

PROYECTO DE CREACIÓN DE GRUPO DE ENSAYOS CLÍNICOS EN PEDIATRÍA DE ATENCIÓN PRIMARIA EN LA REGIÓN DE MURCIA

Coordinadores: Santiago Alfayate Miguélez y Antonio Iofrío de Arce

e-mail: santiagoalfayatem@gmail.com y aiofrío@gmail.com

INTRODUCCIÓN

En el Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios, publicado el 25 de julio en el [BOE-A-2015-8343](#), en el TÍTULO III “De la investigación de los medicamentos de uso humano y sus garantías”, artículo 58, se define el «ensayo clínico» como “toda investigación efectuada en seres humanos con el fin de determinar o confirmar los efectos clínicos, farmacológicos y/o demás efectos farmacodinámicos, y/o de detectar las reacciones adversas, y/o de estudiar la absorción, distribución, metabolismo y eliminación de uno o varios medicamentos en investigación con el fin de determinar su seguridad y/o su eficacia”.

Los ensayos clínicos (EC) son un método de investigación experimental con un planteamiento científico cuyo objetivo es la evaluación de la eficacia y/o seguridad de fármacos, productos sanitarios, vacunas, procedimientos médicos terapéuticos, y pruebas diagnósticas. Mediante los ensayos clínicos, también se pueden estudiar y comparar distintos enfoques médicos o valorar su eficacia en diversos grupos de pacientes. A diferencia de lo que ocurre en los estudios observacionales, los estudios experimentales son ensayos controlados, ya que es el investigador el que controla la intervención o factor de exposición en estudio (medicamentos, dispositivos, tratamientos o medidas preventivas), de forma que decide qué sujetos recibirán la exposición y cómo la recibirán, según el diseño establecido, y cuales no la recibirán, siendo estos el grupo control.

El correcto diseño de un ensayo clínico es fundamental y deben seguirse estándares científicos estrictos en los que prime la protección del paciente y la

obtención de datos de alta calidad que permitan, posteriormente, tomar decisiones relevantes para la atención médica. Antes de su puesta en marcha, todos los ensayos clínicos han de haber sido evaluados y aprobados tanto por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), quien los incluirá en el Registro Español de ensayos clínicos (REec), como por un Comité de Ética de la Investigación con medicamentos.

El [Real Decreto 1090/2015](#), de 4 de diciembre, regula los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos.

En España, en octubre de 2021 se presentó la guía de “Recomendaciones para la articulación de la participación de pacientes pediátricos en el proceso de la I+D de medicamentos”, que es el resultado de un grupo de trabajo organizado por Farmaindustria en el que han participado representantes del Hospital de Sant Joan de Déu de Barcelona (grupo Kids Barcelona y un grupo de padres), la Red Española de Ensayos Clínicos Pediátricos (RECLIP) y la Asociación Española de Pediatría (AEP). La versión final ha sido abierta a consulta a organizaciones de pacientes, sociedades científicas, centros hospitalarios, compañías farmacéuticas y profesionales de la investigación en pediatría, y cuenta con el aval de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), organismo responsable de la regulación de ensayos clínicos. El punto de inicio de este documento fueron las “Recomendaciones para la articulación de la participación de pacientes y asociaciones de pacientes en el proceso de la I+D farmacéutica” (mayo de 2020), dirigida a la participación del paciente adulto, coordinada por Farmaindustria y realizada con la colaboración de organizaciones de pacientes y compañías farmacéuticas.

El objetivo de la misma es ofrecer unas recomendaciones compartidas por los diferentes agentes que aseguren un proceso de I+D de la industria farmacéutica centrado en el paciente pediátrico y sustentado en la estrecha colaboración con éste. En ella se diferencian ocho ámbitos en los que articular de forma eficaz y valiosa la participación y contribución de pacientes en el proceso de I+D biomédica. Estos puntos son:

1. Identificación de necesidades no cubiertas y definición de prioridades de investigación

2. Elaboración de materiales para la información y formación de pacientes sobre la I+D de medicamentos
3. Divulgación sobre la I+D de medicamentos pediátricos al paciente y a la sociedad en general
4. Participación en la redacción de protocolos de ensayos clínicos pediátricos y consentimientos informados para menores
5. Búsqueda y difusión de ensayos clínicos de interés por patología
6. Participación en la elaboración y redacción de resúmenes ejecutivos de los ensayos clínicos (*lay summaries*)
7. Colaboración en el reclutamiento de pacientes para su participación en ensayos clínicos
8. Entidades de pacientes interesadas en participar en las actividades de I+D de la industria

En España contamos desde 2017 con [RECLIP](#) (Red Española de Ensayos Clínicos Pediátricos), donde participan 19 centros clínicos y 6 redes transversales pediátricas nacionales, y cuyo objetivo es ser el centro de referencia nacional para cualquier iniciativa internacional o nacional que se ocupe de los ensayos clínicos pediátricos de medicamentos, coordinando los principales hospitales pediátricos, centros de AP y redes temáticas, proporcionando la experiencia y la infraestructura que permitan llevar a cabo una investigación clínica pediátrica de alta calidad, y garantizando un entorno y una infraestructura adecuada para la realización de ensayos clínicos pediátricos seguros y eficaces.

JUSTIFICACIÓN

Impulsar la Formación y la Investigación en Atención Primaria de Salud (APS) es una de las estrategias dirigidas a mejorar la atención de salud y avanzar hacia el fortalecimiento y el liderazgo de la Atención Primaria que reconoce el Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social en el [Marco Estratégico para la Atención Primaria y Comunitaria](#) publicado en abril de 2019. En este documento se reconoce que “Si bien la investigación forma parte de las funciones de los equipos de APS, la realidad es que aún está poco desarrollada

y asumida. En la actualidad, se puede afirmar que si bien se aprecia un incremento en la producción investigadora en APS ésta sigue siendo relativamente baja, con poco factor de impacto y con gran variabilidad territorial. Son escasas las estrategias de investigación definidas y las líneas de investigación estables”.

La investigación es un procedimiento ineludible del proceso asistencial, ya que analiza y estudia los problemas para buscar sus causas o soluciones, formando parte de un proceso de mejora continua de la asistencia clínica. En España, no hay tradición ni gran experiencia investigadora en Atención Primaria (AP), ni probablemente se dan las mejores condiciones para hacerlo, aunque en los últimos años existe un crecimiento sostenido de la producción investigadora. La mayor parte de la investigación que se realiza en AP es puramente descriptiva y se lleva a cabo de forma aislada, en muchos casos limitándose a la simple reproducción de estudios. Así pues, todavía estamos lejos de alcanzar un nivel de desarrollo de la investigación acorde con la importancia de la AP en el sistema sanitario.

A pesar de todas estas limitaciones se vislumbran nuevas oportunidades para investigar gracias al creciente interés por la investigación de los pediatras de atención primaria (PAP) y a la incorporación de las tecnologías de la información y comunicación como la historia de salud electrónica, los sistemas de registro de la prescripción de los servicios de farmacia y el acceso a la red de bibliotecas electrónicas de la salud como fuente de conocimiento.

En la actualidad no hay constituido en la Región de Murcia un grupo de investigación en pediatría de AP. Este proyecto traduce la necesidad de impulsar la labor investigadora como parte de las funciones de los PAP. Los integrantes del grupo, junto a su labor asistencial podrán desarrollar una labor de investigación de calidad, que irá unida a una mejora en la práctica clínica habitual y a un mayor grado de satisfacción personal y profesional.

En el Anexo I se detallan los integrantes del grupo investigador.

OBJETIVOS

Objetivo principal

Participar en los ensayos clínicos pediátricos de promotores de farmaindustria, de otros grupos de investigación o propios, mediante el reclutamiento y seguimiento durante todo el estudio de niños y adolescentes hasta 14 años.

Objetivos secundarios

Fomentar y facilitar la participación en ensayos clínicos pediátricos.

Promover la investigación y la evaluación de proyectos de investigación

Informar sobre los recursos disponibles para la investigación a nivel regional y nacional, así como coordinar la petición y gestión de los mismos.

Integración del grupo investigador en RECLIP.

Divulgación sobre I+D de medicamentos pediátricos a asociaciones de pacientes y a la sociedad en general.

ELECCIÓN DE INTEGRANTES DEL GRUPO INVESTIGADOR

La Región de Murcia cuenta en la actualidad con 252 plazas de pediatría en AP. En función de su perfil científico y personal, los coordinadores del proyecto hicimos una preselección de 30 pediatras como posibles candidatos a pertenecer al grupo investigador. De acuerdo con la APERMap (Asociación de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria de la Región de Murcia), se seleccionaron finalmente 12 de ellos. Todos aceptaron voluntariamente y de forma entusiasta participar en este proyecto.

De forma general, sería muy aconsejable realizar el curso “Metodología de la Investigación” disponible en <https://www.aepap.org/grupos/grupo-de-investigacion/biblioteca/documentacion-2o-curso-metodologia-de-investigacion>.

De forma obligatoria todos los integrantes del grupo obtendrán la acreditación del curso de Buenas Prácticas Clínicas

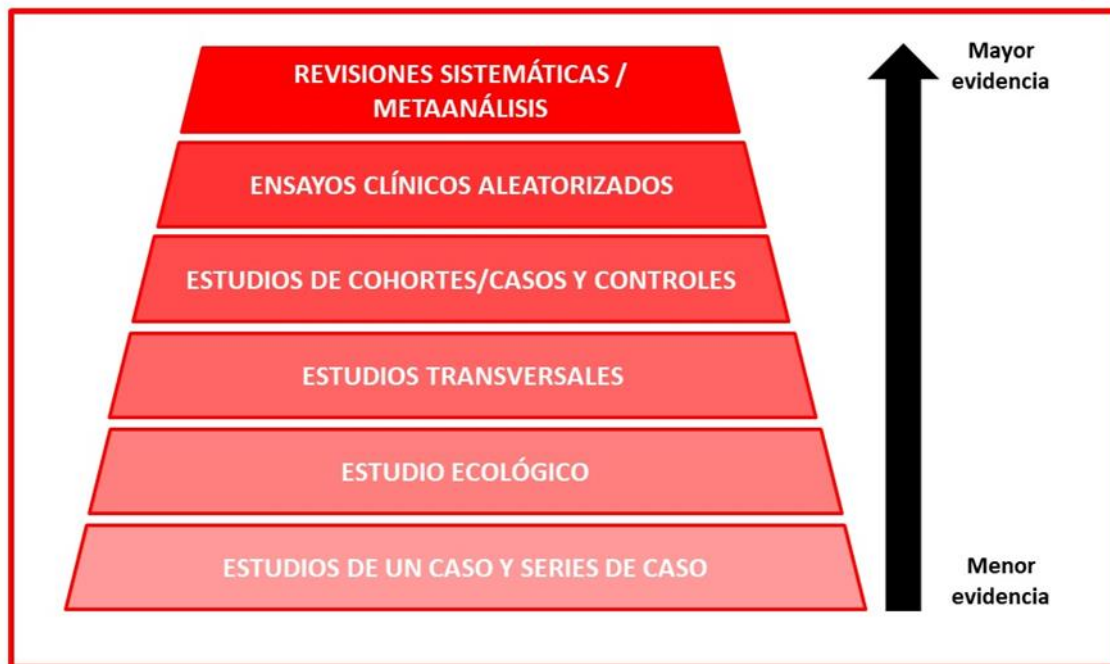
<https://www.aeped.es/plataforma-invest-aep/formacion/curso-buenas-practicas-clinicas>

Antes de iniciar el proyecto, los participantes recibirán formación específica sobre los aspectos más relevantes de los ensayos clínicos. Cuando el grupo investigador vaya a participar en un ensayo concreto, se les proporcionará toda la información acerca del mismo, así como de cuál serán sus funciones concretas dentro del EC.

ACERCA DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS

Los estudios clínicos son investigaciones en las que se incluyen personas para analizar la seguridad y la eficacia de productos, técnicas, medicamentos u otras novedades médicas o sanitarias que permitan la mejora de la salud de la población. Por su nivel de evidencia pueden ser clasificados como:

Tipos de estudios clínicos



Infografía de Débora Álvarez. <https://www.conprueba.es/tipologia-de-estudios-clinicos>

Dentro de ellos, los ensayos clínicos (EC) son un método de investigación experimental con un planteamiento científico cuyo objetivo es la evaluación de la eficacia y/o seguridad de fármacos, productos sanitarios, vacunas, procedimientos médicos terapéuticos, y pruebas diagnósticas.

Los EC pueden clasificarse en función de distintos criterios:

Tipos de ensayos clínicos	
Según sus objetivos	Ensayo clínico en fase I
	Ensayos clínicos en fase II
	Ensayos clínicos en fase III
	Ensayos clínicos en fase IV
Según el número de centros participantes	Ensayo clínico unicéntrico
	Ensayo clínico multicéntrico
Según su metodología	Ensayo clínico controlado <ul style="list-style-type: none"> - con grupos cruzados - con grupos paralelos - secuencial
	Ensayo clínico no controlado
	Según el grado de enmascaramiento
	Ensayo clínico simple ciego
	Ensayo clínico doble ciego
	Ensayo clínico con evaluación ciega por terceros

Tomado de lectura crítica de un ensayo clínico

http://www.aepap.org/sites/default/files/lectura_critica_de_un_ensayo_clinico.pdf

La solidez de un EC depende del número de pacientes que intervengan (tamaño del estudio) y del tipo de diseño del estudio. Los estudios clínicos deben registrarse siguiendo unas normas éticas y legales tanto a nivel internacional como nacional, y conforme a lo establecido en un protocolo, que debe ser seguido de forma estricta. El protocolo describe lo que se va a hacer como parte del estudio, cómo y cada cuánto tiempo se va a hacer y por qué cada parte del estudio es necesaria. En el protocolo también se explican los requisitos (criterios de inclusión y criterios de exclusión) que tienen que cumplir los individuos que pueden participar en el estudio.

Cada tipo de estudio clínico tiene sus características y no todos persiguen los mismos objetivos ni permiten las mismas posibilidades y resultados. Una manera de dividir los estudios clínicos es calificándolos de experimentales u observacionales.

En los estudios experimentales, se controla y modifica el factor de estudio: se controlan las condiciones bajo las cuales se realizará la investigación, se selecciona el tipo de paciente, que intervención se va a realizar y durante cuánto tiempo. Un aspecto importante de estos estudios es que los participantes se dividen en grupos, uno de los cuales recibe el tratamiento habitual utilizado en la práctica clínica o un placebo. Además, se realiza un seguimiento de los pacientes

durante un tiempo determinado para evaluar el efecto de la intervención. A diferencia de los ensayos experimentales, en los observacionales no hay control ni influencia sobre el objeto de estudio y la investigación se limita a observar, medir y analizar.

Los estudios experimentales incluyen los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) (el investigador no conoce qué grupo se asigna a cada participante), los ensayos no aleatorizados (el equipo investigador decide el grupo al que se asigna cada participante) y los ensayos comunitarios (el registro de la intervención de salud no se lleva a cabo de manera individual, sino sobre una determinada comunidad o grupos de personas).

Los ECA se consideran los más sólidos y los que pueden aportar una mejor evidencia para evaluar la eficacia de una intervención. Son estudios controlados donde los participantes se asignan al azar a un grupo donde reciben el tratamiento o intervención que se quiere estudiar o a un grupo de comparación o control, donde reciben el tratamiento o intervención que se utiliza habitualmente o un placebo. Se caracterizan por los siguientes componentes básicos:

- Temporalidad: concurrente y prospectivo, es decir se siguen a los participantes desde que reciben la intervención hacia el futuro.
- Aleatorización: asignación al azar de la intervención.
- Variable dependiente (respuesta) debe ser única, simple, fácil de medir, consistente, relevante para la práctica y que permita evaluar objetivamente el resultado del estudio.
- Sujetos de estudio: personas.
- Evaluación objetiva del efecto de la intervención.
- Grupo de comparación (Control): para contrastar hipótesis.

Tipos de estudios clínicos

Ensayo clínico aleatorizado

Son estudios controlados prospectivos, concurrentes, con asignación aleatoria de una intervención a un grupo que permite comparar objetivamente el efecto de la intervención entre grupos.



Infografía de Débora Álvarez. <https://www.conprueba.es/tipologia-de-estudios-clinicos>.

Hay que tener en cuenta una serie de parámetros para realizar correctamente un ECA y disminuir los sesgos que pueden llevar a obtener conclusiones incorrectas. Entre los parámetros más importantes destacan la selección de la población, aleatorización, enmascaramiento y seguimiento.

La secuencia de realización de la aleatorización debe estar enmascarada o cegada a los investigadores responsables de la inclusión de los pacientes en el estudio, de tal manera que el conocimiento del grupo al que podría ser incluido el paciente no pueda influir en la decisión de incluirlo o no.

Según el tipo de enmascaramiento, se puede clasificar un ECA en:

- Abierto o no ciego: el investigador y el paciente conocen el grupo al que ha sido asignado el paciente, y por tanto la intervención que reciben.
- Simple ciego: solo el investigador conoce el grupo al que ha sido asignado el paciente. En este caso existe un posibles sesgos de información debido a una evaluación diferencial de algunos pacientes respecto a otros según el interés del investigador.

- Doble ciego: el investigador y el paciente desconocen el grupo al que ha sido asignado el paciente. Al desconocer la intervención recibida por cada paciente se evitan posibles sesgos.
- Triple ciego: el investigador, el paciente y una tercera persona involucrada (el que analiza los datos, el que evalúa la variable de resultado) desconocen el grupo al que ha sido asignado el paciente.

Tipos de estudios clínicos



Infografía de Débora Álvarez. <https://www.conprueba.es/tipologia-de-estudios-clinicos>.

El seguimiento debe ser el mismo en los dos grupos con idénticas intervenciones en ambos grupos, evitando así los posibles sesgos que se pudieran producir por tener un mayor control en unos de los grupos.

FASES DE DESARROLLO DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS

Los ensayos clínicos se clasifican en cuatro fases:

- Fase I: en esta fase se analiza principalmente la seguridad de la intervención que se esté estudiando. Se realiza sobre una población sana muy pequeña, en general menos de 100 personas.

- Fase II: en esta fase se analiza la eficacia de la intervención y se recoge más datos sobre la seguridad. Se realiza con un grupo reducido de pacientes que padezcan la enfermedad, entre 100 y 300.
- Fase III: En esta fase se analizan la eficacia y seguridad de la intervención en las condiciones similares a las que se encontrarán cuando se comercialice. Se realizan con una muestra de pacientes más amplia que en la fase anterior (entre 300 y más de 3000) y representativa de la población general a la que vaya destinada la intervención. Además, la intervención estudiada se compara con el tratamiento estándar utilizado habitualmente en la práctica clínica. Si no existiera un tratamiento habitual se compararía con placebo u otras terapias. Estos estudios constituyen el soporte para conseguir la autorización y comercialización por parte de las agencias reguladoras.
- Fase IV: Estos estudios, también denominados estudios post-comercialización, analizan los efectos a largo plazo del fármaco comercializados. También se pueden estudiar nuevas indicaciones de la intervención, nuevas formulaciones, formas de dosificación etc.

Tipos de estudios clínicos



Infografía de Débora Álvarez. <https://www.conprueba.es/tipologia-de-estudios-clinicos>.

AGENTES PARTICIPANTES EN LOS ENSAYOS CLÍNICOS

Son diversos los agentes que participan en la realización de un ensayo clínico, desde el promotor hasta el producto ensayado, pasando por los propios participantes en el ensayo.

1. Promotor. Es la persona física o jurídica que tiene interés en la realización del estudio. Es el encargado de solicitar la autorización al Comité Ético de Investigación Clínica o a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Es, por lo tanto, el responsable de la realización del ensayo, incluyendo su organización, comienzo y financiación.

2. Investigador principal. En la práctica, es el que dirige la realización del ensayo. Debe firmar la solicitud de autorización junto con el promotor, siendo ambos corresponsables del ensayo. El investigador principal debe ser un profesional sanitario que esté debidamente cualificado para valorar la respuesta de la intervención en estudio, con experiencia en el área clínica que afecta al ensayo y con reconocida ética e integridad profesional.

3. Monitor. Se encarga del seguimiento directo de la realización del ensayo. Se trata de un profesional con la competencia clínica adecuada al caso y que sirve de enlace entre el promotor y el investigador principal. En ocasiones, monitor e investigador principal pueden ser la misma persona. En cualquier caso, su función es asegurar que el almacenamiento, distribución, devolución y documentación de los fármacos en investigación se haga de manera segura y adecuada. Por último, es el responsable de supervisar el cumplimiento del protocolo del ensayo por parte del investigador principal.

4. Sujetos del ensayo clínico. Son las personas, sanas o enfermas, que participan en el ensayo, siempre después de haber otorgado libremente su consentimiento informado.

En el caso de menores de edad o de personas con competencia disminuida para otorgar consentimiento informado, solo se podrán hacer los ensayos cuando no

haya alternativa con otro tipo de participantes y siempre que el Comité Ético determine que se adoptan las medidas necesarias para que el riesgo sea mínimo, que los resultados potenciales del ensayo son relevantes para la enfermedad de los participantes, que no pueden obtenerse de otra forma y que existen garantías para la correcta obtención del consentimiento según marca la ley para estos casos.

5. Producto objeto del ensayo. En el caso de que se trate de una especialidad farmacéutica no autorizada en ningún país o no autorizada en España, se precisará de la autorización previa de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Si la especialidad farmacéutica está autorizada en España, pero se pretende utilizar en alguna condición de uso distinta de las autorizadas, no es necesaria esta autorización y el ensayo se vehicula como un ensayo clínico de fase IV, situación diferente a cuando se pretende usar en un individuo en particular, en la que sí es necesario solicitar su uso compasivo a la Agencia Española de Medicamentos.

PROTOCOLO DEL ENSAYO CLÍNICO

Los componentes o apartados del protocolo de ensayo clínico son:

- Resumen
- Índice
- Información general del ensayo
- Justificación y objetivos
- Tipo y diseño
- Selección de participantes
- Descripción de la intervención
- Desarrollo del estudio
- Evaluación de los resultados
- Comunicación de acontecimientos adversos
- Aspectos ético-legales
- Consideraciones prácticas
- Análisis estadístico
- Documentos complementarios
- Cuaderno de datos

- Manual del investigador
- Procedimientos de trabajo

El protocolo debe incluir un apartado donde se justifique la realización del estudio y los objetivos que persigue. Es conveniente que incluya toda la información relevante y las pruebas científicas disponibles que apoyen su realización. El objetivo dependerá de la pregunta clínica cuya respuesta se busca con la realización del estudio. Este objetivo debe ser clínica y científicamente relevante.

Un dato fundamental del que dependerán la credibilidad del ensayo y la validez de sus resultados es el diseño del mismo, que debe estar especificado de forma precisa. Debe describirse adecuadamente el tipo de ensayo (doble ciego, cruzado o paralelo, etc.), el tipo de control que se va a utilizar (placebo u otro tipo de intervención) y cómo va a realizarse el procedimiento de aleatorización.

En cuanto a los participantes, deben describirse claramente los criterios de inclusión y exclusión, el número de participantes y la justificación del tamaño muestral elegido, qué variables se medirán y cómo, el criterio de análisis de las pérdidas previstas (tanto pre- como postaleatorización) y la duración prevista del periodo de reclutamiento de los participantes.

El protocolo especificará también claramente la naturaleza de la intervención en estudio, los criterios de modificación previstos a lo largo del ensayo y si se permiten o prohíben otro tipo de fármacos o intervenciones. Es también necesario definir las medidas que se adoptarán para evaluar el cumplimiento terapéutico.

Igualmente, el protocolo incluye el esquema de seguimiento que se efectuará a lo largo del estudio, con la realización de medidas o de determinaciones analíticas que sean pertinentes en cada una de ellas.

Un aspecto fundamental es el referente a la seguridad del ensayo y la presentación de efectos adversos. El investigador está obligado a notificar de forma inmediata al promotor los efectos adversos o inesperados, y este deberá hacerlo a la Agencia Española de Medicamentos y al Comité Ético. Deben estar preestablecidos los procedimientos para la notificación inmediata e incluir un

modelo de hoja de notificación de efectos adversos o inesperados a las autoridades sanitarias, si es preciso.

En cuanto a los aspectos éticos, figurará la aceptación de las normas nacionales e internacionales, como la Declaración de Helsinki, y las normas de buena práctica clínica. Debe figurar la información que será proporcionada a los pacientes y el tipo de consentimiento que se solicitará, así como los aspectos de acceso y confidencialidad de datos. Un aspecto importante es garantizar la existencia de un seguro para cubrir posibles indemnizaciones por las molestias que puedan sufrir los pacientes. El promotor del ensayo será responsable de la contratación de este seguro, que deberá cubrir las responsabilidades del promotor, de los investigadores y del titular del hospital o centro donde se realice el ensayo. Ni la autorización administrativa ni la comunicación al Comité Ético de Investigación Clínica eximen de la responsabilidad a los agentes participantes en el ensayo. En caso de estar prevista remuneración para los participantes, este aspecto deberá constar en el presupuesto detallado del ensayo, que será necesario comunicar al Comité Ético.

VALORACIÓN DE UN ENSAYO CLÍNICO

Existen diversas formas de analizar la validez y calidad de un ensayo clínico. Es clásica la “Escala de Jadad”, que mediante 5 ítems nos da una visión rápida del mismo:

- 1.- ¿El estudio fue descrito como randomizado?: Si: No:
- 2.- ¿Se describe el método para generar la secuencia de randomización y este método es adecuado?: Si: No:
- 3.- ¿El estudio se describe como doble ciego?: Si: No:
- 4.- ¿Se describe el método de cegamiento y este método es adecuado?: Si: No:
- 5.- ¿Existió una descripción de las pérdidas y las retiradas?: Si: No:

Restar un punto si el método utilizado para generar la aleatorización fue inapropiado (pacientes alternantes, asignados por fecha de nacimiento, hospital de procedencia, etc) y puede generar sesgos.

Restar un punto si el estudio se describe como doble ciego pero el método es inapropiado.

La puntuación máxima que puede alcanzar un ECA es 5 puntos. Un ECA es de pobre calidad si su puntuación es inferior a 3.

ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES

Al tratarse de estudios de experimentación en humanos, los ensayos clínicos deben hacerse bajo una legislación estricta y unas normas éticas internacionales. Los principios éticos establecidos en la Declaración de Helsinki (2008), así como el Real Decreto 1090/2015, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con Medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos; el Reglamento (UE) 536/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo, sobre los ensayos clínicos de medicamentos de uso humano, y la ya mencionada Regulación Pediátrica (1901/2006), junto con el Capítulo de los Derechos Fundamentales de la Unión Europea (2012) y el Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo, relativo a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de estos datos, junto con la Ley Orgánica 3/2018, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales, garantizan que esto se cumpla. Esta legislación ha sido complementada recientemente con un documento de AEMPS: “Documento de instrucciones de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios para la realización de ensayos clínicos en España Versión 15, de 16 de septiembre de 2021”. Para la realización de un ensayo clínico con medicamentos es imprescindible la autorización por las autoridades reguladoras, así como por los Comités de Ética de Investigación Clínica (CEIM).

La **bioética** de la investigación en seres humanos debe basarse en tres principios:

- **Autonomía:** cada sujeto que es objeto de investigación, tanto experimental como observacional, debe dar su consentimiento tras información

adecuada del estudio. Además, podrá dejar de participar en cualquier momento en el estudio sin tener que dar explicaciones.

- Beneficencia y no maleficencia: se asegurará, en la medida de lo posible, lo mejor para el participante, evitando, en todo momento, ponerlo en un riesgo innecesario.
- Justicia: todas las personas merecen ser tratadas con consideración y respeto, sin diferencias entre ellas, con especial protección a los menos favorecidos. Para ello es necesario contribuir a los beneficios y a las cargas de la investigación de forma equitativa.

Deberes y responsabilidades

En cada estudio se relacionarán las responsabilidades de todos los participantes en la investigación (del promotor y del monitor asignado a cada ensayo, del investigador clínico principal y de los investigadores clínicos responsables).

Cuestiones sobre confidencialidad

Se proporcionarán instrucciones para mantener la confidencialidad de toda la información generada en el ensayo, así como para la presentación de publicaciones y trabajos científicos relacionados con los resultados del ensayo.

Plan de Aseguramiento de la Calidad

Se establecerán las instrucciones, consideraciones prácticas y frecuencia para la ejecución del Programa de monitoreo y de auditorías a los sitios de la investigación, así como los principales aspectos a controlar en las visitas de Chequeo y Control de Calidad de la ejecución del ensayo.

Localización del personal vinculado al ensayo

Se relacionarán las direcciones y números de teléfonos de todos los participantes en el ensayo clínico, con el fin de garantizar el contacto permanente entre todos los participantes.

Aseguramiento de los recursos indispensables para el ensayo

Se relacionarán todos los recursos materiales y humanos necesarios para llevar a cabo la investigación, indicándose particularmente aquellos que son

indispensables y que no se encuentran habitualmente disponibles en las unidades en las que se realice la investigación.

Coordinaciones de actividades previas al inicio del ensayo

Se describirán todas las coordinaciones y actividades que se efectuarán con vistas al inicio del ensayo: talleres de formación general para la participación en ensayos clínicos, de unificación de criterios, establecimiento de acuerdos, compromisos y contratos firmados entre todas las instituciones participantes, coordinación para el transporte de los suministros del ensayo, para el envío de muestras, para la realización de pruebas específicas.

BIBLIOGRAFÍA

Díez Domingo J, Del Castillo Aguas G. Hacer ensayos clínicos en Atención Primaria es posible. En: AEPap (ed.). Curso de Actualización Pediatría 2016. Madrid: Lúa Ediciones 3.0; 2016. p. 275-81. Disponible en:

https://www.aepap.org/sites/default/files/4t2.2_hacer_ensayos_clinicos_en_ap.pdf.

Consultado 24 octubre 2021.

Documento de instrucciones de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios para la realización de ensayos clínicos en España. Versión 15, de 16 de septiembre de 2021. Fecha de publicación: 23 de septiembre de 2021. Disponible en:

<https://www.aemps.gob.es/investigacionClinica/medicamentos/docs/Instrucciones-realizacion-ensayos-clinicos.pdf>. Consultado 24 octubre 2021.

Molina Arias M, Ochoa Sangrador C. Ensayo clínico (I). Definición. Tipos. Estudios cuasiexperimentales. Evid Pediatr. 2014;10:52. Disponible en:

<https://evidenciasenpediatria.es/articulo/6564/ensayo-clinico-i-definicion-tipos-estudios-cuasiexperimentales>. Consultado 24 octubre 2021.

Molina Arias M, Ochoa Sangrador C. Ensayo clínico (II). Fases. Aspectos legales. Evid Pediatr. 2014;10:71. Disponible en: <https://evidenciasenpediatria.es/articulo/6621/ensayo-clinico-ii-fases-aspectos-legales>. Consultado 24 octubre 2021.

Mugüerza P. Manual de traducción inglés-español de protocolos de ensayos clínicos. 2ª Edición. Cuadernos de la Fundación Dr. Antoni Esteve, 46 (2019). Disponible en:

<https://www.esteve.org/libros/manual-de-traduccion-ingles-espanol-de-protocolos-de-ensayos-clinicos-2a-edicion/>. Consultado 24 octubre 2021

Praena Crespo M. Investigación en atención primaria. AnPediatr(Barc). 2015;83(3):147-148. <http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2015.07.018>. Consultado 24 octubre 2021.

Recomendaciones para la articulación de la participación de pacientes pediátricos en el proceso de la I+D de medicamentos. Disponible en:

https://elmedicointeractivo.com/wp-content/uploads/2021/10/Doc_pacientes_pediatricos-6.pdf. Consultado 24 octubre 2021

Tipología de ensayos clínicos. Ministerio de Ciencia e Innovación. Instituto de Salud Carlos III. 19 junio de 2020. Disponible on-line en <https://www.conprueba.es/tipologia-de-estudios-clinicos>. Consultado 24 octubre 2021.

Tello Royloa C. Lectura crítica de un ensayo clínico. Disponible en http://www.aepap.org/sites/default/files/lectura_critica_de_un_ensayo_clinico.pdf