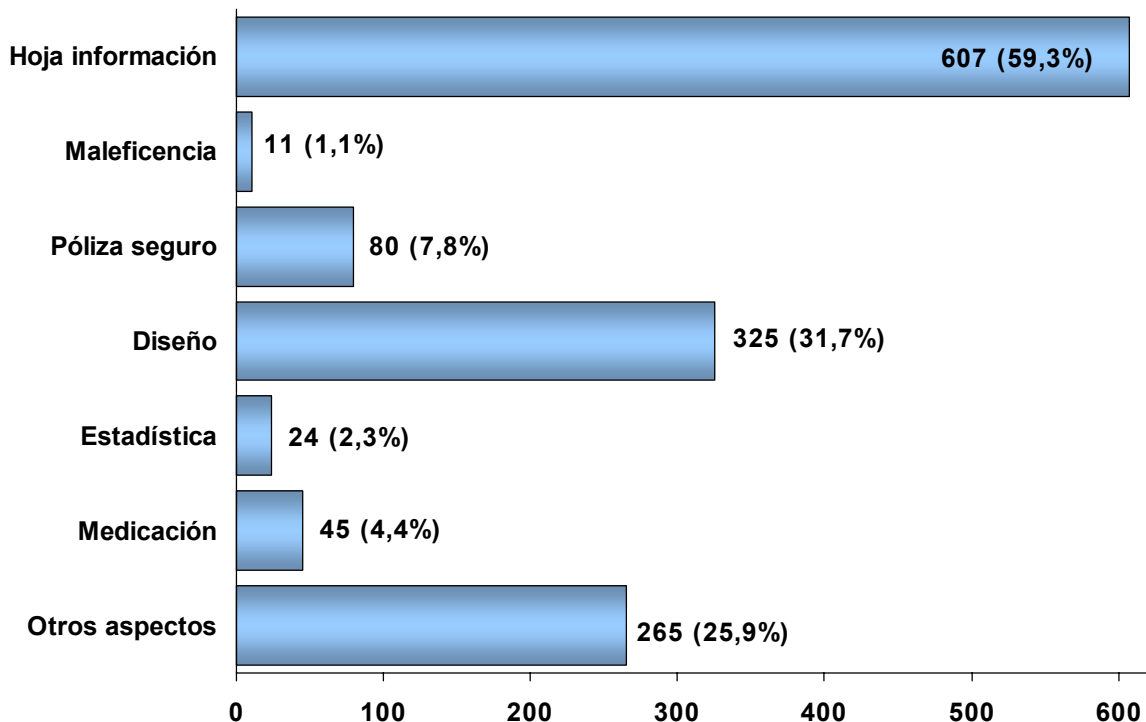
**Tabla XXXVI.- Clasificación de las aclaraciones solicitadas por el CEIC basada en las NBPC<sup>8</sup>**

<p>1. <u>Protección del sujeto participante</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>i. Hoja de información/consentimiento informado</li><li>ii. Posible maleficencia</li><li>iii. Seguro</li></ul>
<p>2. <u>Calidad de la investigación</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>i. Diseño protocolo</li><li>ii. Análisis estadístico</li><li>iii. Medicación</li></ul>
<p>3. <u>Otros aspectos</u></p>

La **figura 41** representa el número de estudios que cuentan con cada tipo de aclaración.



La **figura 42** muestra el número y porcentaje de estudios que presentan cada tipo de aclaración tras su evaluación.



El tipo de aclaración más frecuente se refiere a deficiencias y/o faltas en la hoja de información para los participantes y consentimiento informado (59,3%), después y por orden de frecuencia tenemos aclaraciones sobre el diseño (31,7%), la póliza de seguros (7,8%), la medicación y el análisis estadístico. El grupo de otros aspectos (25,9%) recoge aclaraciones sobre aspectos logísticos del centro, aspectos relacionados con del equipo investigador y falta de documento básica que debe presentarse al CEIC.

Nos interesa conocer en qué proporción afecta cada tipo de aclaración a cada tipo de estudio. La **tabla XXXVII** nos muestra los resultados.

**Tabla XXXVII.- Porcentaje de cada tipo de aclaración por tipo de protocolo**

	Ensayos clínicos	Estudios observacionales	Proyectos de investigación
Hoja información	67,5%%	40,7%	44,8%
Póliza de seguros	11,6%	3,7%	0,9%
Maleficencia	1,4%		0,6%
Diseño	35,3%	51,9%	23,3%
Estadística	3,2%		0,9%
Medicación	6,1%	7.4%	0,9%
Otros aspectos	29,5%	25,9%	18,9%

Hay que tener en cuenta que la suma de los porcentajes no es exactamente el 100% ya que el tener un tipo de aclaración no excluye de tener otro tipo. Destaca el mayor porcentaje de aclaraciones para la hoja de información y para la póliza de seguros en los ensayos clínicos. El porcentaje de protocolos con aclaraciones sobre el diseño y la medicación es mayor el los estudios observacionales.

Si nos detenemos únicamente en los ensayos clínicos y analizamos los tipos de aclaración en función de las fases de desarrollo obtenemos los siguientes resultados:

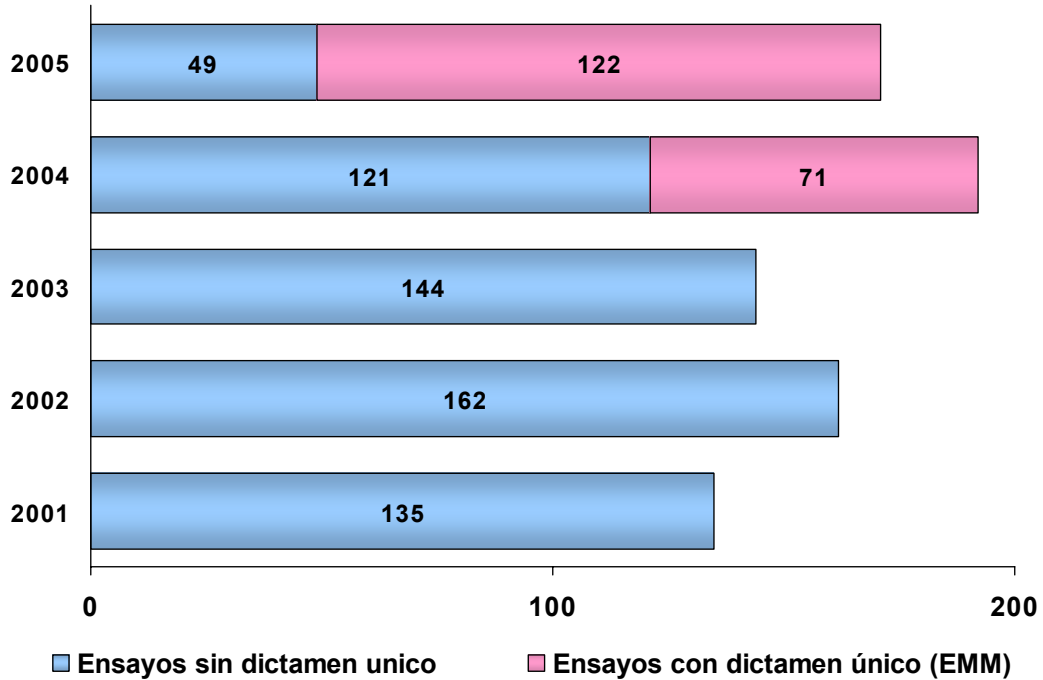
**Tabla XXXVIII:- Porcentaje de cada tipo de aclaración de los ensayos clínicos por fases de desarrollo**

	Fase I	Fase II	Fase III	Fase IV
Hoja información	26,5%	75,4%	76,6%	70,2%
Póliza de seguros	28,6%	10,2%	8,9%	6,6%
Maleficencia			2,4%	1,3%
Diseño	12,2%	33,9%	38,8%	44,4%
Estadística	1%	2,5%	2,4%	6,6%
Medicación	4,1%	2,5%	5,2%	11,9%
Otros aspectos	4,1%	44,1%	34%	25,8%

Podemos destacar las diferencias existentes entre los ensayos fase I y el resto de fases para varios tipos de aclaraciones como la hoja de información para el participante, la póliza de seguros y el diseño.

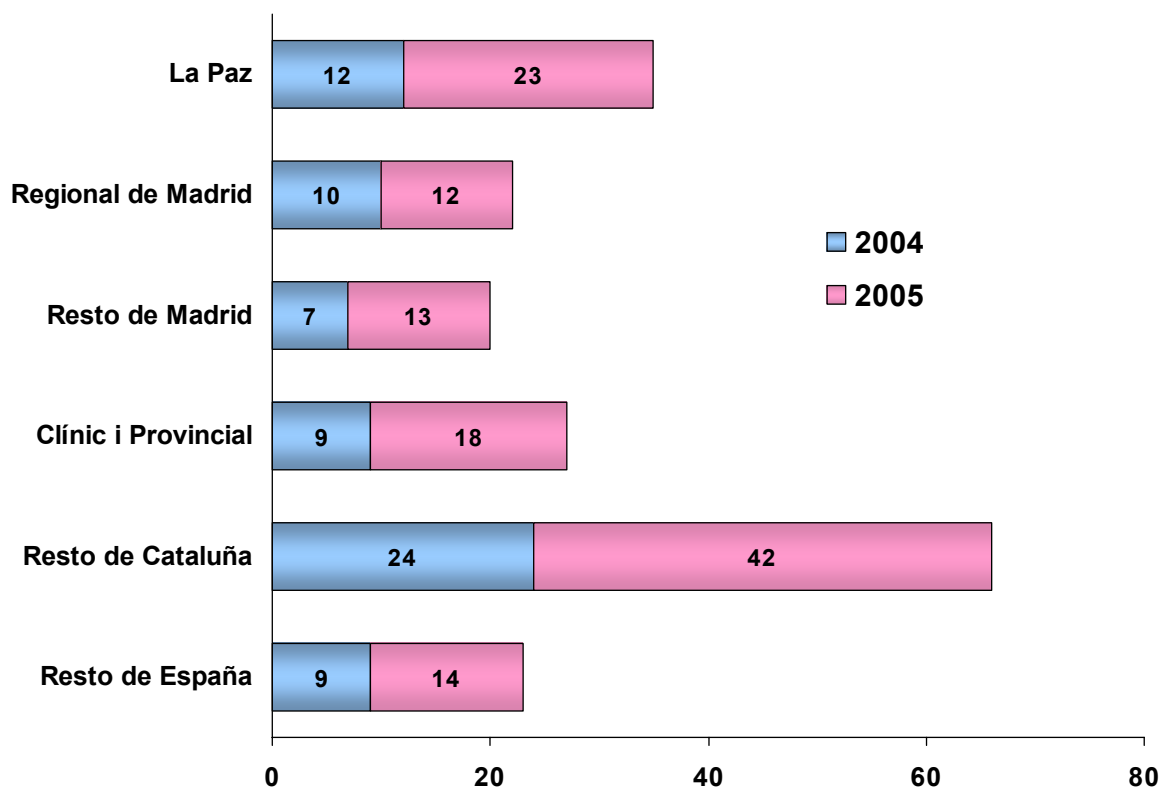
Al analizar más detalladamente los estudios en fase IV con aclaraciones de diseño, obtenemos que, la gran mayoría, son estudios promovidos por investigadores independientes y asociaciones/fundaciones (64,2%) y de ámbito unicéntrico o multicéntrico nacional (77,6%).

Dentro del examen de la evaluación no queremos dejar pasar el contabilizar cuantos de nuestros ensayos clínicos, en los años 2004 y 2005, han sido evaluados siguiendo el procedimiento del dictamen único. La **figura 43** nos muestra los resultados.



Los resultados muestran que se han evaluado 71 ensayos multicéntricos con medicamentos (EMM) en el año 2004 y 122 en el 2005. El aumento en el número de EMM es lógico puesto que el dictamen único, entra en vigor en mayo de 2004. Los 49 ensayos clínicos no EMM del año 2005 son ensayos unicéntricos o ensayos con intervención no medicamentosa.

Asimismo, describimos en cuantos de estos ensayos multicéntricos con medicamentos el CEIC de La Paz, ha actuado como CEIC de referencia cada año y como se han distribuido en el resto de CEICs acreditados en España. La **figura 44** representa los resultados.



Cuando nuestro Hospital participa en el ensayo clínico, nuestro Comité es elegido con más frecuencia que el Comité Regional de Madrid, que el resto de comités de Madrid, por delante del Comité del Hospital Clínic i Provincial de Barcelona, por delante de los comités del resto de España y tan solo, frente al conjunto de los comités de Cataluña es menos elegido.

**PLAZOS**

En lo que respecta a los plazos hasta la obtención del dictamen final, se han analizado las variables: **fecha de recepción de la documentación, fecha de evaluación, fecha de aprobación y días de respuesta a las aclaraciones.**

En primer lugar hemos examinado los días que transcurren entre la fecha de recepción de la documentación en la secretaria técnica del CEIC y la fecha de evaluación de los protocolos. Para ello hemos diferenciado tres grupos:

1. Ensayos EMM
2. Protocolos evaluados por nuestro CEIC no EMM
3. Ensayos EMM en los que nuestro CEIC ha actuado como CEIC de Referencia.

**Tabla XXXIX.- Número de días transcurridos hasta la aprobación del CEIC**

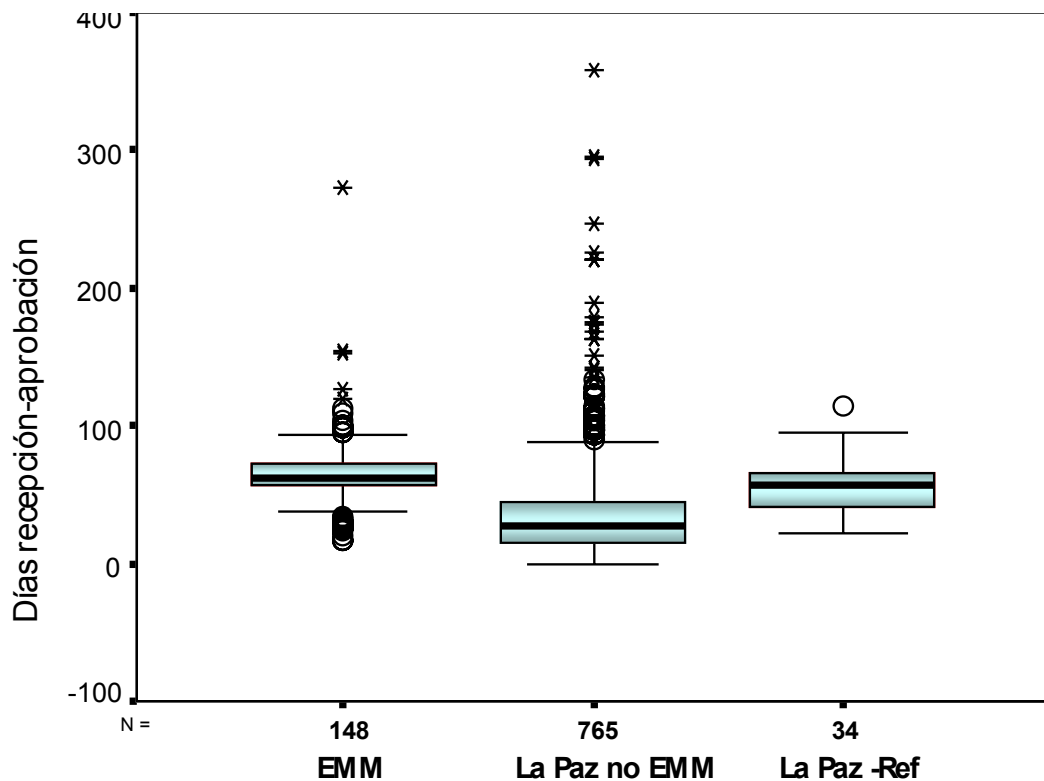
		<i>Grupos</i>			
		Media	Mediana	Mínimo	Máximo
Días recepción- evaluación	EMM	12,6	11,5	7	23
	La Paz no EMM	16,5	14	0	111
	La Paz Referencia	13,5	14	6	19
Días evaluación- aprobación	EMM	53,9	49,5	7	263
	La Paz no EMM	21,5	11	0	348
	La Paz Referencia	43,6	43	12	105
Días recepción- aprobación	EMM	66,6	62	17	273
	La Paz no EMM	37,5	27	0	358
	La Paz Referencia	57	57	22	115

Como resultado encontramos que hay diferencias significativas ( $p < 0,001$ ) entre los grupos, siendo los protocolos EMM los que tienen un valor significativamente inferior.

Posteriormente, hemos evaluado los días que pasan entre la fecha de evaluación y la fecha de aprobación diferenciando entre los tres mismos grupos. Los resultados muestran que hay diferencia significativa entre los tres grupos ( $p < 0,001$ ) siendo los protocolos evaluados por nuestro CEIC y no EMM los de menor demora.

Por último al analizar los días que transcurren entre la recepción y la aprobación y que suma los dos periodos anteriores, hay diferencia significativa entre los grupos ( $p < 0,001$ ) siendo los evaluados por nuestro CEIC y no EMM los de menor demora.

La figura 45 nos muestra de forma gráfica los resultados expuestos.





Otra variable que analizamos son los días que transcurren entre la fecha de solicitud de aclaraciones al promotor y la fecha de entrada de dicha respuesta. Se examina para los protocolos no EMM que han sido evaluados por nuestro CEIC y, exclusivamente, para la primera solicitud de aclaraciones. Se evalúa por tipo de promotor y se valora la influencia de la intervención de una CRO para los estudios promovidos por la industria.

En nuestra base de datos hay protocolos a los que se les ha llegado a solicitar aclaraciones en cuatro ocasiones. El porcentaje de estos estudios es bajo teniendo un 9,1% a los que se les solicitan unas segundas aclaraciones, un 1,2% a los que se les solicitan unas terceras y un 0,4% al que se les solicitan unas cuartas. Teniendo finalmente dos estudios, del total, que cuenten con cuatro solicitudes y cuatro respuestas a aclaraciones.

La tabla XXXX nos muestra los resultados obtenidos para cada tipo de promotor.

**Tabla XXXX.- Días transcurridos hasta la respuesta a las aclaraciones**

		Media	Mediana	Mínimo	Máximo
Días de respuesta a las aclaraciones	<i>Promotores</i>				
	Industria	18,6	13	1	280
	Sociedades/Fundaciones	29,4	25	5	117
	Investigadores	38,7	25	1	256

Se encuentran diferencias significativas ( $p < 0,001$ ) entre los diferentes promotores siendo la industria farmacéutica la que menos tiempo tarda en contestar a las aclaraciones solicitadas.

En cuanto a la influencia de una CRO en este proceso de respuesta a las aclaraciones, hemos analizado los protocolos promovidos por la industria

puesto, que es la industria el promotor que contrata sus servicios en mayor media.

**Tabla XXXI.- Días transcurridos hasta la respuesta a las aclaraciones con o sin CRO**

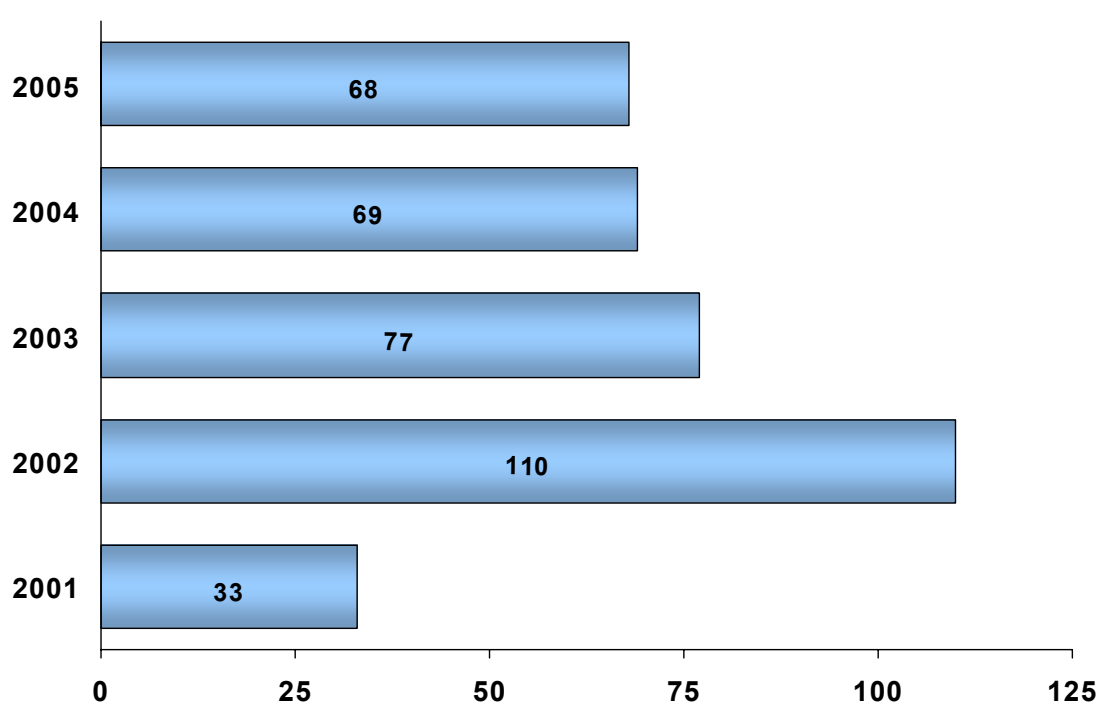
		<i>CRO</i>	Media	Mediana	Mínimo	Máximo
Días de respuesta	SI	19,7	14	1	89	
	NO	18	12	1	280	

En los resultados no se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre la intervención o no de una CRO.

## 5. Los proyectos de investigación

Se analizan y describen los proyectos de investigación en función de variables: **servicios más activos en la realización de proyectos de investigación, número de proyectos con objetivos genéticos y tipo de financiación.**

La **figura 46** nos muestra su evolución a lo largo de los años estudiados.



Destaca el enorme aumento del número de proyectos que tiene lugar en el 2002 seguido de un reajuste con una posterior consolidación en los años siguientes.

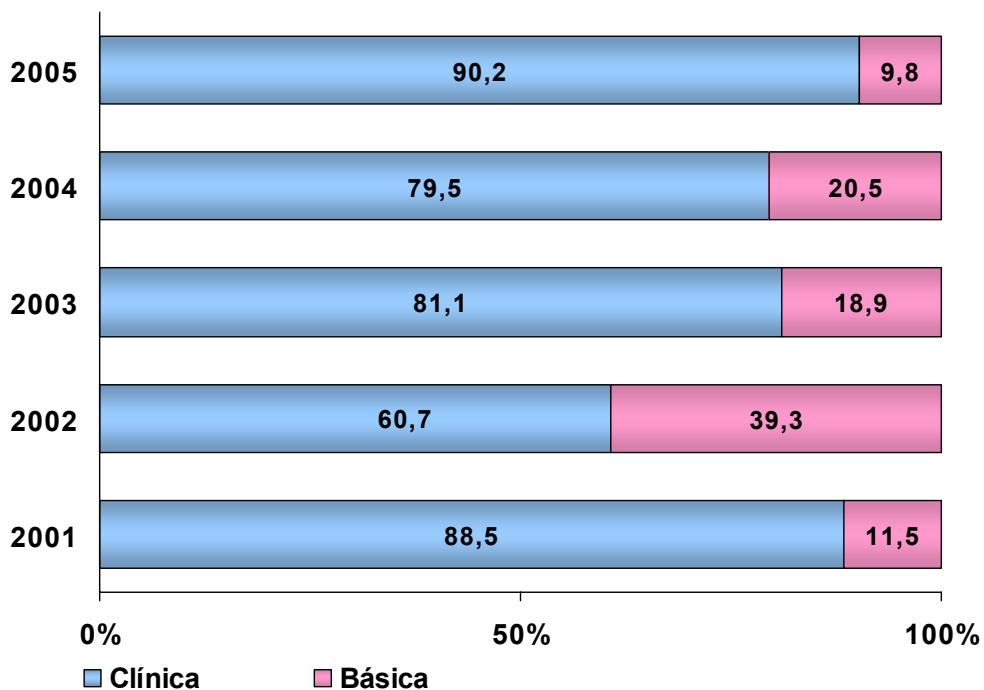
Los resultados al realizar la distribución por servicios/centros de investigación se expone en la **tabla XXXXII**.

**Tabla XXXXII.- Distribución de los proyectos de investigación por servicios/centros de investigación**

<i>Servicio/centro</i>	<b>N proyectos</b>	<b>Porcentaje %</b>	<b>Acumulado %</b>
Neurología	27	7,6	7,6
Oncología	25	7	14,6
Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas Carlos III (CNIO)	23	6,4	21
Reumatología	20	5,6	26,6
Bioquímica	17	4,8	31,4
Medicina Interna	15	4,2	35,6
Anatomía Patológica	14	3,9	39,5
Anestesia y Reanimación	13	3,6	43,1
Neonatología	10	2,8	45,9
Neumología	10	2,8	48,7
Alergia	8	2,2	50,9
Instituto de Investigaciones Biomédicas (UAM)	8	2,2	53,2
Resto (68 servicios)	167	46,8	100

Doce servicios/centros de investigación son los que copan el 53% de los proyectos de investigación frente a 68 que acumulan el 47% restante. Entre los tres primeros están los de Neurología, Oncología y el Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas Carlos III cuyos proyectos han sido evaluados por nuestro CEIC desde el año 2002 hasta el 2005 inclusive.

En cuanto a si los proyectos son investigación básica o clínica obtenemos los resultados que se muestran en la **figura 47**.



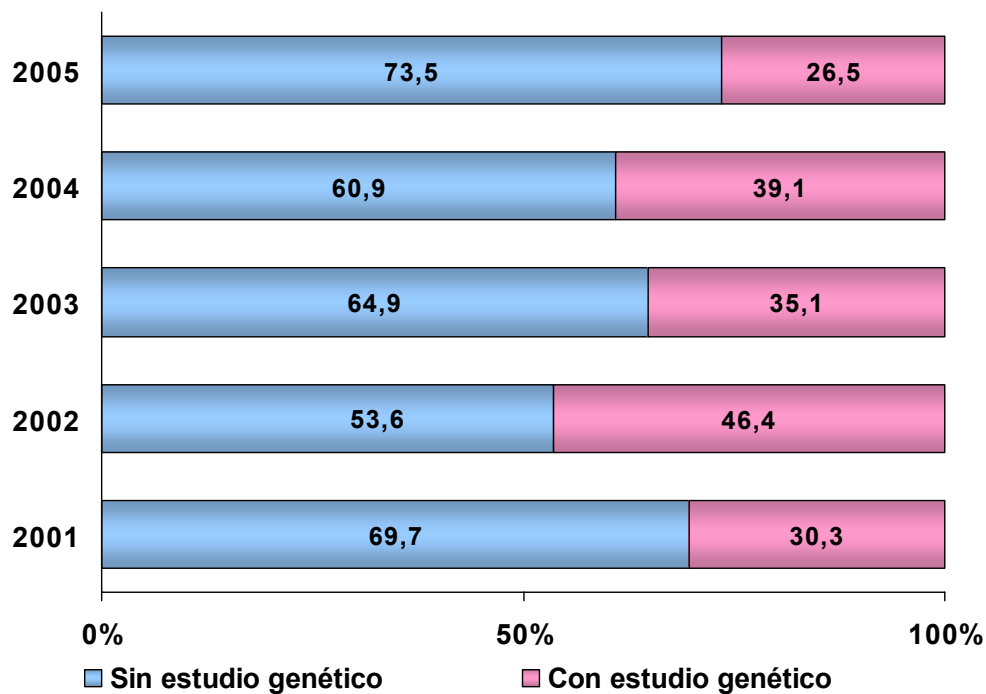
Nos hemos querido detener a valorar este dato para los dos servicios más activos y los resultados son los mostrados en la **tabla XXXXIII**.

**Tabla XXXXIII.- Número de proyectos de investigación básica versus clínica en los dos servicios con mayor número de proyectos de investigación**

<i>Servicio</i>	Clínica	Básica
<b>Neurología</b>	26 96,3%	1 0,7%
<b>Oncología</b>	14 56%	11 44%

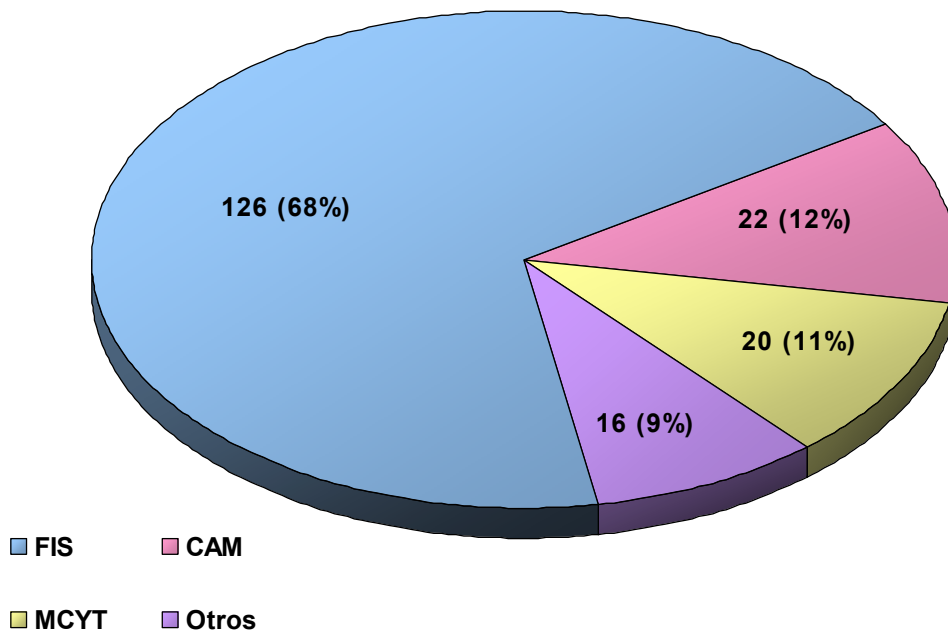
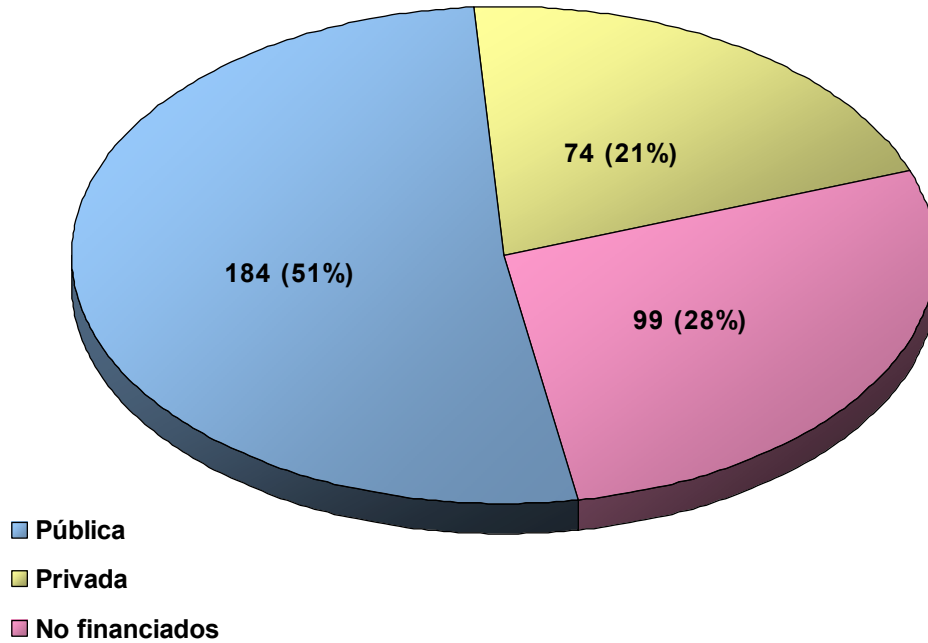
En Neurología, cerca de la totalidad de los proyectos son investigación clínica mientras que en Oncología un 44% de los proyectos son investigación básica.

En cuanto a la evolución de proyectos con objetivos genéticos obtenemos los resultados que expone la **figura 48**.



No se encuentran diferencias significativas entre los cinco años tal y como ocurre en los ensayos clínicos aunque, en 2002 se observa una intensificación.

Estudiamos cuantos de los proyectos de investigación cuentan o han solicitado alguna financiación, diferenciamos entre financiación pública y privada y dentro de la pública entre el Fondo de Investigaciones en Salud (FIS), la Comunidad Autónoma de Madrid (CAM), el Ministerio de Ciencia y Tecnología (MCYT) y otros. Las figuras 49 y 50 nos muestran los resultados.



Más de la mitad de los proyectos presentados a nuestro CEIC solicitan financiación pública, de los cuales casi el 70% lo hacen al FIS.

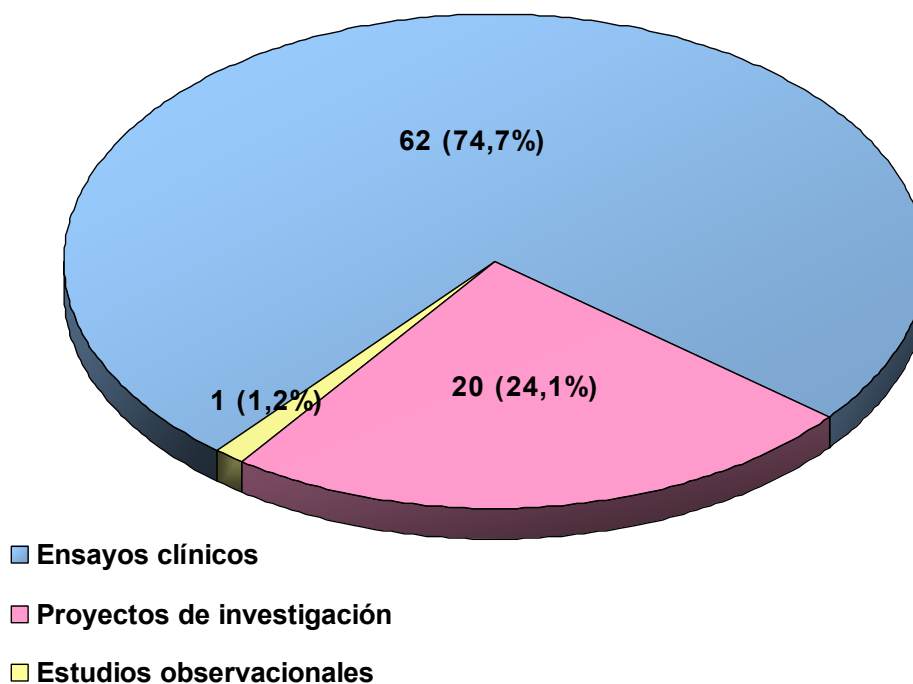
En el año 2005, el montante económico total ingresado por la FIBHULP fue de 1.718.149,92 euros (388.445,14 euros procedieron de subvenciones públicas asociadas a 56 proyectos de investigación; 433.041,89 euros de 29 convenios de colaboración asociados a proyectos de investigación; 363.448,53 euros de 34 donaciones privadas; 520.096 euros de ensayos clínicos y cursos de divulgación, y 13.118,36 de ingresos financieros).



## 6. La investigación clínica en Neumología

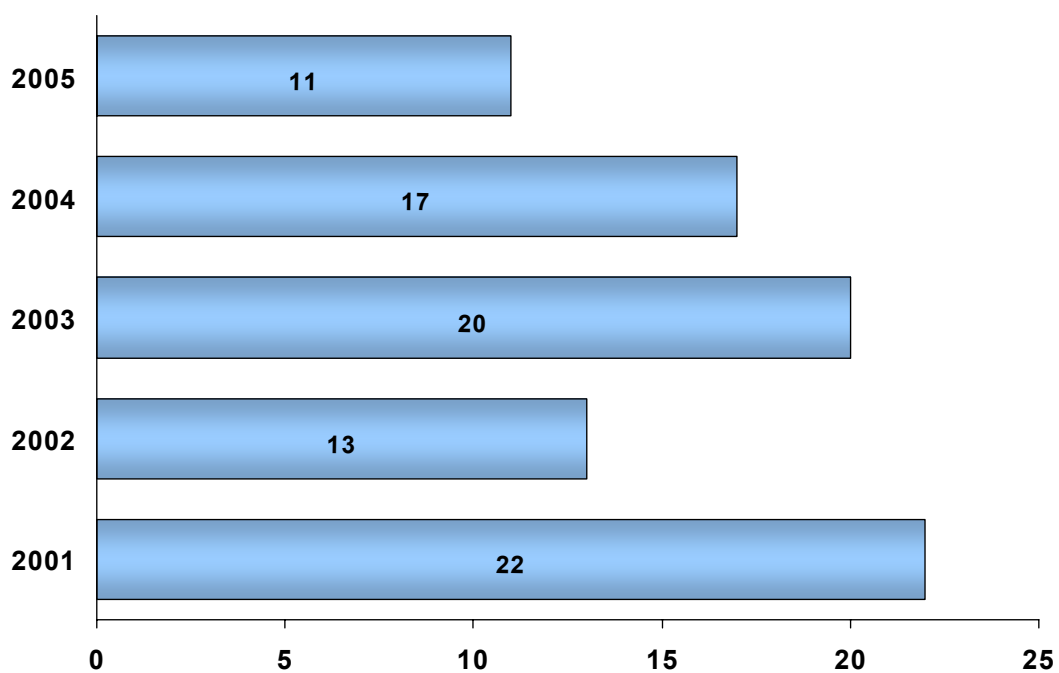
En total tenemos 83 protocolos de investigación en patología que afecta al aparato respiratorio. Como se ha apuntado en la descripción de las variables Por tanto, se han analizado las patologías englobadas en el grupo 9 de la Clasificación Internacional de Enfermedades (ICD-10)<sup>61</sup> y además el cáncer de pulmón que pertenece al grupo 2 de dicha clasificación.

La **figura 51** nos muestra la distribución de los protocolos en patología respiratoria por **tipo de estudio**.

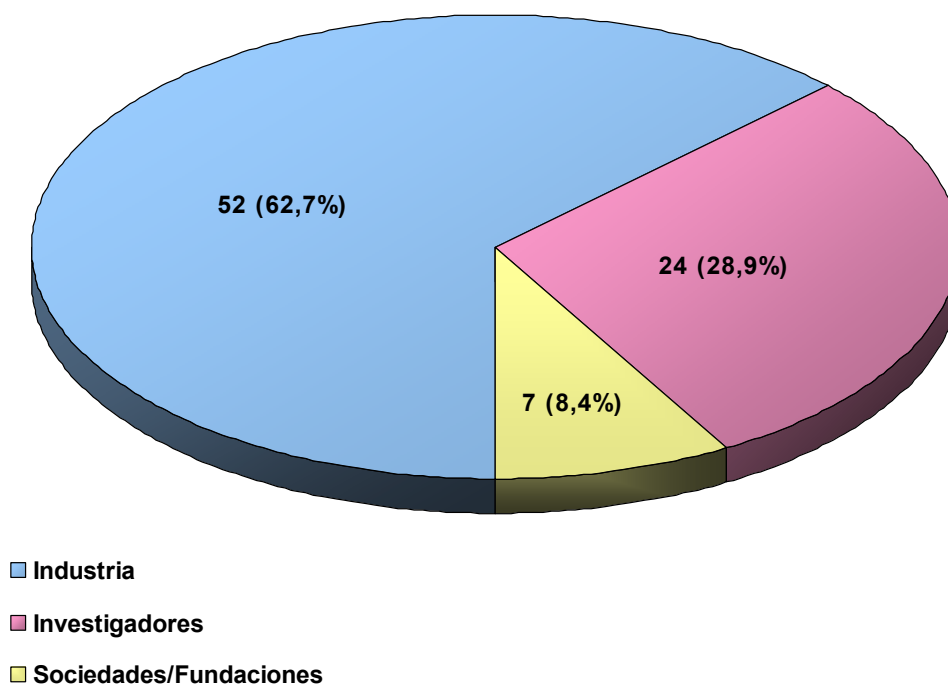


La mayoría de los protocolos son ensayos clínicos. Hay tan sólo un estudio observacional.

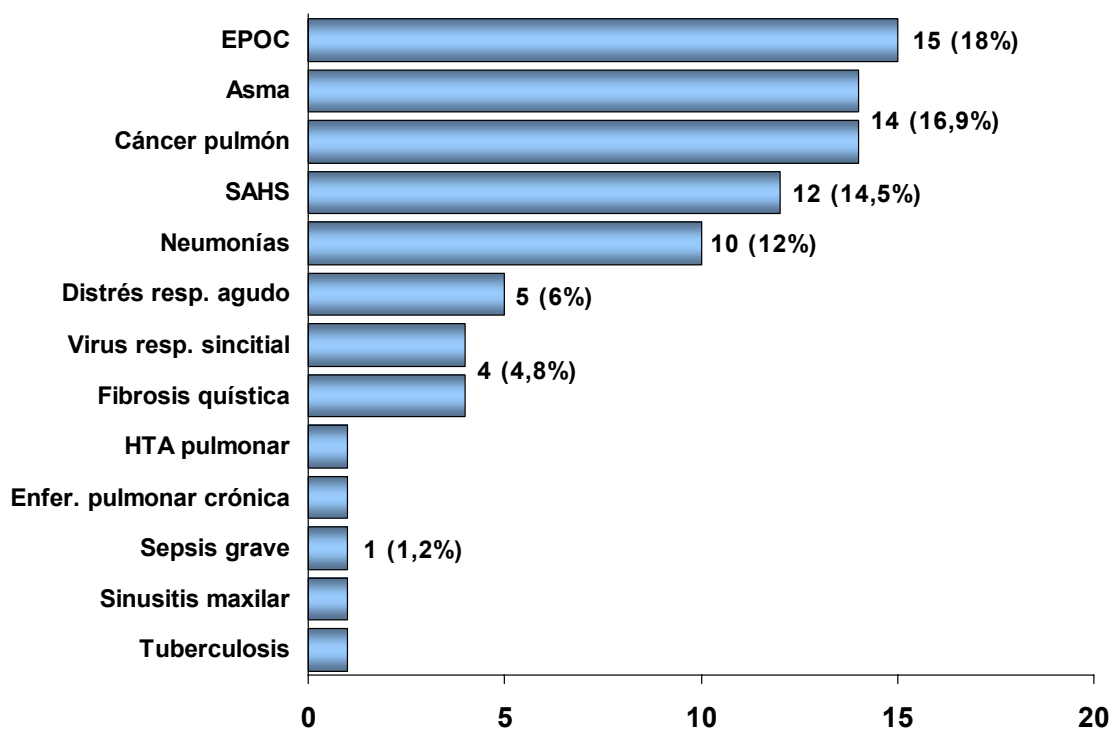
La figura 52 nos muestra la evolución del número de protocolos por año.



La Figura 53 nos muestra los resultados por tipo de promotor para el total de protocolos.

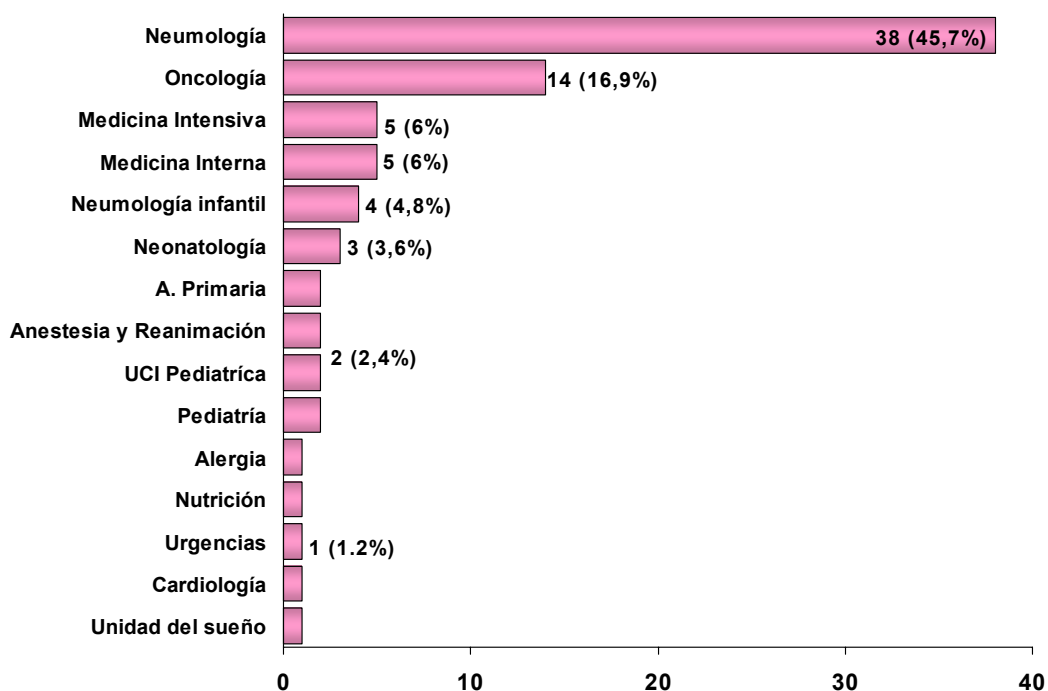


La distribución de las patologías se representa en la figura 54.



Se investigan un total de trece patologías diferentes. Tres patologías abarcan el más del 50% de los estudios, son: la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), el asma y el cáncer de pulmón.

Los protocolos se desarrollan en un total de 15 servicios. La figura 55 nos muestra su distribución.



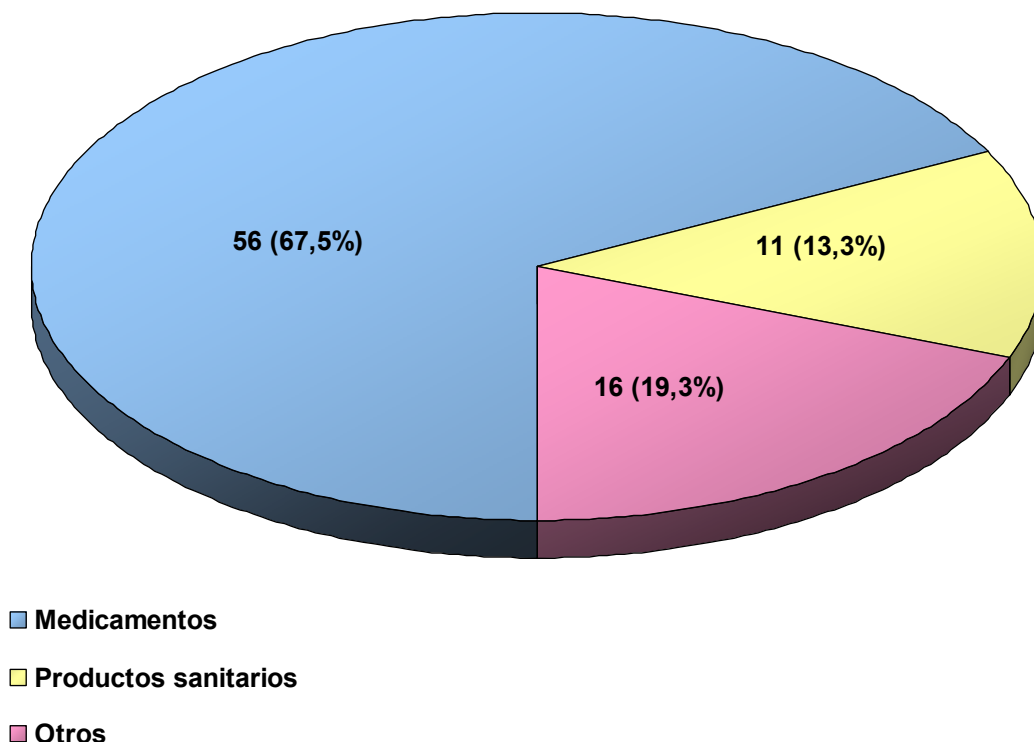
Nos interesa conocer en que servicios se realizan las patologías más estudiadas. La tabla XXXIV nos muestra los resultados.

La tabla XXXIV.- Distribución de los estudios de las patologías más investigadas por servicio involucrado

<i>Patologías</i>	Neumología Adultos	Neumología Infantil	Alergia	Oncología	Urgencias	Medicina Intensiva	Medicina Interna
EPOC	15						
Asma	10	4	1				
Cáncer de pulmón				14		1	
SAHS	11						1
Neumonías	3				1	3	4

Los estudios de EPOC se llevan a cabo únicamente en el servicio de Neumología y los de cáncer de pulmón en Oncología. El resto de patologías analizadas se investigan en más de un servicio.

Si analizamos si los protocolos se llevan a cabo con **medicamentos**, con **productos sanitarios** o con **otros**, los resultados se muestran en la figura 56.

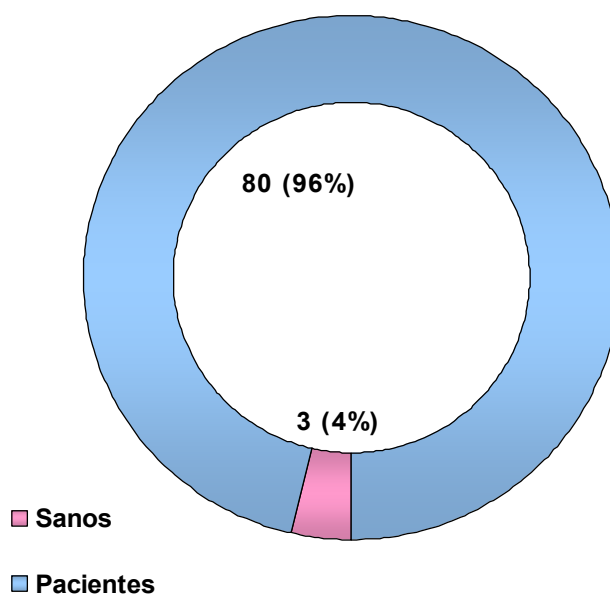


Destaca el elevado porcentaje de estudios con productos sanitarios y con "otro" tipo de intervención. En los ensayos clínicos encontramos diferencias significativas ( $p < 0,001$ ) frente a todo el resto de patologías en la variable de productos sanitarios con un 11,3% para patología respiratoria frente a un 2,2% para el resto. Dentro de los estudios con productos sanitarios nos interesa saber cuantos se realizan en el servicio de Neumología y, además, cuantos con "*Continuous Positive Airway Pressure*" (CPAP). Los resultados se muestran en la tabla XXXXV.

**Tabla XXXV.- Número de protocolos con productos sanitarios llevados a cabo en el servicio de Neumología y número de protocolos con CPAP**

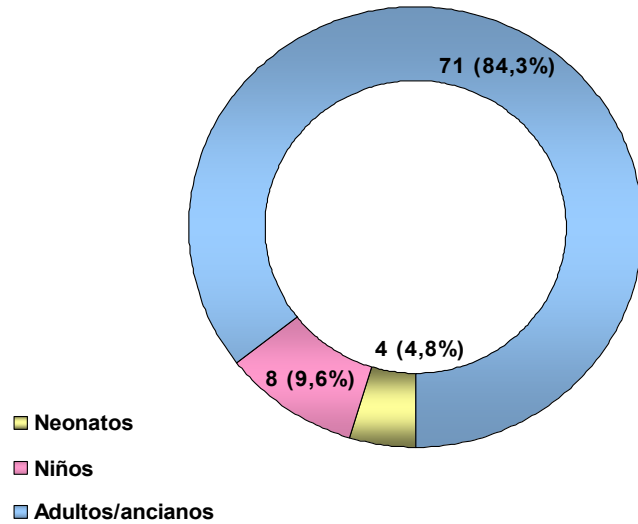
<i>Servicio</i>	Neumología	Con CPAP
Productos Sanitarios	8 (72,7%)	9 (81,8%)

El tipo de población en estudio se distribuye como se muestra en la figura 57



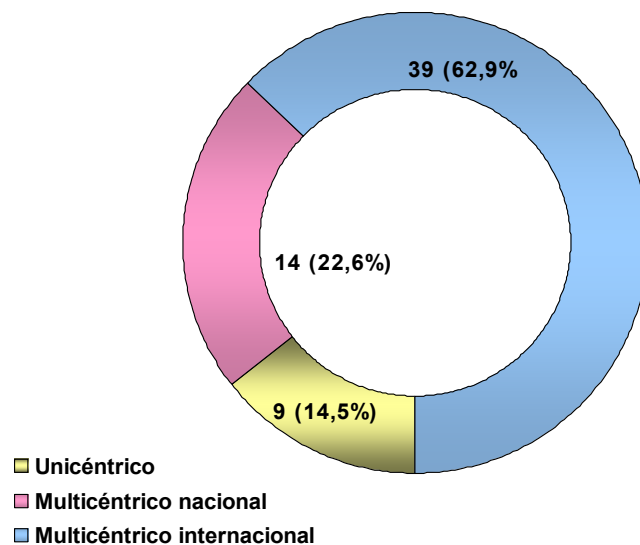
Los estudios realizados en población sana son tres: dos de ellos tratan la profilaxis de infecciones víricas (virus respiratorio sincitial) y otro la prevención de la enfermedad pulmonar crónica en neonatos.

La **figura 58** nos muestra la distribución de los protocolos por **intervalo de edad** de los sujetos participantes en la investigación.

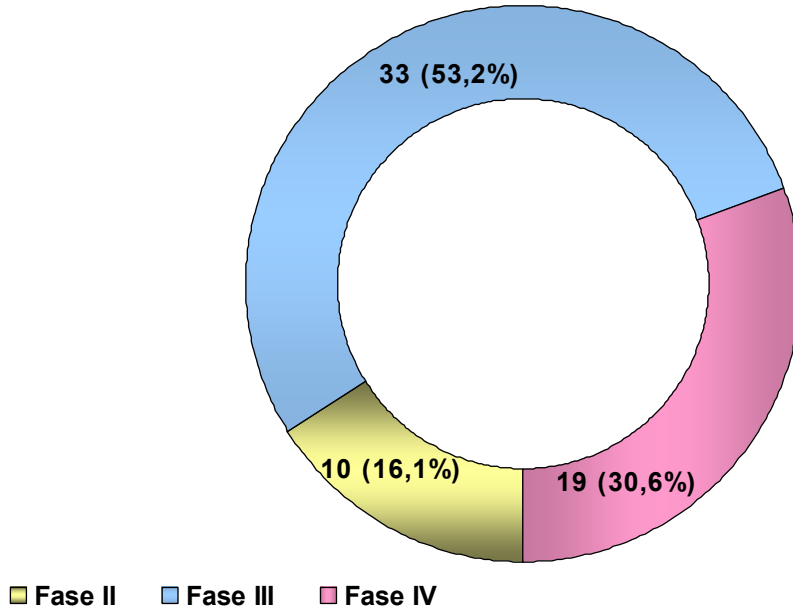


Destaca el alto porcentaje de estudios realizados en neonatos y en niños. Al comparar los ensayos clínicos en patología respiratoria frente al resto de ensayos clínicos hay diferencias significativas ( $p=0,032$ ) en esta variable de rango de edad.

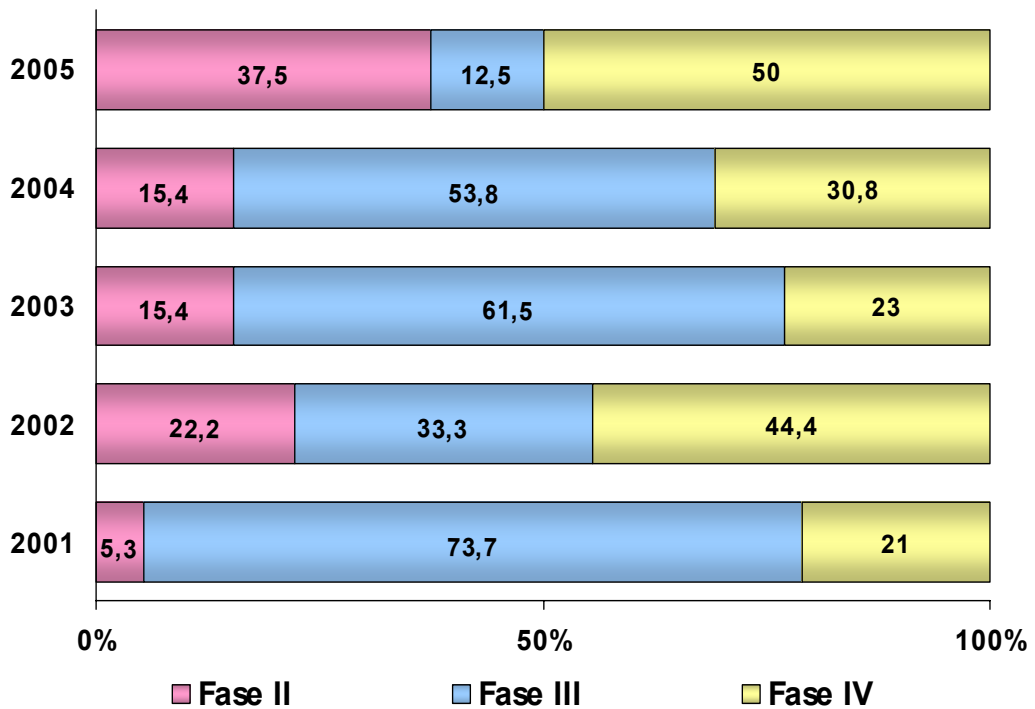
En cuanto al **ámbito** de los ensayos obtenemos los resultados representados en la **figura 59**.



Al describir las **fases de desarrollo** de los ensayos clínicos tenemos los siguientes resultados en la **figura 60**.



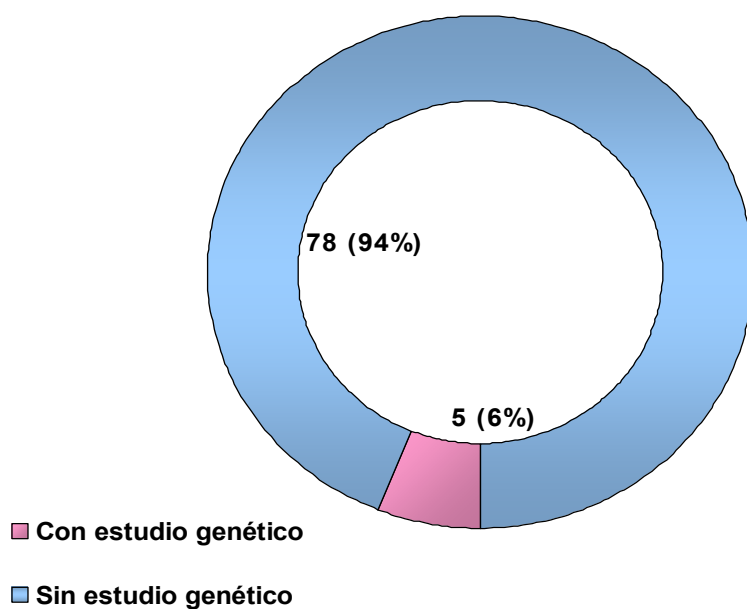
No se realiza ningún ensayo de fase I y tenemos un 16,1% de ensayos en fases II. En cuanto a la evolución de las fases de desarrollo, tenemos los resultados recogidos en la **figura 61**.



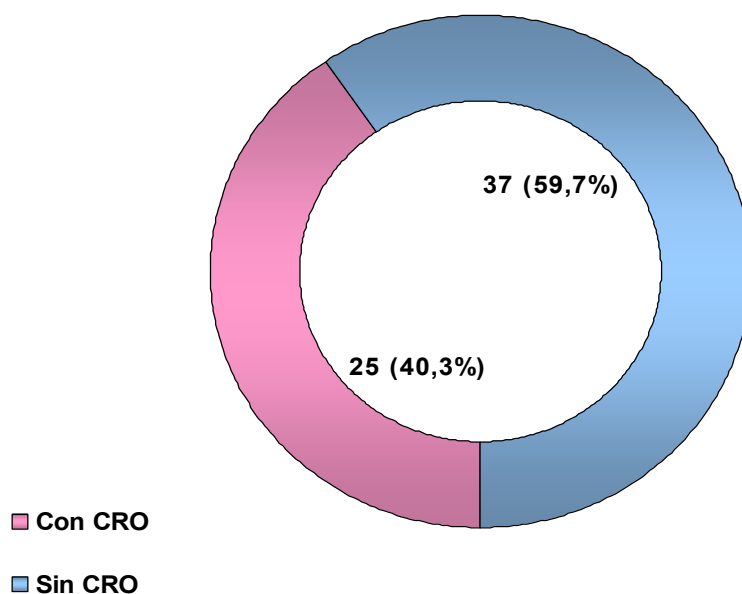


Se observa un incremento de los estudios en fase II en el periodo estudiado. Sin embargo se reduce el número de ensayos en fase III en el año 2005 e incrementan los ensayos en fase IV. Únicamente tres de los ensayos en fase II se iniciaron en el servicio de Neumología (uno en el año 2004 y dos en el año 2005).

Si nos detenemos a analizar cuantos estudios tienen algún objetivo genético los resultados revelan que tan solo un 6% de los protocolos lo tienen. Se representa en la figura 62.



La **intervención de una CRO** en los ensayos clínicos de respiratorio tiene un porcentaje mayor que en el resto de patologías.



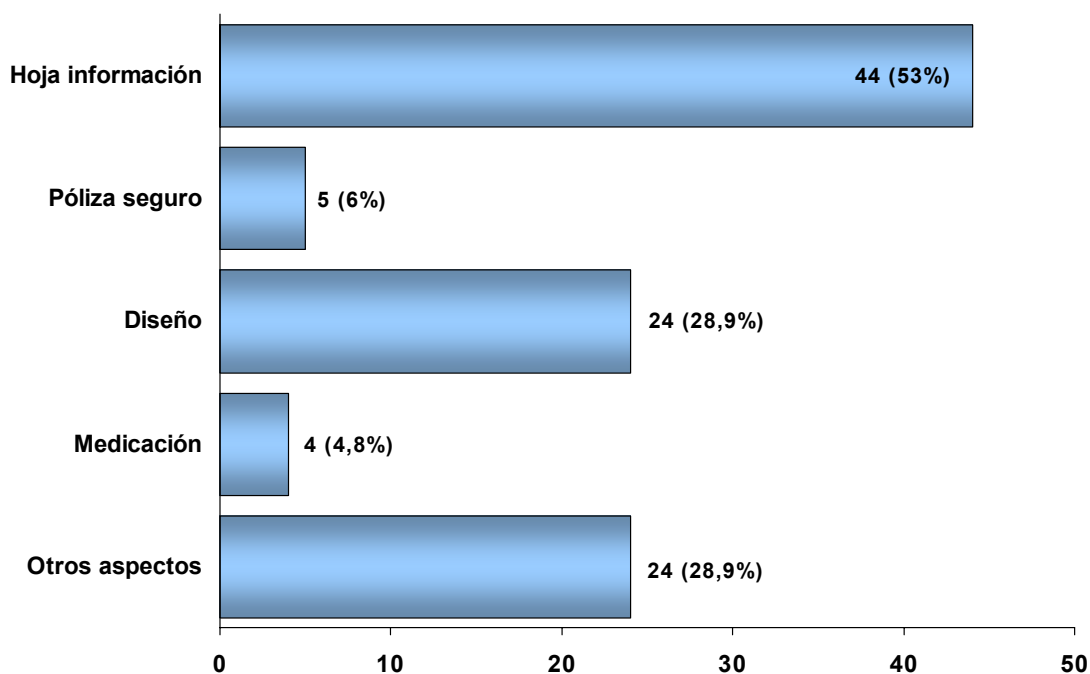
Al analizar el presupuesto económico de los ensayos clínicos en enfermedad respiratoria obtenemos los resultados de la **tabla XXXXVI**.

**Tabla XXXXVI.- Presupuesto económico de ensayos clínicos en respiratorio en euros**

N	Media	Mediana	Mínimo	Máximo
47	3.756	3.005	260	9.757

Los ensayos clínicos en enfermedad respiratoria no se encuentran dentro de los ensayos con presupuestos más elevados (por encima del percentil 75).

Si nos detenemos a describir el tipo de aclaraciones que se solicitan a los protocolos de patología respiratoria, tenemos los resultados que muestra la **figura 64**.



En cuanto al tipo de aclaraciones que se solicitan frente al resto, no hay diferencias excepto en el tipo de "otros aspectos" con una ( $p= 0.021$ ). En su mayor parte se deben a la falta de documentos básicos para la evaluación por el CEIC (en 17 ocasiones) y/o a la necesidad de inclusión de co-investigadores de otros servicios en el documento de compromiso del investigador; habitualmente del servicio de radiología (en 8 ocasiones).

Los promotores más frecuentes de ensayos clínicos son los mostrados en la **tabla XXXXVII**.

**Tabla XXXXVII.- Promotores de ensayos clínicos más frecuentes en patología respiratoria.**

<b>Aventis Pharma, S.A.</b>	<b>5 (8,1%)</b>
<b>GlaxoSmithKline, S.A.</b>	<b>5 (8,1%)</b>
<b>Novartis Farmacéutica, S.A.</b>	<b>4 (6,5%)</b>
<b>ALTANA Pharma, S.A.</b>	<b>4 (6,5%)</b>
<b>AstraZeneca Farmacéutica Spain S.A.</b>	<b>3 (4,8%)</b>
<b>Investigadores independientes del HULP</b>	<b>6 (9,6%)</b>

## V. DISCUSIÓN

## V. DISCUSIÓN

Las cifras de estudios registrados en el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario La Paz (1.219 protocolos) durante el periodo analizado (2001-2005) avalan los resultados presentados. En consecuencia, de ellos obtenemos un perfil preciso de la investigación que llega y se lleva a cabo en su ámbito de actuación, permitiéndonos conocer cuál ha sido su evolución en tiempo.

La actividad investigadora inherente a las funciones sanitarias de un hospital, cobra en el caso de "La Paz", unas dimensiones destacadas en razón de su tradición, recursos y volumen. En este sentido, la Dirección/Gerencia del hospital considera, en su plan de excelencia, como una prioridad la investigación.

El aumento en las cifras de proyectos de investigación que se produce en los primeros años estudiados es sin duda algo positivo, pero aun más su consolidación frente a la cifra de ensayos clínicos; es un indicador de afianzamiento de una cultura investigadora propia de nuestro hospital frente al ensayo clínico que podría ser considerado, tal y como explicamos en el siguiente apartado, investigación "encargada" a nuestro centro y a nuestros investigadores.

Aunque nuestra proporción de ensayos clínicos (65,9%) está por encima a la de otros comités (45%) pertenecientes a países con mayor tradición investigadora<sup>70</sup>, también es cierto que se encuentra por debajo de las tasas (83,1%) de países, como Italia, con los que, histórica y culturalmente, tendemos a compararnos<sup>71</sup>.

## 1. Características de los ensayos clínicos recibidos en el CEIC

El ensayo clínico es de alguna manera “propiedad” de la industria farmacéutica, que es quien lo “encarga”. La asociación ensayo clínico-industria farmacéutica es inevitable, no en vano el 92%<sup>68</sup> de los fármacos disponibles han sido desarrollados por la industria farmacéutica. Sin embargo, las tasas de promoción a cargo de la industria farmacéutica en distintos países difiere considerablemente, del 63-64% de Francia<sup>19,72</sup>, pasando por el 69% de Finlandia<sup>73</sup> y llegando al 84% italiano<sup>19</sup>. De estos datos parece deducirse que aquellos países que tienen una mayor tradición investigadora tienen en menor medida como promotor a la industria farmacéutica. De acuerdo a los datos de nuestro comité, el 83% de los ensayos evaluados están promovidos en exclusividad por la industria farmacéutica, dato que comparado con el 89% del comité del Hospital Clínic i Provincial de Barcelona<sup>74</sup> nos permite confirmar un mayor afianzamiento de una cultura investigadora en nuestro hospital al contrastarlo con el mencionado centro, de reconocido prestigio en el ámbito de la investigación.

Asumida la pertenencia del ensayo a la industria farmacéutica nos queda preguntarnos qué papel juega el capital de nuestro país en la misma. Tan solo el 15% de los laboratorios promotores son nacionales, muy lejos de las cifras francesas<sup>72</sup> en las que un 80% de la investigación es nacional. En este caso también podemos argumentar que aquellos países que tienen una mayor tradición investigadora tienen en menor medida como promotor a la industria farmacéutica no nacional.

Dentro de los ensayos clínicos es la variable “fase de desarrollo” la que más perfila el tipo de investigación que lleva a cabo un determinado centro o equipo investigador. Es positiva la evolución de esta variable en nuestro centro a lo largo de estos años (2001-2005) ya que existe una tendencia al incremento en las fases tempranas (fases I y II). Las fases tempranas están ligadas a excelencia investigadora por ser fases que habitualmente se derivan a investigadores y centros experimentados y contrastados en su actividad investigadora y en consecuencia, nuestros datos acreditan a nuestros investigadores y a nuestro hospital en dicha excelencia. Concretamente nuestros datos son los siguientes: la

mitad de los ensayos son fase III (49%), un 23% fase IV, un 16% fase II y un 12% fase I. Si las comparamos con un 59% de ensayos fase III, un 20% de fases IV, un 18% de fase II y un 2% de fase I, que son los datos aportados por el comité del Hospital Clínic i Provincial de Barcelona<sup>74</sup>, vemos que lo antes referido queda bien sustentado. Al analizar estos datos frente a otros países europeos nos encontramos con las mismas tendencias de tradición-calidad antes manifestadas. En Francia casi un 50% (24,4% y 25,9%) son fases I y II y tan solo el 34% son fase III<sup>72</sup>. Por el contrario en Italia apenas el 17% son fases tempranas y más de un 60% son fases III<sup>71</sup>. No podemos dejar pasar por alto que en nuestro centro, dentro de los ensayos en fase I, un 91,8% son ensayos de bioequivalencia llevados a cabo por el servicio de Farmacología Clínica en la Unidad de Ensayos Clínicos del Departamento de Farmacología y Terapéutica de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid.

Asimismo, la variable "ámbito de desarrollo" proyecta una imagen del tipo de investigación que alberga un hospital. En nuestro caso la mitad (51%) de los ensayos son multicéntricos e internacionales, un 30% son multicéntricos nacionales y el resto son ensayos unicéntricos. Hay que mencionar la disminución de ensayos multicéntricos nacionales y el aumento significativo de los internacionales en los dos últimos años ( $p < 0,001$ ). De nuevo con importantes discrepancias respecto de Francia, en donde existe un predominio de estudios unicéntricos<sup>72</sup>. En Italia la cifra de multicéntricos ronda el 87%<sup>71</sup>. El unicentrismo puede considerarse signo de una tradición investigadora arraigada en la cultura de un país pero también podemos razonar el incremento ensayos multicéntricos internacionales como indicativo de reconocimiento de la industria farmacéutica al buen hacer y la calidad de la investigación en nuestro país, nuestros hospitales y nuestros investigadores.

Aunque el 89% de los ensayo se llevan a cabo en adultos/ancianos, la cifra de un 10% en niños y un 1% en prematuros, no es desdeñable, sobre todo si las comparamos con Italia<sup>71</sup> en donde tan solo un 4% de los ensayos tienen como población en estudio, niños. En los años 2002-2004 tenemos un mayor número de ensayos en niños ( $p = 0,012$ ) con respecto a los años 2001 y 2005. Estas cifras pueden estar en gran medida sustentadas por el prestigio de nuestro



Hospital Infantil con 25 servicios clínicos y por su pujante maternidad que lleva al Hospital La Paz a ser el centro sanitario de Europa con mayor número de partos atendidos desde su apertura en 1965. Cada año atiende un mayor número de partos, alcanzando 10.042 en 2004<sup>58</sup>. Estos resultados nos llevan a reconocer las enormes posibilidades del hospital para constituirse en un centro de referencia en investigación clínica en pediatría y neonatología de nuestro país. Posibilidades, que deberían potenciarse desde la Dirección/Gerencia y desde su Fundación para la Investigación Biomédica (FIBHULP).

Al analizar los resultados derivados del estudio sobre la evolución de los objetivos farmacogenéticos y/o subestudios genéticos asociados a la realización de protocolos de ensayos clínicos, observamos que hay un aumento progresivo del porcentaje de los subestudios genéticos entre el año 2001 (2,2%) al 2005 (16,9%) ( $p < 0,001$ ). No hemos encontrado bibliografía que nos permita compararnos con otros países u hospitales. En cualquier caso, es evidente el interés que tiene la industria farmacéutica por conocer los factores que influyen en la respuesta individual a los fármacos y, su necesidad de encontrar una nueva línea de investigación ante la escasez de auténticas novedades terapéuticas que han generado los tradicionales cribados de moléculas.

En los últimos años cada vez es más habitual que la industria farmacéutica contrate para la realización de diferentes tareas dentro de la investigación clínica a una "Organización de Investigación por Contrato" (CRO). Al analizar su evolución e impacto sobre diferentes variables, en nuestro centro, obtenemos resultados muy interesantes. No hemos encontrado artículos que aporten datos a este respecto. Por este motivo este trabajo aporta resultados realmente novedosos. Las CROs no publican en esta línea, quizás, porque los contratos que firman con los laboratorios se lo impide, pero llama la atención que sus clientes no hayan reparado en analizar y publicar las ventajas y desventajas que aporta su contratación. En este punto mencionar que un 35% de los promotores de ensayos clínicos que han presentado protocolos para ser evaluados a nuestro comité contrataron una CRO, cifra que pese a su aumento anual, carece de significación estadística. De esto se deduciría que la "explosión"

de las CROs en investigación clínica tuvo lugar antes del 2001 y que su desarrollo e implantación están consolidados.

En la bibliografía revisada no se hace referencia a los servicios hospitalarios que han participado en la práctica de ensayos clínicos. Pues bien, aunque 76 servicios han participado en la investigación clínica de nuestro hospital en el periodo de tiempo estudiado, más de un 75% de la misma ha sido llevada a cabo por 17 servicios. El servicio de Farmacología Clínica, la unidad de VIH y Medicina Interna, copan el 25% de todos los ensayos que se efectúan. Si a estos servicios añadimos los de Reumatología, Neurología, Oncología, Hematología, Nefrología y Neumología el porcentaje casi alcanza el 60%. Este dato interesa mucho a todos los agentes involucrados en la investigación clínica, esto es promotores, investigadores, direcciones/gerencias, pero también es relevante para los pacientes. Sería deseable que más servicios incluyesen la investigación como parte de sus programas de gestión y que esta actividad sirviese para impulsar nuevos conocimientos y facilitar recursos. Con todo, no hay que olvidar que el objetivo último de la investigación en medicina debe ser el beneficio del paciente.

Asimismo, hemos incluido en este trabajo los presupuestos económicos que acuerdan promotores, investigadores y Dirección/Gerencia o FIBHULP de nuestro hospital antes de comenzar un ensayo clínico. Nos parece imprescindible esta información para comprender y defender la aplicabilidad de este trabajo. Se debe tener en cuenta que la firma del contrato económico de un ensayo supone, para nuestro hospital/FIBHULP, un 20% del presupuesto acordado en él. Según nuestros resultados, en 2001, los datos completos y evaluables de un único sujeto en cada uno de los ensayos con contrato económico habría reportado al centro 40.000 euros; pero semejante situación en 2005 habrían reportado al centro más de 85.000 euros; es decir más del doble. Insistimos, solo los datos de un paciente por ensayo registrado. A estas cifras hay que añadir las cantidades abonadas por los promotores a nuestro hospital, y desde 2004 a la FIBHULP, por la evaluación del CEIC de protocolos y enmiendas mayores que han supuesto cada año una media de ingresos de 115.206 euros. No se han encontrado publicaciones que hagan referencia a este tipo de análisis de

---

indicadores económicos. Por esto nos ratificamos en la importancia de los resultados obtenidos por ser, con seguridad, un referente para promotores, investigadores, gerencias de hospitales y fundaciones para la investigación. Esta inyección económica es, sin duda, de gran importancia para continuar impulsando la investigación propia del hospital y mejorar los recursos humanos y técnicos para atraer más proyectos de investigación internacional.

## 2. Cumplimiento y seguimiento

Es necesario recordar que tres son los elementos claves en la realización de un ensayo clínico: ciclos de tiempo, productividad y calidad<sup>75</sup>. Los datos recogidos durante este periodo de tiempo no infieren a este trabajo capacidad de análisis sobre la calidad de los datos en el sentido de exactitud y nivel de cumplimentación de la información registrada en los cuadernos de recogida de datos, pero si nos permite valorar la productividad y la calidad a través del análisis de ciclos de tiempo y cifras de pacientes. La asociación de eficiencia a ciclos de tiempo y productividad está bien documentada en la bibliografía actual<sup>66,76,77,78</sup>.

Los resultados sobre el seguimiento nos ofrecen, además, una visión de la enorme actividad y del gran volumen de documentación que se maneja en el día a día de un CEIC en un hospital de tercer nivel de la Comunidad de Madrid como el nuestro en donde la media de documentos recibidos al año es de 1.881.

### **CUMPLIMIENTO:**

La calidad y excelencia investigadora están avaladas por el cumplimiento de un compromiso adquirido, una correcta preselección y evaluación de sujetos y, por supuesto, un adecuado seguimiento de los mismos durante toda la investigación.

En cuanto a ciclos de tiempo, hemos analizado para los ensayos clínicos los días que transcurren desde que el centro está en condiciones de poder iniciarse, a cuando realmente se produce la visita de inicio, habiendo obtenido unos resultados que sin ser positivos, son de interés. Sin diferencias significativas entre tipos de promotores, obtenemos unas medianas de 22, 26 y 30,5 días según sea el promotor industria farmacéutica, sociedades/fundaciones e investigadores. Es decir, que los promotores "desperdician" casi un mes de potencial inclusión de pacientes. Para iniciarse el centro, el promotor tiene que acordar una fecha con el investigador pero es el promotor el primero en saber

cuando se dan estas circunstancias administrativas y quien debe, en nuestra opinión, tomar la iniciativa.

Otro resultado interesante, sin haber encontrado publicaciones al respecto, es que la intervención de una CRO no tiene incidencia estadísticamente significativa en estos resultados de tiempo hasta la visita de inicio.

Cuando examinamos para los ensayos clínicos los días transcurridos desde la visita de inicio al centro hasta la inclusión del primer paciente cabe destacar que los servicios más eficientes son los de Neonatología, Coronarias y Anestesia y Reanimación, si bien su análisis es sobre una "n" de pocos estudios. Les siguen en este caso, analizados sobre una "n" mayor de estudios, Medicina Interna, Reumatología y Unidad VIH, que cuentan con una mediana entre 11 y 18 días hasta la inclusión del primer paciente. Otros servicios que también hacen muchos ensayos pero con medianas elevadas (entre 44 y 65) son Oncología, Urología, Hematología y Neurología. Dato interesante ya que los servicios más eficientes tardan dos semanas en incluir el primer paciente y otros servicios experimentados a los que la industria farmacéutica otorga su confianza, tardan casi dos meses. Unos tiempos cortos, sin duda, indican una mayor labor de preselección de pacientes por parte de los equipos investigadores; labor que es posible y más productiva cuando se trata de patologías crónicas. No hemos encontrado publicaciones con las que comparar nuestros resultados.

La presencia de una CRO no disminuye el número de días, al contrario, los aumenta, si bien la diferencia no es significativa.

En cuanto a la productividad, en primer lugar, debemos tener en cuenta que si el ensayo clínico es promovido por la industria la eficiencia es clave. El incremento en las cifras de pacientes comprometidos (aumento de la demanda investigadora) será, por tanto, reconocimiento de la eficiencia de nuestros investigadores y, aunque no existan diferencias a lo largo de los años en cuanto al número de pacientes comprometidos, no podemos obviar que de los 19,7

pacientes/año/ensayo comprometidos de media en 2001, hemos pasado a 28,5 en 2005.

En segundo lugar, prácticamente la mitad de los estudios examinados de los que han sido iniciados, cuentan con una tasa de cumplimiento superior al 90% de los sujetos comprometidos. Al comparar los datos de nuestro centro con los de otros centros nacionales observamos que, para el último año (2005), en nuestro hospital un 50% de los protocolos reclutan más del 90% de los sujetos comprometidos, frente al 34% de otros hospitales<sup>66</sup>. En el Hospital Clínic i Provincial<sup>74</sup> tenemos que en un 45% de los ensayos no alcanza el compromiso de participantes y en un 51% se cumplen o se supera la cifra comprometida inicialmente. Hemos considerado servicios eficientes aquellos que randomizan más del 90% de los pacientes comprometidos en más del 40% de los estudios examinados.

En tercer lugar, al estudiar las pérdidas en *screening* hemos calificado como eficientes aquellos servicios que tienen una tasa (randomizados/incluidos X 100) superior al 90%, criterio aun más estricto que el recogido en otro artículo que hace referencia a este análisis (81,4%)<sup>76</sup>. Pues bien, para todos los años evaluados, más del 60% de los estudios que se efectúan en nuestro hospital pierden en *screening* menos del 10% de los pacientes incluidos.

Por otro lado, nos encontramos con una tasa de pérdidas en *screening* de un 100% de los pacientes en un 20% de los ensayos de neoplasias, enfermedades del aparato locomotor y enfermedades de la sangre y el sistema inmunológico.

En cuarto lugar, al estimar la tasa de retiradas (finalizados/randomizados X 100), comparada con el 23% que recogen Wise y Drury<sup>79</sup> para un estudio en Reino Unido, nuestra tasa es inferior al 10% en más de la mitad de los estudios para todos los años, llegándose en el 2005 a una tasa inferior al 10% en el 85% de los estudios. Hemos considerado eficientes a aquellos servicios en los que finalizan más del 90% de los pacientes randomizados en más del 50% de los estudios examinados.

Por el contrario, existe una elevada tasa de retiradas de pacientes randomizados en ensayos de neoplasias, enfermedades del aparato locomotor y sedación y analgesia, donde ningún paciente finaliza en más del 20% de los estudios evaluados. Entendemos que es posible que el tipo de patología en algunos casos y el diseño propio de los protocolos en otros, justifiquen en gran parte estos datos.

### **SEGUIMIENTO:**

Como ya hemos mencionado, a través del análisis de las variables: correspondencia vinculada, seguimientos, enmiendas menores y mayores, número de acontecimientos adversos graves e inesperados, fecha de cierre e informe final, conseguimos conocer un perfil de la investigación clínica sobre la que no hemos hallado referencias bibliográficas.

Frente a estudios observacionales y proyectos en investigación, son los ensayos clínicos los que tienen, significativamente, una mayor proporción de protocolos con correspondencia vinculada, pero no deja de resultar llamativo que un 30% de los ensayos clínicos no la tenga. También son los ensayos clínicos los que presentan un mayor número de informes de seguimiento frente a los estudios observacionales y los proyectos en investigación; pero de nuevo es sorprendente que casi un 25% de los ensayos no tengan seguimiento alguno.

Sin duda que "per se" un ensayo clínico lleva asociado mayor correspondencia vinculada y seguimientos que un estudio observacional o un proyecto en investigación; pero puesto que toda esa correspondencia y seguimientos son remitidos casi en su totalidad por la industria farmacéutica, cabe preguntarse si los otros promotores (investigadores y sociedades/fundaciones) desconocen la legislación y las normas de buena practica clínica.

El porcentaje de ensayos con seguimiento dentro de los gestionados por una CRO con respecto a los no gestionados es mayor (78,8% versus 73,2%), pero la diferencia no es significativa.

Las modificaciones a los protocolos no son deseables ni por la industria, ni por los investigadores ni por los CEICs. Tampoco son deseables para los participantes, excepto obviamente aquellas que tengan por objeto proteger en mayor medida a los sujetos participantes en el mismo. Por tanto, su existencia debería provocar reflexión. Un elevado número de de modificaciones mayores invalidarían la evaluación inicial del CEIC y, en consecuencia, al protocolo previamente presentado, y lo que es peor, esto podría incurrir, en algún caso, en un abuso de la buena voluntad de los pacientes. Teniendo en cuenta únicamente las enmiendas mayores, el 62,1% de los ensayos evaluados por este comité no ha recibido notificaciones de enmiendas mayores; dato muy similar (64%) al publicado para otro CEIC español<sup>74</sup>. Es decir, que casi un 40% de los protocolos de ensayos clínicos son modificados con una o más enmiendas relevantes.

Hemos encontrado diferencia significativa entre las diferentes fases y el número de enmiendas mayores por ensayo ( $p=0,002$ ). Los ensayos en fases de desarrollo I y IV tienen menor número de enmiendas mayores que las fases II y III. Podríamos preguntarnos si en las fases II y III existe un mayor descuido por parte de los promotores a la hora de realizar el diseño inicial de sus protocolos. Entendemos que la respuesta debería ser no, quizás al contrario, ya que es en estas fases donde el promotor deposita su mayor interés. Posiblemente la causa sea las urgencias y las presiones que el promotor se marca para iniciar estos protocolos de fase II y III lo antes posible. Nuestro CEIC considera que un gran número de modificaciones en un ensayo clínico, de alguna forma, parece indicar una cierta imprecisión en el diseño del estudio inicial y no contribuye a la buena imagen del promotor. En nuestra opinión esta circunstancia merecería una seria reflexión ética por parte de los promotores y los CEICs.

Los resultados para todas las variables que nos permiten analizar el seguimiento de los protocolos por parte de los promotores (industria, investigadores y sociedades/fundaciones), demuestran una mayor práctica de seguimiento por parte de la industria farmacéutica y, en consecuencia, para los ensayos clínicos.



Al analizar los cierres que han sido notificados espontáneamente al CEIC los resultados son muy exigüos, siendo de nuevo los ensayos clínicos los que mayor notificación espontánea presentan. A este respecto, hay que señalar que dicha espontaneidad es relativa, ya que, siempre ha sido requerida por las normas de buena práctica clínica y, en consecuencia, por las legislaciones sobre ensayos clínicos que existe en nuestro país. Como era de esperar, si se comunica el cierre, en la mayoría de los casos es la industria quien lo notifica; otros promotores no lo hacen.

Parece incuestionable que tanto investigadores como sociedades/fundaciones, cuando actúan como promotores, incumplen con las normas de buena práctica clínica. Posiblemente esto se debe, en parte, al desconocimiento de las mismas pero también a que los investigadores-promotores no cuentan con apoyo alguno para asumir esta obligación y les supera la sobrecarga asistencial diaria. Es, por tanto, de enorme importancia que los comités éticos incrementen su labor de formación y tutela para instruir a estos promotores y para conseguir una verdadera conciencia de la importancia que tiene el cumplimiento de las normas éticas y legales que rigen la investigación clínica.

Al analizar los tipos de cierres más habituales y sus causas, tenemos un 40,7% de ensayos que han finalizado de acuerdo a protocolo. Nos parece interesante destacar que casi un 60% de las cancelaciones se deben a problemas de reclutamiento. Las causas de seguridad en un 21,4% y de baja efectividad de los tratamientos en un 12% son las otras dos razones de cancelación más notificadas.

En total nos encontramos con un 11% de estudios anulados. En el 50% de estos casos se debe a la decisión del promotor, casi siempre, por razones de estrategia comercial. Este hecho nos debería hacer reflexionar ya que estas anulaciones son trabajo desperdiciado para los promotores, los investigadores y el CEIC. Los promotores deben ser conscientes y calcular del esfuerzo que supone para los miembros de un CEIC la evaluación de cada uno de los protocolos.

En nuestra opinión es claro que, según se desprende de la legislación, los promotores tienen obligación de hacernos llegar el informe final del estudio. El que, de un 60% de los ensayos con fecha de cierre, no se haya recibido informe final entendemos solo tiene dos posibles razonamientos: 1.- Desconocimiento de la legislación (algo que los laboratorios farmacéuticos han demostrado conocer en gran medida), ó 2.- Que una vez se cierra el centro los promotores dan por finalizadas sus obligaciones. Haría falta, sin duda, una mayor labor de seguimiento por parte de los CEICs a este respecto, no por imposición administrativa, sino como recordatorio de las obligaciones de cada parte, pero para ello sería imprescindible disponer de unos recursos humanos que actualmente son insuficientes, pues no se trata de realizar una simple notificación sino de una labor de procesamiento de datos continua que sin duda redundaría en una mejor labor de seguimiento por parte del comité.

### 3. Actividad investigadora en nuestro CEIC y los Planes Nacionales de Investigación Científica

El Plan Nacional de Investigación Científica (PNIC) 2000-2003<sup>1</sup> recuerda la "persistencia de grandes grupos de enfermedades (cardiovasculares, neoplásicas, degenerativas, infecciosas, entre otras) responsables de una gran morbilidad, mortalidad y pérdida potencial de años de vida productivos"; pero es en el PNIC del 2004-2007<sup>2</sup> donde de forma más clara se establecen las prioridades temáticas: cáncer; enfermedades cardiovasculares; enfermedades del sistema nervioso y mentales; enfermedades infecciosas y SIDA; enfermedades genéticas, modelos de enfermedad y terapia; enfermedades crónicas e inflamación; investigación farmacéutica; salud pública; investigación en servicios de salud.

Los tres grupos de patologías con más protocolos de investigación en nuestro centro, en el periodo de tiempo estudiado son: neoplasias (13,9%), infecciosas (12,1%) y cardiovasculares (11,9%).

Aunque las citadas prioridades temáticas afectan a todos los países de nuestro entorno, las patologías más estudiadas por otros países difieren frente a nuestros datos. Así, para Finlandia<sup>73</sup> encontramos 21-22% de investigación en sistema nervioso, 13-14% en neoplasias e inmunomoduladores, 8-13% en patologías cardiovasculares, 6-12% antiinfecciosos y 7-10% enfermedades respiratorias. En Italia<sup>71</sup> encontramos 23,6% en oncología, 18,2% en cardiovascular, 9,1% respiratorio y 7,8% sistema nervioso central. En el caso de las patologías de sistema nervioso y respiratorio, frecuentes en otros países, también son prioritarias en nuestro hospital con un 7,1 y un 5,3 % de protocolos en investigación.

Al analizar nuestros datos observamos que los tres grupos de patologías más frecuentes en nuestro centro coinciden con las tres primeras prioridades manifestadas en los Planes Nacionales de Investigación Científica. Además, todas las prioridades temáticas han sido, o están siendo, investigadas en nuestro

---

hospital tal y como figura en la tabla XXXI. Por tanto, de este análisis se confirma la coherencia de la investigación clínica que se lleva a cabo en nuestro centro y los planes. Ello se debe, en parte, a la valiosa labor que realiza la Comisión de Investigación de nuestro centro, que intenta ajustar los esfuerzos de la investigación a los planes nacionales.

#### 4. Evaluación y Plazos. Repercusión del Real Decreto 223/2004

##### EVALUACIÓN

Es importante destacar las diferencias significativas ( $p < 0,001$ ) entre los distintos tipos de estudios en la tasa de aprobaciones directas. El hecho de que los proyectos de investigación tengan un mayor porcentaje (38,6%) lo atribuimos a que se trata de una investigación en la que, o bien no participan sujetos o, si participan, no hay productos en investigación. Por otro lado, y aunque el CEIC nunca deja de realizar una evaluación metodológica de todos los protocolos, estos proyectos son presentados al CEIC con el visto bueno previo de la Comisión de Investigación del hospital. Como más adelante veremos el porcentaje más alto de solicitud de aclaraciones se refieren a la hoja de información para el participante. Los estudios observacionales tienen menor incidencia de este tipo de aclaraciones pero su inferior diseño hace que su tasa de aprobación directa sea parecida a la de los ensayos. Esta afirmación nos la permite la diferencia ( $p < 0,001$ ) en la tasa de denegaciones que reciben estos estudios observacionales (22,2%).

Otra variable a analizar en la evaluación de los protocolos es la tasa de denegaciones, y sobre ello es importante dar referencias con las que compararnos. Tan solo hemos encontrado bibliografía sobre ensayos clínicos y así, nuestro 5,4% es similar al dato publicado por el comité del Hospital Clínic i Provincial de Barcelona (5%)<sup>74</sup> y algo por encima del 2% francés<sup>72</sup>. Considerando ensayos, proyectos y estudios observacionales el porcentaje de denegación llega al 11%, por debajo del 18% publicado en Inglaterra<sup>79</sup>.

Para un mejor razonamiento sobre de la tasa de denegaciones, nos parece indispensable detenernos en el análisis de las aclaraciones solicitadas por nuestro CEIC.

El resultado de que un 32,3 % de aquellos estudios observacionales a los que se solicita aclaraciones sean finalmente denegados se debe a que su diseño

no justifica los objetivos pretendidos. Los promotores de estudios observacionales deberían valorar el interés científico real antes de solicitar su evaluación. De nuevo reclamamos a los promotores que tengan en cuenta y calculen del esfuerzo que supone para los miembros de un CEIC la evaluación de cada uno de los protocolo. No es aceptable que se presenten estudios sin una justificación sólida.

Existen diferencias significativas entre los tres tipos de protocolos (ensayos clínicos, estudios observacionales y proyectos de investigación). El 78,6% de los protocolos de ensayos clínicos requieren aclaración, dato que está por encima de los datos encontrados para Francia (69%)<sup>72</sup> e Inglaterra (45%)<sup>79</sup>.

Son las aclaraciones que se refieren a la protección de los derechos de los sujetos participantes (información, maleficencia y seguro) las más habituales. En nuestro comité un 60% de las aclaraciones se hacen sobre la hoja de información para el participante, cifra superior a la descrita para Francia (46%)<sup>72</sup> pero por debajo de los datos de Inglaterra (85%)<sup>79</sup>.

Al ser la hoja de información un documento muy estandarizado, consideramos que los promotores de ensayos escatiman esfuerzo en redactarla ajustada a su objetivo. Un cambio en esa actitud repercutiría en una mayor productividad para los comités ya que la solicitud de aclaraciones siempre conlleva una carga de trabajo. Además, un retraso en la emisión del informe de aprobación para los promotores y en consecuencia disminución del periodo de tiempo del que disponen los investigadores para afrontar la investigación.

El segundo tipo de aclaración más frecuente (31,7%) se refiere al diseño. En este sentido son los estudios observacionales los que generan mayor número de aclaraciones.

No podemos pasar por alto que un 25,9% de las aclaraciones se refieren a aspectos logísticos del centro, del equipo investigador y a la falta de documentación básica, aspectos evitables y que inciden en las pérdidas de productividad mencionadas.

Al hacer el análisis por fases de desarrollo para los ensayos clínicos llama la atención el bajo porcentaje de aclaraciones sobre la hoja de información para el participante en los ensayos de fase I, de igual manera sobre el diseño, y por el contrario el elevado porcentaje frente a otras fases en lo referente a la póliza del seguro. Entendemos que al tratarse fundamentalmente de ensayos de bioequivalencia, tanto su diseño como la hoja de información están muy consolidados. La mayoría de los casos de aclaraciones, en relación con la póliza del seguro en ensayos fase I, son por no presentar el certificado en plazo o por errores en su redacción; circunstancias ambas que podrían ser evitadas.

Al analizar las tendencias de elección de comités éticos de referencia hay que recordar que dicha designación es voluntaria por parte de los promotores y está regulada por el Real Decreto 223/2004<sup>5</sup>. En consecuencia del análisis de la tendencia de elección se obtienen datos objetivos directos de eficiencia de comités. Indirectamente también es dato de calidad del centro y excelencia investigadora. Pues bien, para los ensayos en los que nuestro hospital participa, los promotores eligen a nuestro comité como comité de referencia; esto ya ocurrió en el 2004 y se ha consolidado en el 2005. Al "competir" frente otros posibles comités en los ensayos multicéntricos con medicamentos (EMM), nuestro comité es elegido con más frecuencia que el Comité Regional de Madrid, que el resto de comités de Madrid, por delante del comité del Hospital Clínic de Barcelona, por delante de los comités del resto de España y tan solo, frente al conjunto de los comités de Cataluña es menos elegido. En consecuencia el reconocimiento de nuestra eficiencia por parte de los promotores queda patente en este análisis. Tenemos que añadir además que, en el año 2005, la cantidad de ensayos en los que actuamos como CEIC de referencia ha sido autolimitada debido a la imposibilidad para asumir mayor carga de trabajo.

### PLAZOS

Son muchos los artículos que estudian el tiempo que requiere un comité en emitir su informe de evaluación<sup>19,44,65,66,72,80,81,82</sup>

Lo más importante del análisis de los resultados es, en primer lugar, que el tiempo entre la recepción de la documentación y la evaluación es menor en los (EMM) que en los protocolos evaluados por nuestro CEIC no EMM. Esto se debe, sin duda, a que la entrada de la documentación esta fijada entre los días 1 y 5 de cada mes y la evaluación debe producirse en la segunda reunión del mes que tiene lugar unos quince días después. Por el contrario para los no EMM la ventana de entrada al CEIC es de diez días y hasta diez días antes de la reunión.

En segundo lugar, que los tiempos de aprobación se dilatan hasta una media de 66 días frente a los 37 que nuestro comité tenía y tiene para el resto de los protocolos que no siguen el calendario establecido por el RD 223/2004 para el dictamen único de los EMM. Este dato se ha expuesto en publicaciones<sup>66,81</sup>, reuniones y jornadas. Es opinión generalizada de comités, promotores, investigadores y agencias reguladoras que esta cifra de más de dos meses debe ser reducida. En nuestra opinión bastaría con modificar el procedimiento eliminando el periodo de tiempo que tienen los comités implicados para emitir aclaraciones sobre las respuestas del promotor al dictamen inicial. Los CEICs implicados deberían delegar esta responsabilidad en el CEIC de referencia para los aspectos generales. Es probable que, en pocos meses, se asista a una remodelación de la transposición europea en este sentido.

Estos 66 días coinciden con lo publicado para otros comités españoles tras la entrada en vigor del RD 223/2004<sup>66</sup>, sin embargo no seríamos competitivos frente a otros países<sup>81</sup> del entorno europeo como Bélgica (28 días), Suecia (30 días), Alemania (30 días), Holanda (40 días). Estos resultados son de datos obtenidos tras la entrada en vigor de la Directiva Europea 2001/20<sup>15</sup>.

Ya hemos manifestado anteriormente la competitividad a la que se hace frente en lo referente a tiempos de cara a la industria farmacéutica, y este dato nos debe obligar a intentar reducir ese cifra de 66 días a los ya contrastados 37 días que nuestro comité tiene. Con los datos de días expuestos, vemos que nuestro entorno es complicado pero, además, a esta circunstancia hay que añadir que Europa ha de competir con los 37 días de media que los comités



éticos de centros académicos norteamericanos utilizan en su evaluación<sup>19</sup>; 37 días, la misma cifra que la de nuestro comité para aquellos protocolos que no son EMM.

Al analizar los días que transcurren entre la fecha de solicitud de una primera ronda de aclaraciones al promotor y la fecha de entrada de su respuesta, para los protocolos no EMM evaluados por nuestro comité, se obtiene unos valores de mediana de 13 días para la industria y de 25 para sociedades/fundaciones e investigadores. No se han tenido en cuenta los estudios EMM evaluados por dictamen único ya que, el tiempo de respuesta a las aclaraciones está determinado y siempre debe tener lugar entre el día 16 y 20 del segundo mes del proceso. El promotor tiene tan solo 4 días para contestar a las aclaraciones solicitadas en el dictamen único y son muy pocas veces las que no puede cumplir con los plazos. Nos preguntamos el por qué, si tiene esa rápida capacidad de reacción, la media es de 18,6 días para el resto de protocolos cuando no aplica el procedimiento del dictamen único. Este es otro ejemplo por el que podemos seguir afirmando que la industria “pierde tiempo” en el camino hacia la obtención de la aprobación de un ensayo. No nos constan publicaciones que recojan esta actividad y por ello nos parece un dato novedoso e interesante.

La optimización de plazos en la firma del contrato económico de los ensayos clínico, es la asignatura pendiente de muchos centros sanitarios públicos. Queremos dejar abierta la ilusión de conseguir, en un futuro próximo, la elaboración de un contrato base común que sería de gran ayuda para todas las partes involucradas<sup>83</sup>.

Tampoco se observan diferencias en cuanto a la influencia de una CRO en este periodo hasta la respuesta a las aclaraciones. No entramos a valorar las motivaciones que llevan a los promotores a contratar una CRO, pero no deja de ser un incremento del gasto que no se contrarresta con una mayor eficiencia medida en ciclos de tiempo y productividad.

## 5. Los proyectos de investigación

Resulta muy importante para valorar el arraigo de una cultura investigadora en nuestro hospital el análisis de los proyectos en investigación que se presentan a su comité. Nos parece muy positiva la consolidación demostrada a lo largo de estos cinco años estudiados donde nos encontramos con un incremento del 100% entre los años 2001 y 2005. El espectacular aumento que tuvo lugar en el año 2002 (110 proyectos) pudo ser debido, entre otros factores, al gran número de proyectos presentados ese año por el Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas Carlos III (CNIO) (12 proyectos) y el gran número de ayudas solicitadas al Fondo de Investigación Sanitaria (FIS) por investigadores de nuestro área sanitaria (50 proyectos).

Son 80 los servicios y/o centros de investigación que participan en esta actividad investigadora. Al igual que ocurre con los ensayos clínicos, hay servicios muy participativos, y así doce servicios son responsables del 53% de los proyectos de investigación. Los servicios de Neurología, Oncológica y Reumatología, junto al Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas Carlos III (CNIO), son los más activos; sólo ellos acaparan el 27% de los proyectos. Les siguen los servicios de Bioquímica, Medicina Interna, Anatomía Patológica, Anestesia y Reanimación, Neonatología, Neumología, Alergia y el Instituto de Investigaciones Biomédicas de la Universidad Autónoma de Madrid.

En nuestros proyectos de investigación prevalece la investigación clínica sobre la básica y es algo natural al tratarse, La Paz, de un hospital clínico. Sin embargo, no en todos los servicios esta división es uniforme. Al detenernos a analizar los dos servicios con mayor número de proyectos de investigación, obtenemos resultados que confirman estas diferencias: en Neurología el 96,3% de la investigación es clínica mientras que en Oncología es solamente el 56%.

Existe un objetivo que coincide en proyectos muy diferentes, este es el objetivo genético; en más de la cuarta parte de los proyectos existe estudio o subestudio genético. Al contrario de lo que ocurre en los ensayos clínicos, este

tipo de objetivo no aumenta en los proyectos de forma progresiva entre el año 2001 al 2005. No hemos encontrado bibliografía que nos permita compararnos con otros países u hospitales. En cualquier caso, es evidente el interés por conocer factores genéticos que influyen en la etiología de distintas enfermedades es una línea de trabajo consolidada y con futuro en nuestro hospital. Al igual que ocurre con la cifra de proyectos, hay un mayor porcentaje de ellos con objetivos genéticos en el año 2002. Puede ser igualmente debido al incremento de proyectos presentados por el CNIO en el año 2002 que, normalmente, presentan objetivos genéticos.

Como era de esperar en las tres cuartas partes de los proyectos están financiados, o han solicitado ayudas económicas para su desarrollo; en la mayoría de los casos becas y ayudas públicas (en casi el 70% de los casos la financiación solicitada es al Fondo de Investigación Sanitaria (FIS) de la Seguridad Social), y en un 30% no nos consta solicitud de financiación alguna. Aunque sólo el 20% del global de los proyectos recibe financiación privada, de los datos económicos del 2005 de la Fundación para la Investigación Biomédica de nuestro hospital, se deduce que el montante de estos ingresos es de mayor cuantía que la financiación pública.

Nuestros datos son diferentes a los de Espinosa et al.<sup>45</sup> donde el 40% de los investigadores principales indica haber tenido financiación procedente de empresas privadas o laboratorios, el 21% de fundaciones o entidades similares, el 19% las recibe de sus respectivas comunidades autónomas, el 16% de los programas nacionales financiados por el Centro de Investigación Científica y Tecnológica (CICYT), el 10% de los proyectos de la Unión Europea y el 9% de los proyectos del programa General de Conocimiento de la Dirección General de Investigación Científica y Técnica del Ministerio de Educación y Ciencia.

Aproximadamente un 65%<sup>84</sup> de los proyectos presentados para financiación pública al FIS habrán sido denegados.

Es importante resaltar que Hospital Universitario La Paz es el centro que más ayudas ha solicitado al FIS de la Comunidad de Madrid en el periodo 1988-

---

2004 para patología del sistema respiratorio. Consideramos que el trabajo que se realiza es, además, de una gran calidad ya que de los proyectos presentados más de la mitad (52%) son concedidos<sup>85</sup>.

## 6. La investigación clínica en Neumología.

Un 6,8% de los protocolos evaluados por el Comité Ético del Hospital Universitario La Paz en el periodo de tiempo 2001–2005 han estudiado diferentes enfermedades que afectan al aparato respiratorio entre ellas: la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), el asma, el cáncer de pulmón, el síndrome de apneas/hipopneas del sueño (SAHS), las neumonías, el distrés respiratorio agudo, la fibrosis quística, el virus respiratorio sincitial, la hipertensión arterial pulmonar y la tuberculosis. Han sido muchos los servicios que han participado en esta investigación. Por tanto, podemos afirmar que la patología respiratoria nutre la investigación de muchos servicios hospitalarios. En nuestro caso los resultados nos dicen que 13 enfermedades respiratorias han sido investigadas en 15 servicios o unidades a lo largo de estos cinco años. Cerca del 70% de los protocolos han investigado EPOC, asma, cáncer de pulmón, SAHS y neumonía, siendo el servicio de Neumología el que cubre casi la mitad de la investigación respiratoria, aproximándose a la exclusividad en las dos patologías más estudiadas: EPOC y asma.

Se constata que la principal patología de Neumología es la EPOC, reconocida por todos como "campo" de los neumólogos, posiblemente lo mismo ocurre con el asma, aunque además intervienen los alergólogos (7,1%), y el SAHS, donde participan y los internistas en un 8,3% de los estudios. En cambio, la enfermedad del aparato respiratorio que no se investiga en neumología es el cáncer de pulmón (exclusivo de los oncólogos). Ello se debe a que el tratamiento del cáncer de pulmón lo efectúan los oncólogos. Hay que recordar que en algunos centros de nuestro país el cáncer de pulmón lo tratan los neumólogos. En cualquier caso, la Comisión Nacional de Neumología en 2004 establece en su programa de formación de residentes el tratamiento del cáncer de pulmón como uno de los campos a desarrollar. Las enfermedades que suscitan la atención de más disciplinas son posiblemente las neumonías, el distrés respiratorio agudo y la hipertensión arterial pulmonar.

En cuanto al número de protocolos iniciados cada año en patología respiratoria, nos encontramos con dos años de mayor productividad (2001 y 2003) y con una consolidación de la actividad investigadora. El servicio Neumología se sitúa en una posición intermedia dentro del global de los servicios que más ensayos clínicos efectúan; en concreto ocupa en noveno puesto de 17. Sin embargo, dentro de la patología respiratoria, lleva a cabo en el 45,7% de los protocolos.

La patología respiratoria tiene como promotor a los investigadores en un 28,9% de todos los protocolos evaluados por este comité. En nuestra opinión este dato avala una cultura investigadora propia de estos profesionales hacia la patología respiratoria. Con respecto a los laboratorios farmacéuticos que han promovido mayor número de ensayos clínicos en patología respiratoria, tenemos a GlaxoSmithKline S.A. (8,1%) Novartis Farmaceutica S.A. (6,5%), Altana Pharma S.A. (6,5%) y AstraZeneca Farmacéutica Spain S.A. (4,8%) en el campo de los broncodilatadores y esteroides inhalados y a Aventis Pharma S.A (8,1%) en el área de antibióticos. En Reino Unido los laboratorios son la fuente de financiación de un 21,7% de la investigación sobre patología respiratoria, siendo GlaxoSmithKline el laboratorio que más fondos destina (6,4%). Le sigue con un 2,3% AstraZeneca<sup>86</sup>.

Otra peculiaridad observada es que más de un 13% de todos los protocolos de respiratorio investigan sobre productos sanitarios. Si nos detenemos únicamente en los ensayos clínicos tenemos que el porcentaje de investigación con productos sanitarios llega al 11,3 % en patología respiratoria; dato que alcanza significación frente al resto de los ensayos clínicos, en los que exclusivamente se investiga con productos sanitarios en un 2,2% de los casos. De los estudios llevados a cabo con productos sanitarios el 72,7% se hacen en el servicio de Neumología y en el 81,8% de los casos el producto sanitario estudiado es el *Continuous Positive Airway Pressure* (CPAP). Este hecho puede deberse a la importante línea de investigación desarrollada por el servicio de neumología y cardiología, sobre la repercusión cardiovascular del síndrome de apneas/hipopneas del sueño<sup>87</sup>. Es previsible que en el futuro esta línea de investigación aumente por la alta prevalencia del SAHS; cifrado en España entre

un 3-6% de la población. Además, se trata de una patología infra-diagnosticada y con listas de espera entre 1 y 3 años, en concreto en nuestro hospital de un año y medio. Cada vez son más las unidades específicas para el estudio de esta patología.

La "*European Agency for the Evaluation of Medicinal Products*" (EMA), señala<sup>88</sup> que es uno de sus objetivos el motivar y facilitar la investigación clínica en niños ya que conocer los efectos de los medicamentos en esta población es fundamental. Además, concluye manifestando que es una responsabilidad compartida por los laboratorios farmacéuticos, las agencias reguladoras, los profesionales sanitarios y la sociedad en su conjunto. El Reino Unido (uno de los tres países del mundo donde el asma en niños tiene mayor prevalencia)<sup>89</sup> en sus "*guidelines*" para el tratamiento de la enfermedad indica que los resultados de los estudios en niños no aportan una evidencia clara del tratamiento a seguir<sup>90</sup> y la "*American Thoracic Society*" señala que hay pocos estudios en pediatría<sup>91</sup>. Al observar nuestros resultados, sin duda que nos encontramos en nuestro hospital con un área que asume esa responsabilidad ya que las cifras de ensayos clínicos en neonatos y en niños frente al resto de los ensayos clínicos alcanzan diferencias, concretamente, 4,8% frente al 1,1% en neonatos y 12,9% frente al 9,6% en niños. La incidencia de patología respiratoria en niños es elevada pero estos datos, además, indican una actitud activa de nuestro centro que se ha de reconocer y potenciar, tal y como señala la EMA.

Destacar que se evaluaron un 4% de ensayos en sanos en los que se investigó la profilaxis para virus sincitial respiratorio en niños y prevención para enfermedad pulmonar crónica en neonatos.

Asimismo, debemos tener en cuenta que el Hospital Universitario La Paz, es un hospital con gran tradición pediátrica y cuenta con una Unidad específica con una jefatura de sección de Neumología Infantil. Esta sección además ha sido pionera en el tratamiento de la fibrosis quística y es, desde hace años, referencia nacional. Ello posiblemente es el motivo de que exista tanta investigación en Neumología pediátrica.

Hemos manifestado anteriormente que los ensayos clínicos en fases tempranas se “encargan” a centros de excelencia; a este respecto hay que resaltar como muy positivo el aumento y la consolidación de los estudios en fase II en patología respiratoria llegando en el 2005 a ser casi el 40% de la investigación clínica evaluada. En el servicio de Neumología sólo el 7,9% de los ensayos llevados a cabo son fase II, iniciados uno en el año 2004 y dos en el año 2005. Este último dato no es del todo favorable pero sí nos muestra una adecuada tendencia para el futuro.

Por otro lado, nos parece un área de mejora la participación en protocolos que incluyan en sus objetivos el farmacogenético y el diseño de proyectos de investigación con algún objetivo genético. Se debería potenciar la investigación básica en los proyectos de investigación en cáncer de pulmón con objetivos genéticos.

Aunque la intervención de una CRO en los ensayos clínicos de respiratorio es más habitual (40,3%) que en resto de ensayos evaluados por nuestro comité ético (35%), la diferencia no es significativa.

Al analizar el presupuesto económico observamos que los ensayos clínicos en enfermedad respiratoria no se encuentran dentro de los ensayos con presupuestos más elevado (por encima del percentil 75), pero en su conjunto, están por encima de la media y la mediana del global de los presupuestos analizados en este trabajo.

Se ha observado diferencia en el tipo de aclaración “otros aspectos” frente al resto de los protocolos (37,1% versus 23,5%). En su mayor parte se deben a falta de documentos básicos para la evaluación por el CEIC y la necesidad de inclusión de co-investigadores de otros servicios en el documento de compromiso del investigador; habitualmente del servicio de radiología. La mayor incidencia de “investigadores-promotores” en la investigación de enfermedades respiratorias puede tener como consecuencia el aumento de este tipo de aclaración. Este trabajo ya ha puesto de manifiesto que cuando el promotor no es la industria, existe un mayor incumplimiento en los requerimientos administrativos y legislativos que acompañan a la investigación



clínica. En este sentido es, además, necesario el conocimiento de los códigos éticos y de los principios de la bioética en investigación con seres humanos<sup>92</sup>.

En toda Europa y no solo en Alemania<sup>93</sup> y Francia<sup>94</sup> ha renacido la Neumología en los últimos años. En efecto, también la Neumología Española ha aumentado su productividad investigadora en estos años, basta mirar como han incrementado las revistas neumológicas su índice de impacto. Sin duda que una parte importante de este hecho se deba a la contribución de sociedades científicas como la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR), con un presupuesto alto para investigación, o la Sociedad Madrileña de Neumología y Cirugía Torácica (NEUMOMADRID), que cada año dedica grandes esfuerzos a potenciar la investigación. El incremento del número de artículos publicados en revistas especializadas en patología respiratoria es cada vez mayor, habiendo, además, aumentado la calidad y la diversidad de las mismas progresivamente<sup>95</sup>. A este respecto señalar que los países europeos occidentales son autores de un 40.4% de la producción de artículos sobre enfermedad respiratoria y los Estados Unidos de América del 35.4%<sup>89</sup>.

Finlandia, Canadá, España y Reino Unido son los países del mundo con mayor compromiso investigador en medicina respiratoria al compararlo con el resto de su compromiso investigador en biomedicina<sup>86</sup>. Los países que más investigan sobre enfermedad respiratoria son Estados Unidos de América, Reino Unido, Alemania, Francia y Canadá, siendo las áreas más estudiadas: asma (13,9%), cáncer (10,2%), enfermedades pulmonares en niños (9,9%), neumonía (6,3%), tuberculosis (5,9%), infecciones respiratorias virales (4,4%), enfermedad circulatoria pulmonar (3,0%), fibrosis quística (2,9%), enfermedades respiratorias ocupacionales (2,8%), EPOC (2,4%), apnea del sueño (2,4%), enfermedad pulmonar intersticial difusa (2,0%) y manifestaciones pulmonares por VIH/SIDA (1,4%).

Como hemos visto, las patologías más investigadas en nuestro hospital son la EPOC, el asma, el cáncer de pulmón y el SAHS. Si nos comparamos con los países que más investigan en estas patologías<sup>86</sup> vemos que no estamos al mismo nivel que Holanda en EPOC, o Suecia y Finlandia en Asma, o Australia y Canadá

en SAHS, o Estados Unidos en cáncer de pulmón. Posiblemente por tradición investigadora y prevalencia de esas enfermedades en los países mencionados.

El segundo país del mundo que más investiga en patología respiratoria, Reino Unido, puso en marcha en 2005 una iniciativa para consensuar, a través de todos los grupos que están implicados en la investigación respiratoria, cuáles eran las áreas prioritarias a investigar<sup>96</sup>. Una iniciativa similar, focalizada únicamente en la EPOC, es la primera recomendación que un grupo de expertos norteamericanos propone para intentar llegar a una mejora significativa en el cuidado de pacientes con EPOC<sup>97</sup>. Es posible que estas iniciativas de consenso previo sobre prioridades en investigación, lideradas por los países que más investigación respiratoria realizan a nivel mundial, sean seguidas en un futuro por otros países, incluido el nuestro.

En los ensayos clínicos evaluados por nuestro CEIC en la indicación de asma, no hemos encontrado objetivos farmacoeconómicos que evalúen los diferentes aspectos de la enfermedad; circunstancia que diferentes artículos y guías indican como objetivo determinante que debe acompañar a la investigación clínica del asma<sup>98,99</sup>.

El fin último de la investigación ha de ser el beneficio que, de la misma, pueda derivarse hacia el conjunto de la sociedad. El hecho de que en nuestro hospital sean la EPOC, el asma, el cáncer de pulmón y el SAHS, las cuatro patologías respiratorias más investigadas es un compromiso hacia la sociedad que hay que destacar. La EPOC, el asma y el SAHS son las enfermedades que mayores consecuencias sanitarias y efectos socioeconómicos tienen de todas las patologías respiratorias<sup>96</sup>. Si a esto le unimos que el cáncer de pulmón es el tipo de cáncer que mayor mortalidad tiene, no podemos dejar de felicitarnos por la investigación que en patología respiratoria se desarrolla en el Hospital Universitario La Paz ya que se ajusta, inequívocamente, a las necesidades de nuestra sociedad.

## **VI. CONCLUSIONES**

## VI. CONCLUSIONES

1. El ensayo clínico controlado, multicéntrico, internacional en fase III, con medicamentos, promovido por la industria farmacéutica multinacional, es el prototipo de ensayo que más evalúa el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario La Paz.
  
2.
  - a) En más de la mitad de los protocolos de investigación del Hospital Universitario La Paz se demuestra excelencia investigadora al alcanzar criterios de eficiencia en la inclusión, randomización y finalización de los sujetos participantes.
  
  - b) La industria farmacéutica y los investigadores pierden 50 días de potencial reclutamiento desde que nuestro centro está en disposición de iniciar el ensayo hasta que se incluye el primer paciente.
  
  - c) La industria farmacéutica lleva a cabo un mejor seguimiento de la investigación clínica en relación con otros promotores, como las sociedades científicas/fundaciones y los propios investigadores, en el Hospital Universitario La Paz.
  
3. Se confirma la coherencia de la investigación clínica que se realiza en nuestro hospital con los Planes Nacionales de Investigación Científica gubernamentales.

## 4.

- a) La hoja de información para los participantes es el documento que más aclaraciones origina por parte de nuestro Comité.
- b) La entrada en vigor del procedimiento para la obtención del dictamen único en la evaluación de ensayos clínicos multicéntricos, desde mayo del 2004, ha aumentado a prácticamente al doble el periodo hasta la obtención de la aprobación de un protocolo por parte de nuestro Comité.
- c) Se confirma la eficiencia de nuestro comité ético al ser elegido comité de referencia por los promotores, con más frecuencia a cualquiera de los otros comités españoles en aquellos ensayos en los que participa nuestro hospital.
- d) La intervención de una Organización de Investigación por Contrato (CRO) no aporta mejora en los parámetros analizados de cumplimiento, seguimiento y plazos de los ensayos clínicos.

## 5.

- a) Existe consolidación de una cultura investigadora propia del Hospital Universitario La Paz, sustentada en cifras constantes de proyectos de investigación en el periodo analizado.
- b) Aunque son entidades públicas las que proporcionalmente más número de proyectos de investigación financian, es la empresa privada la que aporta más recursos económicos para estas investigaciones.

## 6.

- a) Las patologías respiratorias que más se investigan en el Hospital Universitario La Paz son la EPOC, el asma y el cáncer de pulmón.
- b) Las enfermedades respiratorias son investigadas por numerosos servicios de nuestro Hospital, siendo el servicio de Neumología el responsable del 45,7% de los protocolos desarrollados.
- c) La entidad clínica que es investigada exclusivamente por los neumólogos es la EPOC. En cambio, el cáncer de pulmón lo investigan únicamente los oncólogos y las neumonías se estudian hasta en cuatro servicios de forma independiente (Medicina Interna, Medicina Intensiva, Urgencias y Neumología).
- d) Destaca el gran número de estudios con productos sanitarios llevados a cabo en patología respiratoria. El 72,7% de los mismos se desarrolla en el servicio de Neumología.
- e) Hasta un 30% de la investigación, en el área de respiratorio, es promovida por los propios investigadores; lo que demuestra una cultura investigadora propia en dicha área.

*La actividad investigadora en biomedicina supone progreso y beneficio para el mundo sanitario, para la comunidad científica, para el país y, en definitiva, para la sociedad en su conjunto. Para continuar con la natural evolución de esta actividad, España debe mejorar los plazos administrativos y ser competitiva en Europa y en el mundo.*

## **VII. CLAVE DE ABREVIATURAS**

## VII. CLAVE DE ABREVIATURAS

AEMPS/AEM: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

AAGI: acontecimiento adverso grave e inesperado

BEFI: becas de formación en investigación

BOE: Boletín Oficial del Estado

CAM: Comunidad Autónoma de Madrid

CC-CEICs: Centro Coordinador de Comités Éticos de Investigación Clínica

CD: compact disk

CE: Comunidad Europea

CEIC: Comité ético de investigación clínica

CEIC-Ref: Comité ético de investigación clínica de referencia

CICYT: Centro de Investigación Científica y Tecnológica

CIOMS: Council for International Organizations of Medical Sciences

CNIO: Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas

CPAP: Continuous Positive Airway Pressure

CRO: *Contract Research Organisation* u Organización de Investigación por Contrato

DNA: Deoxyribonucleotic Acid

EC: ensayo clínico

ECPS: Ensayo clínico con productos sanitarios

EMA: European Agency for the Evaluation of Medicinal Products

EMM: Ensayo multicéntrico con medicamento

EPA: Estudio post-autorización

EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

EudraCT: Bases de datos europea para ensayos clínicos con medicamentos



---

EUM:	Ensayo clínico unicéntrico con medicamentos
FDA:	Administración para los Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos de América
FGUAM:	Fundación General de la Universidad Autónoma
FIBHULP:	Fundación para la Investigación Biomédica del Hospital Universitario La Paz
FIS:	Fondo de Investigaciones en Salud
FPI:	Becas de formación de personal investigador
HTA:	Hipertensión Arterial
HULP:	Hospital Universitario La Paz
ICD:	Internacional Clasification of Diseases
ICH:	International Conference of Harmonization
I+D+I:	Investigación, desarrollo e innovación
MCYT:	Ministerio de Ciencia y Tecnología
NBPC :	Normas de Buena Práctica Clínica
NCBI:	Nacional center for Biotechnology Information
NEUMOMADRID:	Sociedad Madrileña de Neumología y Cirugía Torácica
NLM:	National Library of Medicine
OMS:	Organización Mundial de la Salud
PI:	Proyecto de investigación
PNIC:	Plan Nacional de Investigación Científica
PNTs:	Procedimientos Normalizados de Trabajo
RD:	Real Decreto
S.A.:	Sociedad Anónima
SAHS:	Síndrome de apneas/hipopneas del sueño
SIC-CEIC:	Aplicación informática de comunicación entre comités en la elaboración del dictamen único

SEPAR: Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica

UAM: Universidad Autónoma de Madrid

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos

USA: United Status of America

VIH: Virus de la Inmunodeficiencia Humana

## VIII. BIBLIOGRAFÍA

## VIII. BIBLIOGRAFÍA

1. Plan Nacional de Investigación Científica, Desarrollo e Innovación Tecnológica 2000-2003. Comisión Interministerial de Ciencia y Tecnología. Aprobado por el Consejo de Ministros en su reunión de 12 de noviembre de 1999.
2. Plan Nacional de Investigación Científica, Desarrollo e Innovación Tecnológica 2004-2007. Comisión Interministerial de Ciencia y Tecnología. Aprobado por el Consejo de Ministros en su reunión de 7 de noviembre de 2003. NIPO: 400-03-021-3, ISBN Obra completa 84-7474-991-3. Depósito legal: M-48619-2003. Imagen&producto.
3. Dal-Ré R. Coste, eficacia y próximo futuro del desarrollo de nuevos fármacos. *Med Clin (Barc)* 1997;108:621-8.
4. Álvarez-Sala Walther J.L, Calle Rubio M. Generalidades del ensayo clínico en asma. En Picado C, Prieto L. *El EC en el asma*. Ed. ERGON S.A.1999;1-9.
5. Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos. *BOE* de 7-2-2004, nº 33:5429-43.
6. World Medical Assembly. Declaration of Helsinki. Adopted by the 18th World Medical Assembly, Helsinki, Finland, 1964, and amended I Tokyo, in 1975, in Venice in 1993, in Hong Kong in 1989, in South Africa in 1996, and in Edinburgh, Scotland in October, 2000. [www.wits.ac.za/bioethics/helsinki.htm](http://www.wits.ac.za/bioethics/helsinki.htm)
7. Council for International Organizations of Medical Sciences. *Internacional Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects*. Genova, Suiza: CIOMS; 2002.
8. International Conference on Harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for humans use. *ICH tripartite guideline for Good Clinical Practice*. Ginebra: ICH secretariat, 1996.
9. Amdur RJ, Biddle C. Institutional Review Board Approval and Publication of Human Research Results. *JAMA* 1997;277:909-14.
10. Real Decreto 944/1978 de 14 de abril. *BOE* nº 108 de 6 de mayo de 1978, desarrollado por la Orden Ministerial de 3 de agosto de 1982. *BOE* nº 192 de 12 de agosto de 1982.

11. Orden del 3 de agosto de 1982 por la que se desarrolla el Real Decreto 944/1978 sobre ensayos clínicos en humanos. BOE de 12 de agosto de 1982; 192:21.750-21.756,1982.
12. Garfield P. Cross discript comparacion of aplicaciones to research ethics committees. Brit Med J 1995;311:660-1.
13. Redshaw ME, Harris A, Baum JD. Research ethics committee audit: differences between committees. J Med Ethics1996;22:78-82.
14. Ahmed AEH, Nicholson KG.Delays and diversity in the practice of local ethics committees. J Med Ethics1996;22:78-82.
15. Directiva 2001/20/CE del Parlamento Europeo y del Consejo de 4 de abril de 2001, relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas de los Estados Miembros sobre la aplicación de las buenas prácticas clínicas en la realización de ensayos clínicos de medicamentos de uso humano (DOCE de 1-5-2001; L121:33-34).
16. García-Río F, Serrano S, Dorgham A, Álvarez-Sala R, Ruiz Peña A, Pino J.M, et al. A bibliometric evaluation of Europea Unión research ofthe respiratory system from 1987-1998. Eur Respir J 2001; 17:1175-80.
17. Gracia D, J. Lahuerta, X. Carné, R. Dal-Ré. Es ético realizar ensayos clínicos controlados con placebo en el desarrollo de un nuevo fármaco para el trastorno depresivo mayor? (I). Consideraciones sobre el valor intrínseco y validez científica del estudio. Med Clin (Barc) 2004;123:546-50.
18. Alexa T. McCray, PhD. Better Access to Information about Clinical Trials. Ann Intern Med 2000;133:609-14.
19. Avendaño C, Casas A, Dal-Ré R, Gomis R, Gracia D, Moreno A, de los Reyes M, y el grupo de estudio del dictamen único de ensayos multicéntricos (GEDUEM). Comité éticos de investigación clínica y "dictamen único" de los ensayos clínicos multicéntricos. Med Clin (Barc) 2003;120:180-8.
20. Galende Domínguez I. Aprobación de ensayos clínicos. Rev Clin Esp 1998;198:267-8.
21. La regulación legal de la Investigación clínica. En: Bakke O.M, Carné X, García Alonso F. Ensayos clínicos con medicamentos. Fundamentos básicos, metodología y práctica, Ed. Doyma S.A.1994;13-22.
22. Katz J. The Nüremberg Code and the Nüremberg trial. A reappraisal. JAMA 1996,276:1662-6.

23. National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research. The Belmont Report. Washington, DC: US Government Printing Office; 1979
24. Gracia D. Fundamentos de bioética. Madrid, EUDEMA, 1989.
25. Lahuerta J, Gracia D, Casas M, Baca E. ¿Es ético realizar ensayos clínicos controlados con placebo en el desarrollo de un fármaco para el trastorno depresivo mayor? (y II). Relación beneficio/riesgo y consentimiento informado. Conclusiones. Med Clin (Barc) 2004;123:585-90.
26. Gracia D. Procedimientos de decisión en ética clínica. Madrid, EUDEMA, 1991.
27. Food and Drug Administration. Clinical investigations: Proposed establishment of regulations on obligations of sponsors and monitors. Fed Reg 1977; 42:49612-30.
28. CPMP Working Party of Efficacy of Medicinal Products. EEC Note for guidance: Good Clinical Practice for trials on medicinal products in the European Community. Pharmacol Toxicol 1990;67:361-72.
29. Gil A, Lavilla P, Fernández de Uzquiano E. El consentimiento informado en la investigación clínica. An Pediatr Contin 2003; 1:109-18.
30. Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento. BOE, 22 diciembre 1990.
31. Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. BOE 178, jueves 27 de julio de 2006; 28122-65.
32. Real Decreto 561/1993, de 16 de abril, por el que se establecen los requisitos para la realización de ensayos clínicos con medicamentos. Ministerio de Sanidad y Consumo. BOE nº 114, 1993.
33. Consejo de Europa. Convenio para la protección de los derechos humanos y la dignidad del ser humano con respecto a las aplicaciones de la biología y la medicina (Convenio relativo a los derechos humanos y la biomedicina), Oviedo 4 de abril de 1997. BOE nº 251, de 20 de octubre de 1999.
34. Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal . BOE, 14 diciembre 1999.
35. EMEA Workhop on "Ethical considerations in clinical trials".2001. Disponible en [www.emea.eu.int](http://www.emea.eu.int)

36. Millán Rusillo T. El Real Decreto 223/2004 de ensayos clínicos y su aplicación. *Inv.Clin.Farm* 2004; 1:19-20.
37. Emanuel EJ, Wendler D, Gracy C. What makes clinical research ethical? *JAMA* 2000;283:2701-11.
38. Ley 41/2002, de 14 de noviembre (RCL 2002, 2650), Básica Reguladora de la Autonomía del Paciente y de Derechos y Obligaciones en Materia de Información y Documentación Clínica.
39. Decreto 39/1994, de 28 de abril, del Consejo de Gobierno, por el que se regulan las competencias de la Comunidad de Madrid en materia de Ensayos Clínicos con medicamentos. *BO Comunidad de Madrid* 16 de mayo 1994, núm.114(p.4).
40. Memoria 2003 del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario La Paz. Secretaría Técnica del CEIC del Hospital Universitario la Paz.
41. Lucena M.I, Bosch F, Baños J.E. Diez años de comités éticos de investigación clínica: los riesgos de la complacencia. *Med Clin (barc)* 2003;120:257-60.
42. Broggi Trias MA. Comités de ética hospitalarios. *Med Clin (Barc)*. 1991;96:617-8.
43. Colomé Nafría E, Artés Ferragud M, Estiarte Navarro R. Dificultades para la aprobación de ensayos clínicos en España. Una carrera de obstáculos. *Rev Clin Española* 1998;198:272-7.
44. Dal-Ré R, Espada JMA, Ortega R. Performance of research ethics committees in Spain. A prospective study of 100 applications for clinical trial protocols on medicines. *Journal of Medical Ethics* 1999;25:268-73.
45. Espinosa de los Monteros J, Díaz V, Toribio M A, Rodríguez Farré E, Larraga V, Conde J, et al. La investigación biomédica en España (I). Evaluación del Fondo de Investigación Sanitaria (FIS) a través de los proyectos de investigación financiados en el periodo 1988-1995 a instituciones sanitarias asistenciales (hospitales). *Med Clin (Barc)* 1999;112:182-97.
46. Memoria de Investigación 2005. Hospital Universitario La Paz. Unidad de Investigación del Hospital Universitari La Paz. [uinvestigacion@salud.madrid.org](mailto:uinvestigacion@salud.madrid.org)

47. García, A, Gadea R. Enfermedades laborales en España. Arch Prev Riesgos Labor 2004;7:3-8.
48. Instituto Nacional de Estadística. [www.ine.es](http://www.ine.es)
49. Instituto Nacional de la Salud. Subdirección General de Atención Primaria. Indicadores de prescripción Farmacéutica en el Sistema Nacional de Salud (vol 15). Madrid 1997.
50. Badía X, Brosa M, Tellado JM. Evidence-based medicine, health costs and treatment of intra-abdominal infection. Enfem Infecc Microbiol Clin. 1999;17 Suppl 2:86-94
51. García Rio F, Álvarez-Sala R, Gómez Mendieta A, Ruiz Peña A, Serrano Peña S, Pino Garcia JM et al. Evolución de la producción científica española en revistas internacionales de sistema respiratorio de 1987 a 1998. Med Clin (Barc) 2000;115:287-93.
52. Gisbert R, Brosa M, Figueras M, Mindán E, Rovira J. El coste de la enfermedad en España: el coste de las enfermedades cardiovasculares. Barcelona: Merck & Co, Soikos, S.L:1997.
53. A. de Diego-Damia, E. Martínez-Moragón. Impacto científico del año asma 2003: análisis de las publicaciones en Archivos de Bronconeumología. Arch Bronconeumol. 2005;41:679-85.
54. Comité Científico del estudio IBERPOC. Proyecto IBERPOC: Un estudio epidemiológico en España. Arch Bronconeumol 1997;33:293-99.
55. M. Miratvilles, M. Figueras. El coste de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica en España. Opciones para una optimización de recursos. Arch Bronconeumol 2001;37:338-93.
56. Sobradillo V, Miratvilles M, Gabriel R, Jiménez-Ruiz CA, Villasante C, Masa JF et al. Geographical variations in prevalence and underdiagnosis of COPD. Results of the IBERCOP multicentre epidemiological study. Chest 2000;118:981-9.
57. Memoria 2003-2004 de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios.<http://www.agemed.es/actividad/nosotros/memoria/home.htm>
58. Memoria 2003-2004. Hospital Universitario La Paz. <http://www.msc.es/insalud/hospitales/hulp/index.htm>
59. Fernández de Uzquiano E, Lavilla Uriol P, Álvarez-Sala Walther R. Funcionamiento de un Comité Ético de Investigación Clínica hospitalario



- antes y después de la entrada en vigor del nuevo Real Decreto 223/2004 de Ensayos Clínicos con Medicamentos. *Rev Clin Esp* 2005;205:493-5.
60. García del Pozo J, de Abajo Iglesias F.J. Estudios post-autorización de tipo observación al en España. Situación administrativa. *ICB digital* 2004;nº 4:2-13.
  61. International Classification of Diseases: ICD <http://www.who.int/classifications/icd/en/>
  62. Dal-Ré R. Comités Éticos de Investigación clínica: algo más que el cambio de nombre. *Med Clin (Barc)* 1995;105:580-2.
  63. Ortega R, Dal-Ré R. Clinical trials Committees: how long is the protocol review and approval process in Spain? A prospective study. *IRB*, 1995;17:6-9.
  64. Vallvé C. La buena práctica clínica y la caja de Pandora, Los comités éticos de investigación clínica. *Med Clin (Barc)* 1996;107:657-9.
  65. Dal-Ré R, Ortega R, Morejon E. Multicentre trials review process by research ethics committees in Spain: where do they stand before implementing the new European regulation? *J Med Ethics* 2005;31:344-50.
  66. Ortega Basagoiti R, Morejon Bosch E, Dal-Ré R. Data and reflections on the current process of the multicenter clinical trial assessment in Spain. *Rev Clin Esp*. 2006;206:444-6.
  67. Tato F. Regional Clinical Research Ethics Comités. *Met Find Exp Clin Pharmacol* 1998;20:15-8.
  68. Dal-Ré R. ¿Es posible reducir el coste de la investigación clínica de nuevos fármacos? Cooperación entre la industria farmacéutica y las autoridades sanitarias. *Med Clin (Barc)* 2001;116:425-29.
  69. DiMasi JA, Hansen RW, Grabowski HG, Lasagna L. Cost of innovation in the pharmaceutical industry. *J Health Econ* 1991;10:107-42.
  70. Easterbrook PJ, Matthews DR. Fate of research studies. *J R Soc Med* 1992;85:71-6.
  71. Venturini F, Alberti C, Alberti MP y Scroccaro G. Clinical Trials in Italy: focus on the protocols submitted to ethics comités. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* 2001;26,103-10.

72. Decullier E, Lheritier V, Chapuis F. The activity of French Research Ethics Committees and characteristics of biomedical research protocols involving humans: a retrospective cohort study. *BMC Medical Ethics* 2005; 6-9.
73. Keinonen T, Nieminen S, Saareks V, Saano V, Ylitalo P. Acceptability and profile of the clinical drug trial underway in Finnish university hospitals in the 1990s: application reviewed by ethics committees. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2001;415-23.
74. Pich J, Carné X, Arnaiz JA, Gómez B, Trilla A, Rodes J. Role of a research ethics committee in follow up and publications of results. *Lancet* 2003;361:1015-16.
75. Barnett St, James JA. Measuring the drug development process. *Applied Clin Trials* 1995;4:20-32.
76. Dal-Ré R, Ortega R, Espada JMA. Efficiency of investigators in recruitment of patients for clinical trials: apropos of a multinacional study. *Med Clin (Barc)* 1998; 110:521-3.
77. Watling ML, Dewhurst JK. Current experience of central versus local ethics approval in multicentre studies. *J R Coll Physicians Lond* 1993;27:399-402.
78. Burman WJ, Reves RR, Cohn DL, et al. Breaking the camel's back: multicenter clinical trials and local institutional review boards. *Ann Intern Med* 2001;134:152-7.
79. Wise P, Drury M. Pharmaceuticals trials in general practice: the first 100 protocols. An audit by the clinical research ethics committee of the Royal College of General Practitioners. *BMJ* 1996;313:1245-8.
80. Boyce M. Observational study of 353 applications to London multicentre ethics committee 1997-2000. *BMJ* 2002.
81. Dal-Re R. El dictamen único en los ensayos clínicos multicéntricos: la nueva normativa española en el entorno europeo. *Med Clin (Barc)* 2005;124(7):263-5.
82. Gil Aguado A, Lavilla P, Fernández de Uzquiano E. Agilización Administrativa y papel del CEIC. *ICB digital*, nº 31. 2005. <http://www.icf.uab.es/icbdigital/>

83. Lavilla P, Fernández de Uzquiano E, Gil Aguado A, Frías Iniesta J. Investigación en ensayos clínicos en la Comunidad Europea: luces y sombras del nuevo RD 223/2004. *Investigación Clínica y Farmacéutica*. 2004;1:21-4.
84. Prieto C, Gomez-Gerique J, Gutierrez Mollet V. Análisis del proceso evaluador de los proyectos de investigación en el Fondo de Investigación Sanitaria. *Med Clin (Barc)* 2000;115:418-22.
85. Romera Cano D, García Río F, Lores Gutiérrez V, Rojo Moreno B, González Viñolis M, Santiago Recuerda A et al. Financiación de la investigación madrileña en el sistema respiratorio a través del Fondo de Investigación Sanitaria. *Rev Patol Respir* 2007;10:71.
86. Rippon I, Lewison G, Partridge MR. Research outputs in respiratory medicine. *Thorax* 2005;60:63-7.
87. Álvarez-Sala Walther R. Proyecto técnico de gestión. Jefe de Servicio de Neumología. Hospital Universitario La Paz. 2007.
88. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Note for guidance on clinical investigation of medicinal products in the paediatric population. CPMP/ICH/2711/99.
89. Michalopoulos A, Halagan M. A Bibliometric Análisis of Global Research Production in Respiratory Medicine. *Chest* 2005;128:3993-8.
90. British guideline of the management of asthma. *Thorax (suppl)* 2003;58:1-83.
91. American Thoracic Society. ATS Consensus Statement: Research Opportunities and Challenges in Pediatric Pulmonology. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:776-80.
92. Fernández de Uzquiano E, Álvarez-sala R. Aspectos éticos de la investigación clínica en neumología. *Arch Bronconeumol*. 2006;42: 74-80.
93. Mihaltan F. German pneumology again emerges on the stage. *Pneumologia*. 2005 Jan-Mar;54:42.Review.
94. Mihaltan F. Rebirth of pneumology in the French-written literature. *Pneumologia*. 2005 Jan-Mar;54:41.Review.
95. Gary Lee YC, Beasley R. Respirology year in review 2006: Clinical Science. *Respirology*. 2007;12:6-15.
96. Holgate ST. Priorities for Respiratory Research in the UK. *Thorax*. 2007;62:5-7.

- 
97. Croxton TL, Weinmann GG, Señor RM, Wise RA, Crapo JD, Buist AS. Clinical research in chronic obstructive pulmonary disease: needs and opportunities. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167:1142-9.
  98. The American Thoracic Society. Update: Future directions for research on diseases of the lung. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;158:320-34.
  99. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Global Initiative for Asthma (GINA) 2006. <http://www.ginasthma.org>