

I C B

Investigación Clínica y Bioética

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

El ensayo clínico y la historia clínica

... y también en este número:
La confidencialidad de la información

Según las Recomendaciones de la Comisión de las Comunidades Europeas sobre Buena Práctica Clínica,¹ el investigador debe registrar claramente en la historia clínica el hecho de que un determinado paciente participe en un ensayo clínico (§ 2.5, r). La importancia inmediata de esta obligación es evidente: si el paciente sufre una reacción adversa, el médico que le atiende por este motivo (que puede no ser el propio investigador clínico) podrá recurrir a la historia clínica del paciente para llegar a conocer la medicación que le ha sido prescrita.

En segundo lugar, según las mismas Recomendaciones, la documentación de los pacientes que participen en un ensayo clínico, incluyendo su historia clínica (*datos originales*), debe estar a disposición de las autoridades sanitarias para posibilitar las inspecciones que éstas consideren convenientes (§ 5.6). Esta disposición se encuentra justificada por la elevada frecuencia de irregularidades que la *Food and Drug Administration* ha constatado en las inspecciones de ensayos clínicos que esta institución practica regularmente desde 1972: hasta un 54% de los casos, la forma de obtener el consentimiento del paciente resultó inadecuada.²

Por último, las normas de Buena Práctica Clínica de la Comunidad Europea recomiendan que la documentación de los pacientes que participen en un ensayo clínico se conserve, por lo menos, durante 15 años (§ 3.17). El hecho de que puedan aparecer efectos adversos de un medicamento muchos años después de haber finalizado su administración explica esta exigencia. Un ejemplo clásico, aunque también —hay que reconocerlo— excepcional, es el carcinoma vaginal observado a partir de la pubertad en hijas de mujeres que habían sido tratadas durante el embarazo con dietilestilbestrol.³

Para documentar correctamente la participación de un paciente en un ensayo clínico es preciso que en la historia clínica conste, por lo menos, la siguiente información:

- a) título del ensayo clínico,
- b) denominación del producto (o de los productos, en caso de ensayos cruzados) que el paciente recibe en el curso del ensayo (que puede ser un producto en fase de desarrollo clínico o un medicamento comercializado),
- c) dosificación y fechas de inicio y finalización del tratamiento, y
- d) nombre del investigador clínico o del facultativo designado para proporcionar información acerca del ensayo.

En los ensayos a doble ciego también se debe registrar el número de inclusión del paciente en el ensayo, lo que permitirá, en caso necesario, abrir el correspondiente código de asignación a los grupos experimentales y conocer el preparado que el paciente ha recibido. (Este código se encuentra, habitualmente, en poder del investigador clínico y en la farmacia del hospital). Cuando el ensayo ha terminado, los códigos deben abrirse y en la historia clínica del paciente se debe hacer constar el tratamiento que éste ha recibido.

Una forma simple de registrar con exactitud todos los datos mencionados puede consistir en cumplimentar un «formulario de inclusión en ensayo clínico» en el que consten los mismos, en cuanto al paciente (una vez otorgado el consentimiento informado) es asignado a un grupo de tratamiento. En ensayos a doble ciego también pueden utilizarse para hacer constar, al finali-

zar el ensayo, el tratamiento que el paciente ha recibido realmente. En la figura se reproduce el formulario que recientemente ha sido aprobado por la Comisión de Historias Clínicas del Hospital General de la CSU Vall d'Hebron.

Además, si se dispone de un archivo computerizado de historias clínicas, la utilización de un formulario tiene la ventaja de que permite codificar de forma adecuada todos los datos mencionados, asegurando la recuperación de la documentación, tanto en caso de inspecciones sanitarias como cuando surja la sospecha de una reacción adversa.

Referencias

1. CPMP Working Party on Efficacy of Medicinal Products. EEC note of guidance: good clinical practice for trials on medicinal products in the European Community. *Pharmacology & Toxicology* 1990; 67:361-72.
2. Lisook AB. FDA audits of clinical studies: policy and procedures. *J Clin Pharmacol* 1990; 30:296-302.
3. Herbst AL, Ulfelder H, Poskanzer DC. Adeno-carcinoma of the vagina. Association of maternal stilbestrol therapy with tumor appearance in young women. *N Engl J Med* 1971; 284:878-81.

<p>Institut Català de la Salut Hospital General Universitari Vall d'Hebron</p>	<p>1º apellido: _____</p> <p>2º apellido: _____</p> <p>Nombre: _____</p> <p>Año de nacimiento: [][][][][]</p> <p>Nº Hª C: [][][][][][][][] Sexo: <input type="checkbox"/> ♂ <input type="checkbox"/> ♀ <input type="checkbox"/></p>	
Formulario de inclusión en ensayo clínico.		
Servicio: _____	<input type="checkbox"/> Ingresado <input type="checkbox"/> Consulta externa	
Investigador clínico: _____		
Título del ensayo clínico: _____		
Nº del permiso de las autoridades sanitarias: _____		
Diseño experimental:	comparativo sí <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> doble ciego sí <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> cruzado sí <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> aleatorio sí <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>	
Producto	Nombre	Dosificación
experimental:		
de comparación:		
Fecha de inicio del tratamiento:	[][][] [][][] [][][]	
Fecha de finalización del tratamiento:	[][][] [][][] [][][]	
En caso de ensayo a doble ciego:		
a) Número de inclusión del paciente en el ensayo: [][][][]		
b) Producto administrado*: <input type="checkbox"/> experimental <input type="checkbox"/> de comparación		
* Esta información se incluirá en el formulario una vez abierto el código de asignación aleatoria (al acabar el ensayo o en caso de acontecimientos adversos).		
Observaciones:		
Fecha y firma _____		

La confidencialidad de la información

El Real Decreto por el que se establecen los requisitos para la realización de ensayos clínicos, aprobado en el Consejo de Ministros del 16 de abril de 1993, entrará en vigor tres meses después de su publicación en el Boletín Oficial del Estado. Por lo tanto, el Real Decreto 944/1978 y la Orden Ministerial de 3 de agosto de 1982 continuarán en vigor hasta dicho momento.

El Real Decreto 944/1978 dispone en su artículo séptimo que el investigador debe comprometerse formalmente a salvaguardar las normas éticas internacionalmente aceptadas en las declaraciones de Helsinki y Tokio. La Orden Ministerial de 3 de agosto de 1982 exige que los sujetos del ensayo clínico, después de recibir una información adecuada sobre los fines, metodología y posibles riesgos del ensayo, otorguen voluntaria y libremente en presencia de un testigo su consentimiento al investigador (artículo 5º). El Comité de Ensayos Clínicos velará por el cumplimiento de los compromisos y exigencias éticas del ensayo (artículo 4º). En los Anexos 1 y 2 de dicha Orden Ministerial se dan los modelos de «consentimiento del sujeto por escrito» (para ensayos en voluntarios sanos) y de «consentimiento informado del paciente ante testigo». En ningún apartado de dichas disposiciones se indica el tratamiento que deberán recibir estos dos documentos; no obstante, la práctica habitual en nuestro país ha consistido en incluirlos en la «hoja individual de registro de datos», que es un importante apartado del protocolo del ensayo clínico.

La situación actual

Esta práctica constituye una evidente violación de la confidencialidad que exige la mencionada Orden Ministerial: en el apartado 23 del protocolo se deberán detallar los *dispositivos de seguridad y confidencialidad* «que aseguren el secreto profesional». El diagnóstico de una enfermedad forma parte, evidentemente, del secreto profesional.

Lo habitual es que el investigador clínico entregue las hojas de recogida de datos (que incluyen el formulario de consentimiento del paciente) al monitor de ensayo, designado por el promotor del mismo. El monitor, con la ayuda del Adjunto de Investigación Clínica, debe comprobar que son completas, exactas y claras. Una vez efectuada esta revisión, las hojas se entregan al Departamento de Biometría (o a un consultor ajeno al la-

boratorio), donde los datos serán introducidos en el ordenador y valorados estadísticamente. De acuerdo con las normas de Buena Práctica Clínica de la Comunidad Europea recogidas en la Directiva 91/507/CEE, las claves de identificación de los pacientes deberán ser conservadas durante 15 años tras la finalización del ensayo y el resto de la documentación deberá conservarse durante el máximo tiempo que permitan las posibilidades de la institución donde se realiza el estudio.

Es evidente que este proceso impide mantener la más mínima confidencialidad de los datos del paciente: en el «consentimiento informado» consta el nombre del paciente y, en las «hojas de registro de datos», su edad, su diagnóstico y, generalmente, la fecha de su ingreso en el hospital. La identificación del paciente es completa; en ocasiones incluso puede encontrarse su domicilio. Esta información llega al conocimiento de un elevado número de personas. Un ejemplo real del alcance de este problema se observó en un ensayo en septicemia: en uno de los formularios de registro de datos, junto a la identificación completa de la paciente, constaba «aborto provocado» como causa de dicho proceso patológico.

Obtener el consentimiento del paciente es una responsabilidad exclusiva del investigador clínico (artículo 2º, apartado 4 de la Orden Ministerial de 3 de agosto de 1982). La documentación que demuestre que el investigador ha obtenido correctamente dicho consentimiento debería, por lo tanto, quedar exclusivamente en poder del investigador, quien estaría obligado a mostrarla a terceros sólo en caso de inspecciones por parte de las autoridades sanitarias o a solicitud del Comité Ético de Investigación Clínica. Desde luego, al solicitar el consentimiento del paciente, éste debe ser informado de dicha posibilidad. En las hojas de registro de datos sólo debieran constar el número de inclusión del paciente en el estudio y sus iniciales.

La futura legislación

La Ley 25/1990 de 20 de diciembre, del Medicamento, reitera que para realizar un ensayo clínico deberá disponerse del consentimiento libremente expresado, preferiblemente por escrito, o, en su defecto, ante testigos independientes de la persona en la que haya de realizarse el ensayo. No hay, por lo tanto, ninguna modificación sustancial de la legislación precedente.

En el Real Decreto mencionado inicialmente se indica (artículo 11, apartado 7) que «durante la realización del ensayo clínico todas las partes implicadas en la investigación deben guardar la más estricta confidencialidad de forma que no se viole la intimidad de los sujetos participantes en el mismo» y que «deberán tomarse las medidas apropiadas para evitar el acceso de personas no autorizadas a los datos del ensayo». Asimismo señala que «el documento de consentimiento informado acredita que dicho consentimiento ha sido otorgado» (artículo 12, punto 3). Es responsabilidad del investigador «obtener el consentimiento informado de los sujetos antes de su inclusión en el ensayo» (artículo 16, punto 4.3) y «garantizar que todas las personas implicadas en el ensayo respetarán la confidencialidad de cualquier información acerca de los sujetos del ensayo» (artículo 16, punto 4.6). En el artículo 21, punto 5, se señala también que «todos los datos y documentos [del ensayo] deberán ponerse a disposición de las autoridades competentes, si éstas así lo solicitan». Por otra parte, en el protocolo (Anexo 1A) debe constar la información que será proporcionada a los sujetos y el tipo de consentimiento que será solicitado en el ensayo. Además, el punto 8 del artículo 11 exige que el paciente debe ser informado acerca de «las personas que tendrán acceso a los datos del voluntario y forma en que se mantendrá su confidencialidad». Esto se recoge en el Anexo 6, donde además de las especificaciones para la hoja de información para el posible voluntario, se incluyen diferentes modelos de consentimiento (por escrito, oral, ante testigos y del representante). El punto 8 del artículo 21 indica que «se asegurará la confidencialidad de los datos y documentos contenidos en el archivo».

En resumen...

Parece que a fin de asegurar eficazmente la confidencialidad de la información:

1. Los documentos que atestigüen que el investigador ha obtenido en forma adecuada el consentimiento del paciente deben quedar exclusivamente en poder del investigador clínico.
2. El investigador clínico pondrá dichos documentos a disposición del Comité Ético de Investigación Clínica, de los inspectores acreditados por la autoridad sanitaria competente o del monitor del ensayo clínico, inmediatamente tras la correspondiente solicitud.
3. El paciente debe ser informado previamente por el investigador de que sus datos personales serán tratados en forma confidencial, existiendo no obstante la posibilidad de que lleguen al conocimiento de un inspector de la correspondiente autoridad sanitaria, de un miembro del Comité Ético de la institución o del monitor del ensayo.
4. En el cuaderno de recogida de datos (según la terminología del reciente Real Decreto) el paciente únicamente será identificado por su número de inclusión en el ensayo y sus iniciales.
5. El promotor del ensayo debe tener constancia de que el investigador respeta las correspondientes normas éticas mediante el Compromiso del Investigador (Anexo 3 del nuevo Real Decreto), debidamente firmado por el investigador y por sus colaboradores (si procede) y mediante el procedimiento de verificación efectuado por el monitor.

Es de esperar que esta forma de actuación garantizará suficientemente la confidencialidad de los datos de los pacientes que se incluyan en proyectos de investigación clínica.

Consejo editorial: Diego Gracia (Director), Joan-Ramon Laporte (Jefe de Redacción), Carles Vallvé (Secretario), Antonio Carcas, Xavier Carné, Carlos Romeo, Joan Costa, Francisco de Abajo, José Antonio Durán, Magí Farré, Javier Galiana, Fernando García Alonso, Angela Idoipe, Antonio Portolés, Emilio Sanz, M^a Antonia Serrano, Joan-Antoni Vallès.

Comité de redacción: Xavier Carné, Fernando García Alonso, Joan-Ramon Laporte, M^a Antonia Serrano, Carles Vallvé.

© Sociedad Española de Farmacología Clínica
ISSN 1131-8910
Dep. Legal B-9353-1993

Servicio de Farmacología Clínica
CSU Vall d'Hebron
08035 Barcelona

Tel.: 934 28 3029
Fax: 934 89 4109

El Boletín *ICB* es editado por la Sociedad Española de Farmacología Clínica gracias a una ayuda del Ministerio de Sanidad y Consumo. Los artículos y notas publicados en *ICB* no pueden ser utilizados para anuncios, publicidad u otra promoción de ventas, ni pueden ser reproducidos sin permiso escrito.