

# I Investigación

# C Clínica

# y

# B Bioética

Boletín de la Sociedad Española de Farmacología Clínica dirigido a los Comités Éticos de Investigación Clínica

## Estudios farmacocinéticos: aspectos metodológicos (1)

... y también en este número:  
**El Convenio de los  
Derechos Humanos y la Biomedicina**

**L**os estudios farmacocinéticos son necesarios para establecer las pautas de administración de un fármaco, analizar la bioequivalencia de diferentes preparados, identificar factores que conlleven un riesgo de ineficacia o toxicidad y establecer pautas de administración específicas para las poblaciones de riesgo. Estos estudios requieren generalmente numerosas extracciones de sangre para determinar las constantes farmacocinéticas, planteando un delicado equilibrio entre asegurar que los resultados sean útiles y fiables y reducir al mínimo las molestias que supongan para los sujetos del ensayo, lo que requiere tener en cuenta aspectos metodológicos<sup>1-3</sup> y éticos.<sup>4,6</sup>

En este artículo se comentan los objetivos y los tipos de ensayos farmacocinéticos. En una segunda parte se expondrán sus aspectos metodológicos y éticos.

### Motivos para medir las concentraciones de un fármaco

Los motivos para determinar las concentraciones de un fármaco en suero u otros fluidos biológicos en un ensayo clínico son múltiples. Unos se relacionan con el propio objetivo del ensayo, como por ejemplo, establecer el perfil farmacocinético, analizar la influencia de diversos factores sobre el mismo o estudiar la bioequivalencia de un preparado. Otros suponen una ayuda para la realización del ensayo, como por ejemplo, para ajustar la dosis, o valorar errores de dosificación y de cumplimiento terapéutico, así como ayudar a aclarar el motivo de una inesperada ineficacia o toxicidad.<sup>7</sup>

El objetivo general de un ensayo farmacocinético consiste en caracterizar la relación entre farmacocinética y

clínica, con el fin de establecer la dosis y el intervalo de administración que deberían utilizarse para conseguir la máxima eficacia con la menor toxicidad.<sup>2</sup> Este objetivo incluye el estudio de la absorción, distribución, metabolismo y eliminación del fármaco, de los factores que las alteran y de la relación entre las concentraciones séricas y los efectos terapéuticos y tóxicos (tabla 1).<sup>2</sup>

### Tipos de ensayos farmacocinéticos

El perfil farmacocinético de un fármaco incluye estudios de biodisponibilidad, bioequivalencia, distribución, metabolismo y eliminación.<sup>2</sup>

**Estudios de biodisponibilidad.** Comparan la velocidad de absorción (concentración máxima y tiempo en que se alcanza) y la cantidad absorbida por vía extravascular (área bajo la curva de niveles séricos) con las obtenidas por vía intravenosa (*biodisponibilidad absoluta*). Cuando el preparado no puede administrarse por vía intravenosa se estudia su *biodisponibilidad relativa* comparándola con un patrón de referencia; por ejemplo, se compara la biodisponibilidad de un preparado oral sólido con la de una solución oral.

Los estudios de biodisponibilidad nos indican la biodisponibilidad absoluta y/o relativa de un preparado, la concentración máxima y el tiempo en que ésta se alcanza tras la administración de diferentes dosis, los factores que influyen sobre la absorción (por ejemplo, los alimentos) y las características de la absorción en circunstancias patológicas. Estos estudios permiten calcular el *aclaramiento aparente* y, cuando se conoce la fracción de absorción, el *aclaramiento total*. Todos los parámetros anteriores son independientes del modelo compartimental al que se adapta el fármaco.

**Tabla 1. Objetivos de la determinación de los niveles plasmáticos de un fármaco en un ensayo clínico**

1. Caracterizar la absorción, distribución, metabolismo y excreción de un fármaco y la farmacocinética y farmacodinamia de sus metabolitos.
2. Caracterizar el perfil farmacocinético tras dosis únicas crecientes y analizar la posibilidad de cinética no lineal.
3. Caracterizar el perfil farmacocinético en la fase de equilibrio tras dosis múltiples y analizar la posibilidad de cinética no lineal.
4. Caracterizar el modelo farmacocinético más adecuado.
5. Analizar la influencia sobre la farmacocinética de factores genéticos, raza y sexo, alimentos, hábitos, enfermedad renal, hepática o cardíaca e interacciones con otros medicamentos.
6. Caracterizar la relación entre la concentración sérica y el efecto y el modelo farmacocinético-farmacodinámico más adecuado.
7. Ajustar la dosis, especialmente cuando haya cinética no lineal, una importante variabilidad interindividual o una influencia variable de factores que alteren la farmacocinética (como enfermedad hepática o interacciones con otros medicamentos).
8. Valorar el cumplimiento terapéutico.
9. Resolver dudas en problemas de ineficacia o toxicidad.

Los estudios de biodisponibilidad permiten calcular la *semivida de absorción* y la *semivida de eliminación* o las *semividas de disposición*, siempre que el fármaco se adapte a un modelo farmacocinético concreto y se disponga de los suficientes datos (un mínimo de dos a tres puntos) en cada fase.

**Estudios de bioequivalencia.** Comparan la biodisponibilidad (concentración máxima, tiempo al que se alcanza y área bajo la curva) de dos o más preparados de un mismo fármaco. El objetivo de estos estudios es comparar uno o más medicamentos con un patrón de referencia del que se diferencian en la formulación (por ejemplo, excipientes o sales), en la forma farmacéutica (por ejemplo, tabletas y cápsulas), en la preparación (densidad de la tableta), tiempo desde su preparación, diferencias de lote, nuevos equipos, nuevas técnicas (biotecnología y síntesis) o nuevos fabricantes.

En general, la bioequivalencia se valora mediante criterios farmacocinéticos basados en las concentraciones séricas obtenidas en diferentes tiempos, considerando bioequivalentes a los preparados que se diferencian en menos de un 20%. El criterio puede ser también farmacológico (valoración de hipoglucemiantes por su

efecto sobre la glucosa plasmática). Idealmente los estudios de comparabilidad debieran ser clínicos y demostrar que los dos preparados producen los mismos efectos terapéuticos y tóxicos.

Los estudios de bioequivalencia son especialmente importantes para la aceptación de genéricos, de aquí que se hayan estandarizado aspectos como el tamaño de la muestra, problemas éticos, métodos estadísticos para valorar la bioequivalencia y forma en que deben expresarse los resultados. También se está prestando especial atención a los problemas que plantean los fármacos con alta variabilidad interindividual y con polimorfismo genético, las sustancias endógenas, los enantiómeros, los fármacos con larga semivida de eliminación y los fármacos que éticamente no deberían darse a voluntarios sanos.<sup>8,9</sup>

**Estudios de distribución.** Miden las concentraciones del fármaco en diferentes tejidos y a diferentes tiempos, pero es frecuente obtener datos sobre la distribución de los fármacos a partir de las curvas de niveles plasmáticos de los estudios de biodisponibilidad.

Proporcionan datos sobre el *volumen de distribución* de un fármaco, el grado de *unión a las proteínas plasmáticas* y si esta unión es saturable, el paso del fármaco a través del endotelio capilar y de la membrana celular, su acceso al SNC, a la leche y al feto, así como la influencia de diversos factores sobre la unión a proteínas y el volumen de distribución. En los estudios de unión a proteínas es imprescindible disponer de un método para medir la concentración libre del fármaco en plasma o, cuando sea posible, su nivel salivar.

**Estudios de metabolismo.** Determinan la presencia de metabolitos y su relevancia sobre la farmacocinética o los efectos del fármaco original. Indican si hay *primer paso hepático*, la identidad de los metabolitos y la vía metabólica por la que se forman, la velocidad y cantidad de metabolitos formados, el curso temporal de su formación y eliminación, la existencia de cinética no lineal y la posibilidad de interacciones farmacocinéticas con el fármaco original.

En el caso de los *metabolitos activos*, permiten valorar su relevancia clínica a partir de sus concentraciones y actividad, así como valorar la influencia que pueden tener sobre estos metabolitos los factores genéticos, los fenómenos de inducción e inhibición enzimáticas y los procesos patológicos. El estudio de la eficacia y toxicidad de los metabolitos activos requiere aislarlos a partir de la orina o sintetizarlos y su estudio farmacocinético precisa de un método analítico adecuado.

**Estudios de eliminación.** Miden las concentraciones del fármaco y de sus metabolitos en orina y heces, pero habitualmente se obtienen datos como la semivida de

**Tabla 2. Estudios sobre la influencia de factores en la misma población**

1. De enantiómeros: diferencias farmacocinéticas y farmaco-dinámicas entre isómeros ópticos.
2. De dosis crecientes: proporción entre dosis y biodisponibilidad y tipo de cinética lineal o no lineal.
3. Influencia genética: variabilidad interindividual, distribuciones bimodal y polimorfismo genético.
4. Influencia de ritmos circadianos: comparación de la farmacocinética diurna con la nocturna
5. Influencia de los alimentos: comparación de la biodisponibilidad de un fármaco en ayunas y tras una comida estandarizada, la influencia del tipo de dieta y la influencia del intervalo entre comida y administración del medicamento.
6. Interacciones: comparación de la farmacocinética de un fármaco en ausencia y presencia de otros fármacos que suelen administrarse conjuntamente, especialmente de inductores e inhibidores enzimáticos.

eliminación o el aclaramiento a partir de las curvas de niveles plasmáticos. Los estudios de eliminación proporcionan información sobre las principales vías de eliminación, el aclaramiento total y renal, la semivida de eliminación, así como sobre la influencia de factores genéticos, fisiológicos y patológicos que afecten a dichas vías de eliminación y sobre la influencia de los cambios de pH urinario y de la diálisis.

### La influencia de diversos factores

Para valorar la influencia de los diversos factores sobre la farmacocinética de un fármaco pueden hacerse estudios en una misma población o en poblaciones diferentes. En la misma población, por ejemplo voluntarios sanos adultos, se puede analizar la diferencia entre enantiómeros, la influencia de la dosis, de factores genéticos, de los ritmos circadianos y de los alimentos, así como las interacciones con otros fármacos (tabla 2).

Los estudios sobre la influencia de los alimentos suelen comparar la biodisponibilidad de un fármaco en ayunas y tras una comida estandarizada, pero otras veces investigan la influencia de un determinado tipo de dieta (rica o pobre en grasas o proteínas) o del intervalo entre la comida y la administración del medicamento.

Los estudios sobre interacciones comparan la farmacocinética de un fármaco en ausencia y presencia de otros fármacos que suelen administrarse conjunta-

**Tabla 3. Estudios sobre la influencia de factores en distintas poblaciones**

1. Diferencias relacionadas con la raza.
2. Diferencias relacionadas con el sexo.
3. Diferencias relacionadas con la edad.
4. Influencia del tabaco.
5. Influencia del alcohol.
6. Influencia de la enfermedad renal.
7. Influencia de la enfermedad hepática.
8. Influencia de la enfermedad cardiovascular.

mente, sobre todo si se trata de inductores e inhibidores enzimáticos, tanto tras dosis únicas como en la fase de equilibrio tras dosis múltiples. En este caso es importante tener en cuenta el tiempo que tarda en alcanzarse el nivel estable de ambos fármacos y el tiempo que tarda en producirse la inducción enzimática.

Los estudios en poblaciones diferentes permiten identificar a los grupos con riesgo de ineficacia o toxicidad y establecer las pautas de administración que deberían utilizarse en los mismos. Algunos de los factores que suelen analizarse se resumen en la tabla 3. Para establecer la pauta de administración de un fármaco son particularmente importantes los estudios que comparan su perfil farmacocinético en voluntarios sanos frente a pacientes, en pacientes con enfermedad leve y moderada frente a grave, en niños frente a adultos, en niños pequeños frente a niños mayores, y en jóvenes frente a viejos.<sup>2</sup> Los estudios en subpoblaciones suelen realizarse con un número alto de muestras en un número relativamente pequeño de pacientes, lo que hace que sus conclusiones sobre dosificación dependan de forma importante de la variabilidad interindividual. La farmacocinética poblacional permite analizar la influencia de factores y diseñar pautas de administración basándose en menos extracciones pero de un mayor número de pacientes.

### Los estudios de concentración-efecto

Establecen la relación entre la concentración del fármaco y sus efectos. Estos estudios requieren que el fármaco en plasma esté en equilibrio con el que se encuentra en la biofase, que la acción del fármaco sea reversible, que el fármaco no tenga metabolitos activos o estos sean irrelevantes, que el fármaco se una poco a las proteínas del plasma o que no haya factores que alteren la fracción libre, que el efecto aumente con la dosis y que sea fácilmente medible. Por el contrario son poco adecuados para este tipo de estudio los fármacos cuyo efecto no sea valorable, con efecto todo-nada, con efecto diferido o irreversible, aquellos en los que se de-

sarrolle tolerancia o que presenten variabilidad genética en la respuesta.

El momento de obtención de las muestras en estos estudios debe ser el que mejor refleje sus efectos, por ejemplo, en nivel estable y en la fase posdistributiva (habitualmente antes de la dosis de la mañana). En algunos casos, el efecto se relaciona con la concentración máxima, el nivel estable o el área bajo la curva de niveles séricos.

## Referencias

1. Kearns GL, Reed MD Clinical pharmacokinetics in infants and children: a reappraisal. *Clin Pharmacokinet* 1989;17(Supp1):29-67.
2. Spilker B. Pharmacokinetic trials. En: Spilker B (ed.) *Guide to clinical trials*. New York:Raven Press, 1991:347-58.
3. Wilson JT, Kerans GL, Murphy D, Yaffe SJ. Paediatric labelling requirements: implications for pharmacokinetic studies. *Clin Pharmacokinet* 1994;26:308-25.
4. Svensson CK. Ethical considerations in the conduct of clinical pharmacokinetic studies. *Clin Pharmacokinet* 1989;17:217-22.
5. Kauffman RE, Kearns GL. Pharmacokinetic studies in paediatric patients: clinical and ethical considerations. *Clin Pharmacokinetic* 1992;23:10-29.
6. Koren G (ed.). *Textbook of ethics in pediatric research*. Malabar: Krieger, 1993.
7. Spilker B. Pharmacokinetic principles. En: Spilker B (ed.) *Guide to clinical trials*. New York:Raven Press, 1991:115-23.
8. Marzo A. Open questions in bioequivalence. *Pharmacol Res* 1995;32:237-40.
9. Marzo A, Balant LP. Bioequivalence: an updated reappraisal addressed to applications of interchangeable multi-source pharmaceutical products. *Drug Research* 1995;45:109-15.

**Juan A. Armijo.** Servicio de Farmacología Clínica. Hospital «Marqués de Valdecilla».

*Investigación Clínica y Bioética* enero-marzo 1999;29:4-7

## El Convenio de los Derechos Humanos y la Biomedicina

**E**l 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 cumple dos años.<sup>1</sup> Este importante documento, elaborado por el Consejo de Europa, se firmó en Oviedo, capital del Principado de Asturias, el 4 de abril de 1997.

El Consejo de Europa, fundado en mayo de 1949, es un organismo internacional con sede en Estrasburgo cuyo principal objetivo es la salvaguarda y el fomento de los Derechos Humanos y de las libertades fundamentales como medio para conseguir una unión más estrecha entre los Estados miembros, en particular en la adopción de reglas mínimas sobre cuestiones de interés común. De acuerdo con el artículo 3 de su estatuto fundacional, los estados pertenecientes a esta institución aceptan la «preeminencia del Derecho y el principio en virtud del cual toda persona que se halle bajo su jurisdicción ha de gozar de los Derechos Humanos y de las libertades fundamentales».

El primer convenio redactado en el seno del Consejo de Europa en 1950 fue el relativo a los Derechos Humanos, que superó en audacia a la *Declaración Universal* de 1948, abriendo nuevos cauces de desarrollo al Derecho Internacional y creando, por primera vez, un

mecanismo regional eficaz para la protección de los derechos y libertades básicas.

El Consejo de Europa es consciente de que, en una sociedad en evolución, se hace necesaria la actualización permanente y la ampliación de estos derechos con objeto de recoger de manera inequívoca todos aquellos que el desarrollo socioeconómico y cultural va sacando a la luz y poniendo de manifiesto. Así, se ha trabajado en la elaboración de nuevos convenios, se han formulado nuevos derechos y obligaciones en los llamados protocolos adicionales, y se han tomado nuevas iniciativas en lo referente a la protección de los derechos económicos y sociales.

De entre todos los logros, conviene destacar, de cara al tema que nos ocupa,

- la *Carta Social Europea* (1961),
- el *Pacto Internacional de derechos civiles y políticos* (1966),
- el *Pacto Internacional de derechos económicos, sociales y culturales* (1966),
- el *Convenio para la Protección de las Personas con respecto al tratamiento automatizado de datos de carácter personal* (1981), y
- el *Convenio sobre los Derechos del Niño* (1989).

## El Convenio de Oviedo

Desde hace tiempo, los problemas que la humanidad afronta como consecuencia de los avances de la Medicina y de la Biología, vienen siendo preocupación constante del Consejo de Europa. Estos avances se suceden con gran rapidez y sin duda deben ser aprovechados en favor de las generaciones presentes y futuras. Pero una práctica inadecuada de estas disciplinas podría poner en peligro la dignidad humana, valor substancial y necesario de garantizar.

Todas las cuestiones que la Biomedicina está planteando necesitan una respuesta adecuada, siendo de gran importancia promover debates públicos que sirvan también para recordar a cada miembro del cuerpo social sus derechos, pero también sus responsabilidades y obligaciones. Es un tema sin fronteras, que hace imprescindible la cooperación internacional.

El Comité Director para la Bioética ha necesitado seis años de trabajos intensos y laboriosos para hacer realidad el *Convenio relativo a los Derechos Humanos y la Biomedicina*, llamado así por razones de brevedad, lo que da idea de la importancia y trascendencia del mismo.<sup>2</sup> En 1990, los ministros europeos de Justicia, siguiendo la propuesta de Catherine Lalumière, adoptaron una resolución recomendando que se estudiara la posibilidad de preparar un convenio marco que «estableciese las normas generales para la protección de la persona humana en el ámbito del desarrollo de las ciencias biomédicas». En junio de 1991, a partir del informe presentado por Marcelo Palacios se recomendó nuevamente «avanzar hacia un convenio marco que contenga un texto básico con los principios generales y protocolos complementarios sobre aspectos específicos». En 1994 se terminó el primer borrador y dos años más tarde, en septiembre de 1996, el Parlamento Europeo le dio su voto favorable; en noviembre del mismo año fue adoptado por el Consejo de Ministros, pasándose a la firma el 4 de abril de 1997.

Es importante destacar que a pesar de haberse alcanzado una amplia mayoría no ha sido posible la unanimidad deseable. No obstante, es de subrayar que se trata del primer documento realizado a nivel internacional sobre este tema, que podrá por lo tanto servir de punto de referencia no solo a los países pertenecientes al Consejo de Europa sino también, a modo de reflexión, a muchos otros países no miembros. En palabras de Miguel Ángel Martínez, antiguo presidente de la Asamblea, «el Convenio Europeo de los Derechos Humanos, ha sido calificado en principio de incompleto, pero hoy constituye una referencia no solo para Europa sino también para el resto del mundo».

### Tabla 1. Capítulos fundamentales del Convenio sobre los Derechos Humanos y la Biomedicina

*Capítulo I:* «Disposiciones generales», que incluyen el objeto y la finalidad, la primacía del ser humano, el acceso equitativo a los beneficios de la sanidad, así como las obligaciones profesionales y normas de conducta.

*Capítulo II:* Dedicado al «consentimiento» que de manera libre, informada y expresa ha de prestar toda persona que se someta a un experimento, incluido el caso particular que plantean las personas que no tienen capacidad para otorgarlo.

*Capítulo III:* Contempla el «derecho al respeto y protección de la vida privada» que tiene toda persona cuando se trata de información relativa a su salud.

*Capítulo IV:* Acerca de la «intervención sobre el genoma humano», prohibiéndose la discriminación de cualquier persona a causa de su patrimonio genético y rechazándose de manera concreta la selección de sexo, salvo en los casos en que ello sea preciso para evitar una enfermedad hereditaria grave vinculada al mismo.

*Capítulo V:* «Investigación científica».

*Capítulo VI:* Establece «normas para la extracción de órganos y tejidos de donantes vivos para trasplantes».

*Capítulo VII:* Prohíbe la «utilización de parte del cuerpo humano con ánimo de lucro».

El Convenio consta de un preámbulo y catorce capítulos; los fundamentales se hallan detallados en la tabla 1. Como no podía ser de otra manera, en el capítulo primero se apuesta con claridad por la protección del ser humano, tanto en su dignidad como en su identidad, garantizando a toda persona, sin discriminación alguna, el respeto a su integridad y a sus demás derechos y libertades fundamentales en relación a las aplicaciones de la Biología y de la Medicina. En el artículo segundo se proclama la primacía del ser humano: «el interés y el bienestar del ser humano deberán prevalecer sobre el interés exclusivo de la sociedad o de la ciencia». El capítulo quinto está dedicado a la investigación médica.

### La investigación médica

Mención especial y detallada merece la investigación médica. La investigación científica en general y la clínica en particular, ocupan un espacio de especial tras-

cendencia en el desarrollo de la Biomedicina. Nadie discute la necesidad e interés de la investigación científica y en concreto de la investigación médica, siendo reconocidos de manera unánime los beneficios que proporciona. Pero no es menos cierto que esa libertad no puede ser absoluta: se hace necesaria la existencia de límites o normas determinadas para su desarrollo. El Convenio sitúa estos límites en el respeto a los derechos fundamentales de la persona.

Cualquier investigación tendrá por lo tanto que observar una serie de principios. Los cuatro artículos del capítulo V recogen los requisitos exigibles:

- el artículo 15, con la expresión de la norma general;
- el artículo 16, sobre protección de las personas que se prestan a un experimento;
- el artículo 17, sobre protección de las personas que no tienen capacidad para expresar su consentimiento; y
- el artículo 18, sobre experimentación con embriones *in vitro*.

Con carácter general se considera que la investigación científica en el ámbito de la Biología y de la Medicina ha de efectuarse libremente, si bien bajo las consideraciones previstas en el Convenio y en aquellas otras disposiciones jurídicas que garantizan la protección del ser humano. La línea de actuación básica consiste en proteger a las personas que se prestan a un experimento, incluyendo un articulado relativo a aquellas otras que por distintas razones no están capacitadas para expresar su consentimiento.

Queda aceptado que toda investigación debe de realizarse en las condiciones que se resumen en la tabla 2. Interesa destacar en este punto la insuficiencia de un consentimiento implícito y por tanto la necesidad de que éste se otorgue de manera específica y concreta para una intervención determinada. Un caso particular es el de las personas que no tienen capacidad para expresar su voluntad, por ejemplo, menores, pacientes en coma, minusválidos psíquicos, determinados enfermos mentales, etc. Además de las consideraciones previstas en el párrafo anterior, el Convenio establece un principio en relación con estas personas, de manera que la investigación se realizará sólo en beneficio de su salud y siempre que no haya un sujeto alternativo con capacidad plena para someterse a la intervención. Sólo con carácter excepcional y en condiciones muy estrictas se podrá prescindir de este principio. En cualquier caso, la autorización ha de ser otorgada previamente por el representante, la autoridad, la persona o la institución designada por la ley para la defensa adecuada de los intereses de los pacientes y siempre que el afectado no se oponga a ello, pues su deseo ha de prevalecer y es en consecuencia decisivo.

**Tabla 2. Condiciones básicas para la investigación en el ser humano**

1. No se permitirá ninguna experimentación en seres humanos si se pueden obtener resultados comparables con otros medios.
2. Los riesgos, con los que se habrá de contar, en ningún momento serán superiores y en ningún caso desproporcionados a los beneficios que se espera conseguir.
3. El proyecto de investigación ha de ser evaluado de manera objetiva y por ello independiente tanto desde el punto de vista científico como ético y desde su viabilidad legal, social y económica.
4. La persona objeto de la experimentación debe prestar de manera libre y expresa su consentimiento, lo que implica que previamente ha de haber sido informada no solo de la investigación que se va a realizar sino también de sus derechos y garantías legales, incluido el de retirar su aceptación en cualquier momento que lo desee, sin importar el estado del proyecto.

El embrión queda, en virtud del Convenio, igualmente protegido. Las leyes de los distintos países podrán autorizar estudios sobre el embrión *in vitro* siempre y cuando aseguren una protección adecuada del mismo. En ninguna circunstancia se autorizará la creación de embriones con fines de investigación, siendo la prohibición expresa a este respecto.

### La Recomendación R (90) 3

Esta exposición resultaría incompleta si no incluyese un breve recordatorio de la *Recomendación N° R (90) 3* del Consejo de Ministros de los Estados Miembros sobre la investigación médica en el ser humano, un digno y preciado antecedente del Convenio.<sup>3</sup>

Como ya se ha mencionado, desde hace tiempo, el interés que el desarrollo de la Biomedicina viene despertando en el Consejo de Europa es importante. El día 6 de febrero de 1990, algunos meses antes de la decisión ya citada de los ministros de Justicia, el propio Consejo de Ministros había dictado una *Recomendación sobre la Investigación Médica en el Ser Humano*. El *Convenio relativo a los Derechos Humanos y la Biomedicina*, que nos ocupa, aún siendo una norma de categoría superior a la Recomendación, en ningún momento colisiona con esta última, sino todo lo contrario, recoge las bases y criterios comprendidos en ella y los incorpora a su propio texto.

Es interesante recordar, aunque sea de manera sucinta, que en el preámbulo de la Recomendación se enumeran, a título de consideraciones de tipo básico, una serie de principios que comportan lo que podríamos llamar el soporte o piedra angular de la investigación médica en humanos. Así, reconoce en primer lugar que los progresos de la ciencia y de la práctica médica deben apoyarse en el conocimiento y que este exige, en última instancia, la experimentación sobre el ser humano, lo que obliga a que toda investigación deba ser planteada en términos éticos y legales claros y precisos, y sin que todo ello pueda ser considerado como una primacía sobre la dignidad del ser humano. Expone también que toda persona que se somete a una investigación debe estar protegida de manera prioritaria, en especial en algunas circunstancias (determinados casos y grupos de población), y habiendo prestado previamente su consentimiento y pudiendo éste ser revocado en cualquier momento.

Existen, no obstante, algunas consideraciones que por su concreción no se encuentran en el Convenio, entre las que merecen ser destacadas las siguientes.

- Durante el embarazo y la lactancia, las mujeres no podrán prestarse a un experimento si no es en favor directo de su salud o la de su hijo y, como siempre, si no existe método alternativo.
- Las personas privadas de libertad no podrán ser objeto de investigación médica que no sea en favor directo de su propia salud.
- Toda investigación clínica ha de ser dirigida por un médico o por una persona que ejerza plena responsabilidad clínica, y que posea además los conocimientos y la cualificación apropiados.
- En ningún caso la persona que se somete a una in-

vestigación clínica percibirá compensación de tipo económico por la misma.

- Toda persona que como consecuencia de una investigación haya sufrido un daño, deberá recibir una indemnización.

El Convenio, obra pionera y basada en un debate amplio y abierto, constituye un punto de apoyo sólido en la elaboración de reglas específicas sobre múltiples y particulares aspectos del desafío biomédico. Representa un marco de actuación común, que se limita a enunciar los principios más importantes y que pretende buscar la armonía necesaria en un terreno tan delicado como de obligado consenso, trazando el grado más elevado de aproximación entre distintos grupos e intereses. Las cuestiones más detalladas serán recogidas en normas complementarias, los llamados protocolos adicionales.

Como dijo Jean Monnet, uno de los padres de la Unión Europea: «cuando una idea corresponde a la necesidad de la época, deja de pertenecer a los hombres que la han inventado y se hace más fuerte que aquellos que la tienen a su cargo».

## Referencias

1. *Del Convenio relativo a los Derechos Humanos y la Dignidad del ser humano con respecto a las aplicaciones de la Biología y la Medicina y del Informe explicativo*. Consejo de Europa. Abril 1997.
2. Durand de Bousingen D. La gestación de un Convenio. *Forum del Consejo de Europa*. Diciembre 1996.
3. *Recomendación N° R(90) 3 del Comité de Ministros de los Estados Miembros sobre investigación médica en seres humanos*. Consejo de Europa. Febrero 1990.

---

**Julia González Alonso.** Dirección General de Salud Pública. Ministerio de Sanidad y Consumo.

## Noticias

**ICB en la World Wide Web.** *Investigación Clínica y Bioética* se encuentra en la Web a partir del número 28. La dirección es: <http://www.anit.es/sefc>.

**Publicaciones recientes.** Artículos de interés para miembros de CEIC:

1. Dal-Ré R, Tormo J et al. Revisión ética de estudios epidemiológicos: una necesidad y una propuesta. *Med. Clín (Barc)* 1998;111:587-91.
2. Ordovás JP, López Briz P et al. Análisis de las hojas de información al paciente para la obtención de su consentimiento informado en ensayos clínicos. *Med. Clín (Barc)* 1999;112:90-4.
3. Stein CM, Pincus T. Placebo-controlled studies in rheumatoid arthritis: ethical issues. *Lancet* 1999;353:400-3.

## La Directiva de buenas prácticas clínicas

El Parlamento Europeo aprobó el 17 de noviembre de 1998 la **Directiva A4-0407/98 relativa a la aproximación de las disposiciones legislativas, reglamentarias y administrativas sobre la aplicación de buenas prácticas clínicas en la realización de ensayos clínicos de medicamentos de uso humano**. A continuación se extraen los párrafos directamente relacionados con las funciones de los Comités Éticos de Investigación Clínica.

*Las directrices de referencia de las buenas prácticas clínicas serán las de la Conferencia internacional de armonización.*

*Los Estados miembros establecerán un procedimiento para que se consiga un único dictamen del comité ético para cada Estado miembro. En caso de ensayos clínicos multicéntricos realizados en más de un estado miembro, dicho procedimiento contemplará un único dictamen para cada Estado miembro. Por otra parte, los Estados miembros podrán contemplar un dictamen del comité ético para cada centro respecto a las instalaciones y la capacidad del centro en relación con el ensayo clínico propuesto.*

*Es función y responsabilidad de un comité ético proteger los derechos, la seguridad y el bienestar de todos los sujetos de ensayo. ... el comité considerará la pertinencia del ensayo y el diseño del mismo, el protocolo, la adecuación del investigador, personal de apoyo e instalaciones disponibles; la adecuación y exhaustividad de la información escrita que deba proporcionarse a los sujetos ... la prestación de compensaciones o tratamiento en caso de lesión o muerte... y los eventuales seguros o indemnizaciones que cubran la responsabilidad del investigador y del promotor.*

*El dictamen escrito del comité se dará al promotor en el plazo de 30 días a partir de la recepción de la documentación válida. Dentro de dicho plazo, el comité podrá enviar una única solicitud de información que complemente la proporcionada anteriormente. En este caso, el período quedará aumentado en otros 15 días ... En el plazo de 30 días a partir de la recepción de las citadas razones de rechazo, el promotor podrá modificar en una sola ocasión la solicitud para tener en cuenta las razones expuestas en la notificación. Si el promotor no modifica la solicitud en el sentido mencionado, se considerará que la solicitud ha sido rechazada.*

*Antes de iniciar un ensayo clínico el promotor informará a las autoridades de los Estados miembros en que vaya a tener lugar el ensayo.*

*Los acontecimientos adversos y anomalías de laboratorio calificados en el protocolo de críticos ... se comunicarán al comité ético y al promotor ... dentro de los períodos especificados en el protocolo.*

Se prevé que, tras su aprobación por el Consejo de Unión europea y con las modificaciones que se introduzcan durante su tramitación, la Directiva entrará en vigor en el curso de 1999.

**Consejo editorial:** Diego Gracia (Director), Pau Salvà (Jefe de Redacción), Carles Vallvé (Secretario), Olav Bakke, José Nicolás Boada, Xavier Carné, Joan Costa, Jesús Frías, Inés Galende, Juan A. García Vicente, Cándido Hernández, Angela Idoipe, Antonio Portolés, Carlos Rodríguez, Carlos Romeo Casabona, M<sup>a</sup> Antonia Serrano.

**Comité de redacción:** Olav Bakke, Inés Galende, Pau Salvà, M<sup>a</sup> Antonia Serrano, Carles Vallvé.

© Sociedad Española de Farmacología Clínica  
ISSN 1131-8910  
Dep. Legal B-4772-1998

Servicio de Farmacología Clínica  
CSU Vall d'Hebron  
08035 Barcelona

Tel.: 93 428 30 29  
Fax: 93 489 41 09  
Suscripción: 2.500 ptas. al año

El Boletín *ICB* es editado trimestralmente por la Sociedad Española de Farmacología Clínica gracias a una ayuda del Ministerio de Sanidad y Consumo. Las autoridades sanitarias de Castilla-La Mancha, Murcia y de la Comunidad Valenciana también contribuyen a su publicación. Además *ICB* recibe apoyo económico de las siguientes instituciones: Almirall-Prodesfarma, Amgen, Asta, Bayer, Biomedical Systems, Boehringer Ingelheim, Byk-Elmu, Esteve, Faes, Farmaindustria, Ferrer, Glaxo Wellcome, Grifols, Hoechst Marion Roussel, ICN Ibérica, Janssen-Cilag, Knoll, Lácer, Menarini, Merck Farma y Química, Merck Sharp & Dohme, Miquel, Novartis, Pharmacia-Upjohn, Phoenix International, Roche, Rhône-Poulenc Rorer, Rovi, Sanofi-Winthrop, Schering España, Schering Plough, Searle, Serono, Servier, SmithKline Beecham, Solvay, Tedec-Meiji, Uriach, Vita-Invest, Zambon y Zeneca. Los artículos y notas publicados en *ICB* no pueden ser reproducidos sin permiso escrito.