

Investigación clínica en poblaciones vulnerables

Pau Ferrer Salvans

Farmacólogo Clínico. Máster en Bioética.
Colaborador del IBB-URL.
Secretario Técnico del CEIM de la Fundació
Sant Joan de Déu.
pferrer@ibb.url.edu

Resumen

La investigación con personas vulnerables supone un reto ético, balanceando la necesidad de realizar investigación en estos colectivos con la protección adecuada de los mismos. La legislación en relación al tema ha ido madurando, proporcionando un marco de referencia de respeto de los derechos, evitando tanto la desprotección como la sobreprotección.

Palabras clave

ética de la investigación, población vulnerable, investigación en menores

Abstract

Research carried out on vulnerable persons poses an ethical challenge in that we need to strike a balance between the need to do research with members of these groups and the establishment of adequate protection for them. Recent legislative developments have provided a mature framework for the rights of vulnerable people, avoiding both over-protection and insufficient protection.

Keywords

research ethics, vulnerable groups;
research with minors

Introducción: el problema del «mal menor» y el permiso del «sujeto de experiencia»

La investigación clínica es una herramienta de progreso fundamental en el mundo moderno. No solo contribuye al bienestar de la humanidad venciendo a las enfermedades, sino que además el valor comercial de los medicamentos producidos supone transacciones de millones de Euros¹ y contribuye al equilibrio económico entre los diferentes estados. El punto crítico de la investigación clínica es que una parte de ella ha de ser efectuada en seres humanos. Ya sea porque se trata de un nuevo medicamento o de una enfermedad que solo padece el hombre, llega un momento en que el banco de pruebas a utilizar con estas innovaciones es el propio hombre. El problema ético estriba en que intervenir sobre una persona, ya sea para curarla o para investigar, es en principio algo anormal y probablemente malo. En el mejor de los casos, habrá que enfrentarse al «problema del mal menor» y pedir permiso al «sujeto de experiencia» para llevar a cabo la intervención propuesta. En medicina asistencial suele parecer obvio que el remedio es mejor que la enfermedad y que el paciente es el sujeto que acepta el tratamiento. En el contexto experimental o de la investigación, no siempre está claro si puede haber una ventaja en participar. Además, puede haber obstáculos en el camino que lleva a la decisión de aceptar o no participar en un ensayo clínico, o en permitir una operación quirúrgica de riesgo, maniobras que se denominan como «intervención». En estas circunstancias, la persona que acepta que se actúe sobre ella en un contexto

Las poblaciones vulnerables están constituidas por aquellas personas que tienen alguna dificultad para tomar decisiones, lo que en el lenguaje de la bioética se resume diciendo que no tienen plena autonomía

de incertidumbre se denomina «sujeto de experiencia».

¿Qué es un sujeto vulnerable? El camino de la decisión

Al final de este artículo, en el contexto de la *Declaración de Barcelona* de 1998,² se menciona la vulnerabilidad como una de las características inherentes a la condición humana. En el contexto de este artículo se va a considerar *vulnerables*, más vulnerables que sus congéneres considerados «normales», a aquellas personas que pueden tener una dificultad a la hora de tomar una decisión importante. El caso que se considera más corrientemente es el de los niños. La capacidad de decisión de un ser humano tarda años en desarrollarse, se considera en nuestro medio que no se alcanza la «mayoría de edad» hasta los 18 años, momento en que lo establece un Real Decreto.³ Es obvio que muchas personas que superan esta edad no disponen de las condiciones psicofísicas para decidir y que la madurez intelectual no se alcanza por decreto. Las

poblaciones vulnerables están constituidas por aquellas personas que tienen alguna dificultad para tomar decisiones, lo que en el lenguaje de la bioética se resume diciendo que no tienen plena autonomía. Estas situaciones son las que se van a considerar en este artículo para ver cómo se puede ayudar a las personas en estas circunstancias, cuando se enfrentan a la participación en una investigación de tipo biomédico.

El contexto de la investigación biomédica en la Europa del siglo XXI

Aunque el camino de los investigadores sigue siendo difícil, y en España puede que un poco más que en otros países, la investigación en general cuenta con una importante aceptación social. Es frecuente el relato de que la investigación abre el camino a la innovación, esta, a su vez, lo hace a la creación de bienes de consumo, y estos lo hacen al comercio. Por este mecanismo, la riqueza llega a las sociedades y pueblos que investigan. La industria farmacéutica no es ajena a este relato y hace aproximadamente algo más de una década se empezó a ver que la innovación en los medicamentos en Europa disminuía. Para intentar remediar esta tendencia, las autoridades políticas han propuesto un conjunto de cambios legislativos que hagan atractiva la investigación en Europa, que sea más rápida, más eficiente y más segura. Esto no es una tarea sencilla, especialmente en un momento en que el poder de las industrias, el marketing y la presión de la economía pueden forzar conflictos de intereses que colisionen con la metodología científica y la ética.

Una época de cambios casi vertiginosa

La legislación vigente anterior sobre ensayos clínicos era el *RD 223/2004*,⁴ que poco tiempo después de ser pro-

mulgado ya se empezó a pensar en cambiarlo. Las nuevas legislaciones necesitan mucho tiempo para ser diseñadas, debatidas, votadas y promulgadas para entrar en vigor en los distintos países europeos. El año pasado entró en vigor una nueva legislación que ha traído muchos cambios. Puede decirse que, si le añadimos los cambios de las tecnologías de la información y de las corrientes culturales, casi se podría decir que se está en un cambio de época. En estas circunstancias, tiene pleno sentido hablar de la investigación en personas vulnerables o con personas vulnerables, puesto que los cambios para ellas pueden suponer una amenaza mayor que para el resto de la sociedad.

sonas que pueden necesitar medidas especiales de protección, como las discapacitadas, los menores de edad o las personas con la capacidad disminuida para dar su consentimiento. En este último contexto se tienen en cuenta las situaciones de urgencia médica que cursan con trastornos de la conciencia y también el caso de las mujeres embarazadas o que dan lactancia, que pueden hacer llegar, a través suyo involuntariamente, un medicamento en ensayo al cuerpo de sus hijos.

Bases de una legislación garantista

La necesidad de una legislación garantista de los derechos de las per-

El año pasado entró en vigor una nueva legislación que ha traído muchos cambios. Puede decirse que, si le añadimos los cambios de las tecnologías de la información y de las corrientes culturales, casi se podría decir que se está en un cambio de época

Las leyes protagonistas

La más destacada es el *Reglamento Europeo 536/2014 sobre ensayos clínicos*⁵, que entró en vigor en enero de 2016 y dice buscar la simplificación de los procedimientos de evaluación, sin restar garantías para los participantes en los ensayos clínicos. El *RD 1090/2015 de Ensayos Clínicos*⁶ reajusta la legislación española vigente para que el mencionado Reglamento Europeo pueda aplicarse directamente en España. El Capítulo II del RD se dedica a la «Protección de los sujetos del ensayo y consentimiento informado», y en él se trata de las normas a seguir, para proteger los derechos y la dignidad de los participantes como sujeto de experiencia. En este capítulo ya se reconoce la existencia de per-

sonas frente a la investigación biomédica no es una novedad, y viene recogida en documentos ya clásicos como la *Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial* (versión de Fortaleza 2013)⁷, o el *Convenio del Consejo de Europa para la protección de los derechos humanos y la dignidad del ser humano*, con respecto a las aplicaciones de la biología y la medicina, suscrito en el año 2000 y conocido como el *Convenio de Oviedo*.⁸ La necesidad de protección para los sujetos de experiencia es el resultado de experiencias históricas terribles, como el uso de la investigación biomédica como instrumento de tortura en los campos de concentración nazis, o la epidemia de malformaciones congénitas que afectó a muchas naciones al principio de los

años 60, a causa de la Talidomida. Hay, además, numerosos ejemplos de errores y crueldades cometidos entre la 2ª Guerra Mundial (años 40), que dio lugar al Código de Núremberg, y los años 60 con el impacto de la Talidomida, que impulsó el hito de la *Declaración de Helsinki*.⁷

A pesar del indudable progreso de la medicina, los avances en terapéutica pediátrica se mantuvieron frenados por la actitud proteccionista de la legislación sobre ensayos clínicos pediátricos en la mayor parte de los países

La investigación en pediatría y las nuevas evidencias

No todo fue negativo en la investigación de postguerra. Si entre el siglo XIX y principios del XX se descubrieron la mayor parte de las vacunas antimicrobianas y los antibióticos, en la década de los 50 se empezó a descubrir las vacunas antivíricas como la de la poliomielitis, el sarampión, la parotiditis y otras, que liberaron a los niños de muchos sufrimientos y de terribles secuelas como las de la polio. También se revisaron muchos tratamientos que se habían establecido por la práctica, pero que contrastados en un ensayo clínico demostraron ser inútiles, como el tratamiento sistemático con oxígeno de los niños prematuros.

Los niños no son adultos pequeños

A pesar del indudable progreso de la

medicina, los avances en terapéutica pediátrica se mantuvieron frenados por la actitud proteccionista de la legislación sobre ensayos clínicos pediátricos en la mayor parte de los países. La falta de investigación clínica en pediatría había hecho que una gran proporción de los medicamentos que durante décadas se habían administrado a los niños no hubiesen sido ensayados en ellos, y se hubiesen administrado según el mejor juicio del médico, muchas veces por simples tanteos en la práctica, tomando a los adultos como referencia.

Esta forma de proceder se ha denominado tratamientos fuera de indicación, en inglés «off the label»⁹ porque el uso no se reconoce en el prospecto o en la etiqueta. Aún hoy en día es una práctica frecuente en pediatría, que puede llegar a proporciones sobre el 30% de los pacientes niños ingresados. Esta situación empezó a cambiar alrededor del año 2000, cuando se publicó por primera vez la guía para los ensayos clínicos en la población pediátrica. Este documento puede descargarse del web: http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-10/ethical_considerations_en.pdf¹⁰ En su versión actual data del año 2008, pero la inicial era del año 2001. Es importante porque muestra que las agencias reguladoras de los medicamentos empezaron a asumir que los niños no son adultos en pequeño, sino que hay diferencias metabólicas importantes según el estrato de edad a que pertenecen, y es preciso discriminar las circunstancias que modulan la efectividad de los medicamentos.

La vulnerabilidad legal de los niños y los sistemas de investigación

La vulnerabilidad legal de los niños está vinculada a que no suelen ser capaces de defenderse por sí mismos

La vulnerabilidad legal de los niños está vinculada a que no suelen ser capaces de defenderse por sí mismos ni de comprender la complejidad que conlleva participar en un ensayo clínico

ni de comprender la complejidad que conlleva participar en un ensayo clínico. De hecho, todos los seres humanos son vulnerables, particularmente cuando están enfermos, y por ello la primera necesidad para poder llevar a cabo ensayos clínicos en niños es que en la sociedad se haya desarrollado un sistema sólido de investigación clínica en seres humanos en general. Si una investigación en niños se evidencia como necesaria, se ha de procurar llevar a cabo cuando ya se haya realizado en adultos y se disponga de datos favorables que la avalen. Si por el tipo de investigación (enfermedades exclusivas de la infancia) no es posible tener datos de adultos, es aconsejable empezar por los niños mayorcitos menos vulnerables, los de mayor edad posible.

Guías de ensayos clínicos en pediatría de la mano de la Comisión Europea

Hay guías para los ensayos en pediatría que son el resultado de la experiencia de varios países en la realización de ensayos clínicos, pero tienen normas aplicables a todo tipo de estudios, como también, por ejemplo, los observacionales. Afectan a todos los protagonistas que intervienen en la investigación: desde los promoto-

res, investigadores, comités de ética, personal asociado a la investigación y a los propios pacientes.

Principios éticos y justificación de la investigación

Al principio, la guía justifica los ensayos clínicos en la población pediátrica, pese a que representan una población vulnerable, por la necesidad de poder investigar medicamentos que redunden en su beneficio. Enumera los principios éticos en los que se basa, como los mencionados en la *Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial*, el *Convenio de los Derechos de los Niños de las Naciones Unidas*¹¹, la *Carta de Derechos Fundamentales de la Unión Europea*¹², la *Declaración Universal de Bioética y Derechos Humanos de la UNESCO*¹³, la *Declaración Universal de los Derechos Humanos del año 1948*¹⁴, el *Convenio de Oviedo*, que se ha mencionado antes, y la *Guía ICH-E6* (Conferencia Internacional de Armonización) de las

Normas de Buenas Prácticas Clínicas.¹⁵ Concreta que para el propósito de la investigación clínica los tres principios fundamentales son: el respeto por las personas, la beneficencia y la justicia, es decir, los principios del *Informe Belmont*.¹⁶ La beneficencia la define como la obligación ética de hacer el bien y evitar el daño, y la justicia como la distribución equitativa de las cargas y beneficios de la investigación. Cita las bases legales que en el momento de su publicación regulaban la investigación en Europa y las guías prácticas que las acompañaban. Define los conceptos de consentimiento y de asentimiento, siendo que los menores han de acompañar el consentimiento otorgado por sus padres o representantes legales con su asentimiento. Señala que tanto el consentimiento como el asentimiento han de ser libres, que no se puede incentivar económicamente la participación en un estudio clínico, y que tanto el consentimiento como el asentimiento han de ser fácilmente revocables,

sin consecuencias negativas para el paciente. Insiste que tanto el asentimiento como el consentimiento han de ser actuaciones buscadas voluntariamente por los investigadores y un proceso continuo que se debe mantener vivo a lo largo de todo el ensayo. Se ha de mantener un flujo constante de información interactiva entre el investigador y los pacientes, además de que cualquier objeción o queja del menor debe ser tenida en cuenta. Los comités de ética de la investigación tienen que velar por el cumplimiento adecuado de estas normas, tienen que incluir especialistas en pediatría en su composición y vigilar que se recojan los resguardos firmados de haber cumplido los requerimientos informativos. Todas las medidas han de ser proporcionales a las edades de los pacientes.

Medidas para incentivar la investigación y las enfermedades raras

Pese a la promulgación de una legislación favorable, no se produjo, al



menos en Europa, el aumento esperado en el desarrollo de nuevos medicamentos para los niños. Se llegó al consenso entre las autoridades reguladoras de impulsar medidas adicionales de estímulo a la investigación, especialmente de la industria farmacéutica. Esta iniciativa se mostró como particularmente necesaria en el terreno de las enfermedades raras, que se detectan con mayor frecuencia en la infancia. Se consideran como raras aquellas afecciones de las que se encuentran menos de 1 caso por cada 2.000 personas, o menos de 5 por cada 10.000, circunstancias en las que es difícil investigar y desarrollar tratamientos. La escasez de pacientes dificulta adquirir conocimiento de la enfermedad. En el caso de que sea posible desarrollar un tratamiento, resulta muy difícil recuperar la inversión económica efectuada.

Los Planes de Investigación Pediátrica o PIP

Para fomentar el desarrollo de nuevos medicamentos pediátricos, se propuso que cuando un promotor solicita desarrollar un nuevo medicamento para adultos, se debía investigar si podía ser necesario dicho medicamento para la población pediátrica, si la enfermedad tenía su homóloga en niños o si había un vacío terapéutico en su entorno. En caso de que fuese posible una respuesta positiva, se debía desarrollar un *Plan de Investigación Pediátrico o PIP*¹⁷, a no ser que se hubiese gestionado una exención o un aplazamiento justificados del mismo. Dicho plan tendría que incorporar una descripción del manejo del fármaco en los niños, y si se debería adoptar una formulación particular que la hiciese más aceptable para los niños, un jarabe o una formulación líquida en lugar de una gran tableta. También habría de procurarse que se pudiese administrar a todo el rango de edades

necesarias y en los tiempos adecuados a los niños. Para evitar confusiones, se creó una línea propia para la investigación en niños presidida por una comisión pediátrica (*Pediatrics Committee o PDCO*). La EMA (*European Medicaments Agency*) tiene dos líneas de personal diferentes, una para enjuiciar los medicamentos generales, y otra para los medicamentos pediátricos, con especialistas diferentes. Una vez se ha solicitado un PIP, si se ve que no es procedente o que en la línea que se investiga puede tardar mucho tiempo, se puede pedir un aplazamiento o una exención de una o todas las medidas acordadas. También se puede pedir la opinión o consejo de un comité de expertos de las agencias reguladoras, lo que se conoce como «scientific advice», que suele efectuar recomendaciones sobre todos o parte de los fragmentos del Plan de Investigación Pediátrico o PIP.

Los planes de investigación pediátrica suelen ser seguidos por los promotores y controlados por las agencias. Los productos de uso pediátrico obtenidos suelen tener una cierta protección oficial, o ventajas industriales, como prolongación de la duración

de la patente u otro tipo de facilidades. Por lo general, el período de protección de una patente para un medicamento suele ser de 20 años, de los cuales 10 ya se consumen en el tiempo de investigación, quedando solo 10 de protección comercial efectiva. Las enfermedades raras se corresponden con los «medicamentos huérfanos»¹⁸ a los que se les concede dos años adicionales de exclusividad de mercado para facilitar la amortización de las inversiones efectuadas en su desarrollo. Existen numerosos comités en las agencias reguladoras como la EMA o la FDA (*Food and Drug Administration* de EE.UU.), que actúan colaborativamente entre sí, y con organizaciones como la OMS para velar por la seguridad de los medicamentos de cara a las poblaciones especiales.

Investigación y gestación

Se ha estado revisando la investigación clínica en pediatría como ejemplo de investigación en poblaciones vulnerables. Otra situación de vulnerabilidad sería el de una mujer embarazada a la que la administración de un fármaco nuevo podría ocasionar



nar trastornos del desarrollo fetal. En este caso, lo que se procura es evitar la situación y no incluir a ninguna mujer en edad fértil en un ensayo clínico, sin haber efectuado pruebas de diagnóstico de la gestación altamente sensibles que hayan resultado negativas. Una vez cumplida esta condición, se debe asegurar la adopción de medidas anticonceptivas realmente eficaces. La abstinencia sexual es un método que se considera seguro, si es realmente así y coincide con el estilo de vida de la persona que va a entrar en ensayo. No se consideran seguros los métodos basados en la abstinencia periódica, calendáricos, basados en la temperatura basal, interrupciones del acto o la amenorrea lactacional. Los métodos de contracepción hormonal tienen que haber sido controlados y tener la seguridad de que no hay interacciones de inducción enzimática con ninguno de los fármacos en investigación. Existen publicaciones como la del «Clinical Trials Facilitation Group» (2014) (Descargable en <http://www.hma.eu/ctfg.html>) que hacen una descripción pormenorizada de los métodos recomendables, que son aquellos que tienen una tasa de fallos de protección menor del 1% al año. Otra guía es la *ICH M3(R2)*, siendo ICH las siglas de la *International Conference of Harmonization*, una organización que procura homogeneizar las normas para la realización de ensayos clínicos a nivel mundial. Todas estas consideraciones se basan en el supuesto de que las mujeres que participan en ensayos clínicos, y las parejas de hombres que son sujeto de ensayo, no van a quedar embarazadas hasta después de 90 días de finalizada la exposición al producto.

En el caso de que se produzca una gestación durante el ensayo, se considera una incidencia, y la paciente se retirará del ensayo lo antes posible,

para evitar la exposición al producto durante las primeras fases del desarrollo embrionario. En este momento el riesgo para el feto depende del tipo de fármaco y de la experiencia sobre teratogenia que se tenga del mismo. Se establecen tres grupos de riesgo: a) Fármacos con teratogenicidad o fetotoxicidad demostrada para las primeras fases de la gestación. b) Fármacos con posible teratogenicidad o fetotoxicidad, y c) Fármacos con teratogenicidad o fetotoxicidad improbable en las primeras fases del desarrollo. La decisión hay que tomarla caso por caso, después de haber analizado la experiencia preclínica y el perfil de reacciones adversas de cada fármaco, si está disponible. Es obvio que la gestación se debe vigilar adecuadamente, y el estado de salud del niño al nacer también. Todos los detalles de la evolución y el mismo embarazo se suelen registrar como un acontecimiento adverso.

Apoyos legales a los colectivos vulnerables

Cuanto se ha expuesto en relación a los niños puede extenderse a otros grupos de personas que tengan características que las hagan tributarias de una protección especial. En el *Reglamento Europeo 536/2014 de 16 de abril sobre los «Ensayos clínicos de medicamentos de uso humano»*, se recoge el Artículo 10 las «Consideraciones específicas sobre colectivos vulnerables», entre los que discierne cuatro grupos principales:

1. Los menores de edad y niños, en donde destaca los problemas clínicos, éticos y psicosociales propios de la pediatría.
2. En donde destaca los mismos aspectos de las personas que tienen alguna limitación en su autonomía por enfermedad o defecto.

3. Las mujeres embarazadas o en período de lactancia, en que se recabará también que los que evalúen el protocolo tengan los conocimientos especializados necesarios.
4. En los que se prevea la participación como sujetos de ensayo a grupos de población con características particulares de vulnerabilidad, en cuyo caso, además de especialistas en la condición de que se trate, se recomienda que colaboren en la evaluación personas con características similares.

Las particularidades del artículo 10 se extienden en los artículos 31 a 35, en donde se incluyen los ensayos clínicos realizados con menores, mujeres embarazadas o lactantes, discapacitados, grupos especiales y en situaciones de urgencia. De estas últimas, son ejemplo los ictus, accidentes con politraumatismos o traumatismos craneales, infartos de miocardio y diversos tipos de coma que impidan al paciente participar adecuadamente en la toma de decisiones conscientes. En estos casos, si hay un ensayo clínico en marcha que pueda representar un beneficio para el paciente, se puede autorizar la participación en el mismo con la condición de que, cuando recupere la consciencia, pueda ratificar la aceptación a participar en el ensayo con la información plena sobre el mismo.

La aplicación del *Reglamento Europeo 536/2014* se apoya en textos legales españoles, unos que ya existían previamente a su promulgación, y otro que se ha tenido que emitir de nuevo, 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. Este último lleva a cabo las modificaciones de la legislación española necesarias para que el Reglamento Europeo sea aplicable. Otro RD a tener en cuenta es el 1015/2009 que regula el uso de medicamentos en situaciones especiales y lo que era conocido como el «uso compasivo» de algunos tratamientos.

Las prescripciones legales del Artículo 10 y de los 31 a 35 del *Reglamento Europeo 536/2014*, se recogen en el Capítulo II del RD 1090/2015 de la mano de la regulación de la información al paciente y el consentimiento informado, particularmente los Artículos 5, 6, 7 y 8 que despliegan la legislación sobre menores y niños, discapacitados y poblaciones especialmente vulnerables, como las enfermedades raras.

Investigación en ancianos

Dentro de los grupos especialmente vulnerables hay que contar también con las personas mayores, considerando como tales a las que superan los 65

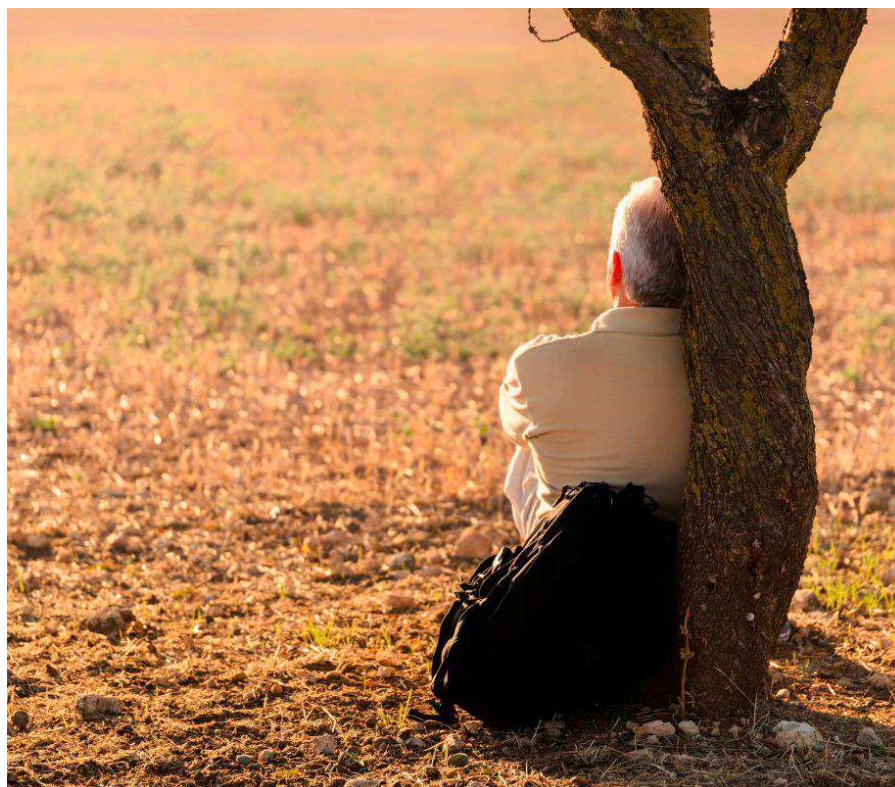
La dignidad, la integridad o la vulnerabilidad no se puede decir que se ajusten a esta definición de principio, y son valores o características propias de la condición humana, a las que el legislador puede haber aplicado los principios de beneficencia, autonomía y justicia (o bien otros) para elaborar las leyes

años de edad. En ellas, los estándares de salud han cambiado en relación a los adultos o a los niños. Su metabolismo es menos activo, ocurren déficits circulatorios, como el descenso de la circulación cerebral que puede dar lu-

gar a cambios cognitivos. También los cambios de la función renal propios de la edad, que hacen que la eliminación de muchas sustancias, entre ellas algunos medicamentos, sea más lenta, lo que conlleva cambios farmacocinéticos y, eventualmente, mayor toxicidad. También corresponde a las personas mayores el padecer simultáneamente varias patologías. No es raro encontrar ancianos que cuenten con varios diagnósticos de afecciones crónicas sometidas a tratamiento simultáneamente, lo que conlleva interferencias medicamentosas y una mayor frecuencia de reacciones o acontecimientos adversos. Las actividades de farmacovigilancia o el diseño de los ensayos deben tener en cuenta esta complejidad y las posibles interacciones.

La Declaración de Barcelona 1998

En el contexto de la investigación clínica en poblaciones vulnerables, cabe tener en cuenta la denominada «Declaración de Barcelona», que fue la conclusión de los trabajos de un proyecto europeo del programa *Biomed* en el que se investigó cuales podían ser los principios básicos de la bioética en Europa, para establecer las bases de un bioderecho como el que inspiró el *Convenio Europeo para la Protección del Ser Humano de los Avances de la Biomedicina (Convenio de Oviedo)*. Las conclusiones de este proyecto se enviaron a la Comisión Europea a finales de 1998, proponiendo la autonomía, la dignidad, la integridad y la vulnerabilidad como principios inspiradores de la bioética y del bioderecho. Se pensó que podrían sustituir a los principios de autonomía, beneficencia y justicia del *Informe Belmont* en la toma de decisiones éticas. La realidad es que no ha sido así y, si bien han tenido una gran importancia en el bioderecho y en toda la legislación europea, su influencia en la



ética o en la bioética ha sido escasa. Es posible que la explicación se encuentre en el papel que representan los principios en bioética: que de las muchas definiciones de «principio», la que se corresponde mejor a su papel es «Norma o idea fundamental que rige el pensamiento o la conducta». La dignidad, la integridad o la vulnerabilidad no se puede decir que se ajusten a esta definición de principio, y son valores o características propias de la condición humana, a las que el legislador puede haber aplicado los principios de beneficencia, autonomía y justicia (o bien otros) para elaborar las leyes. Las leyes constituyen decisiones estandarizadas que normalizan las conductas en la sociedad cuando se cumplen, y que se procura que tengan el máximo de contenido ético, pero no siempre es así.

Conclusión

La conclusión de estas reflexiones es que la investigación biomédica en las personas vulnerables solo es posible en el contexto de un sistema legal maduro y si no produce molestias superiores al mínimo, se respeta la autonomía del sujeto, haciendo que los padres o representantes legales ayuden en la decisión de participar, y solo se llevan a cabo experiencias de las que se tenga antecedentes en poblaciones menos vulnerables. La tendencia actual es empoderar a los grupos de población vulnerables para que puedan asumir sus decisiones y establecer los caminos más ventajosos para la investigación en el futuro.

Bibliografía

- Blanc L. The European Pharmaceutical Industry in a Global Economy: what drives EU exports of pharmaceuticals? Brugge: Department of European Economic Studies; 2015.
- Torralba F. Módulo I: Historia de la bioética; propuesta de principios europeos de bioética. Principios europeos de la bioética. Master de Bioética. Esplugues de Llobregat: Institut Borja de Bioètica.
- Real Decreto-ley 33/1978, de 16 de noviembre, sobre mayoría de edad. (Boletín Oficial del Estado, número 275, de 17-11-1978).
- Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos. (Boletín Oficial del Estado, número 33, de 07-02-2004).
- Reglamento UE 536/2014, de 16 de abril, sobre los ensayos clínicos de medicamentos de uso humano, y por el que se deroga la Directiva 2001/20/CE (Diario Oficial de la Unión Europea, número 158, de 27-05-2014).
- Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, 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. (Boletín Oficial del Estado, número 307, de 24-12-2015).
- World Medical Association. Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial (AMM): Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Fortaleza: Asamblea General, 2013.
- Instrumento de Ratificación del 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), hecho en Oviedo el 4 de abril de 1997. (Boletín Oficial del Estado, número 251, de 20-10-1999).
- Corny J, Lebel D, Bailey B, Bussières JF. Unlicensed and off-label drug use in children before and after pediatric governmental initiatives. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2015;20(4):316-28.
- Ethical considerations for clinical trials on medicinal products conducted with the paediatric population. Recommendations of the ad hoc group for the development of implementing guidelines for Directive 2001/20/EC relating to good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use. Londres: European Medicines Agency; 2008.
- UNICEF. Convención sobre los derechos del niño. Madrid: UNICEF Comité Español; 2006.
- European Court of Human Rights. European Convention on Human Rights. Estrasburgo: Council of Europe; 1950.
- UNESCO. Declaración universal sobre Bioética y derechos humanos. París: UNESCO; 2005.
- Organización de las Naciones Unidas (ONU). Declaración Universal sobre los Derechos Humanos. Nueva York: ONU; 1948.
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Normas de Buena Práctica Clínica (CPMP/ICH/135/95). Madrid: AEMPS; 1995.
- Informe Belmont: Principios y guías éticos para la protección de los sujetos humanos de investigación. [Traducción del The Belmont Report: Ethical Principles and Guidelines for the Protection of Human Subjects of Research. Washington: National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research; 1979.] Disponible en: http://www.conbioetica-mexico.salud.gob.mx/descargas/pdf/normatividad/normatinternacional/10._INTL_Informe_Belmont.pdf
- European Medicines Agency (EMA). Final paediatric investigation plan: Expected key elements and requirements for a new DTaP-containing combination vaccine for primary and booster vaccination in infants and toddlers. EMA/82701/2015. Londres: EMA; 2015.
- Desarrollo de medicamentos huérfanos para enfermedades raras: Guía rápida para investigadores. Madrid: CIBERER: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2016.