

Normas de boa práctica en investigación en seres humanos

Guía para o investigador

XUNTA DE GALICIA

EDITA

XUNTA DE GALICIA
Consellería de Sanidade
Dirección xeral de Aseguramento e Planificación Sanitaria
Subdirección xeral de Docencia e Investigación Sanitaria

TÍTULO

“Normas de boa práctica en investigación en seres humanos. Guía para o investigador”.

AUTORES

Miguel Amor Otero
(Complejo Hospitalario Universitario Juan Canalejo, A Coruña)

Isaac Arias Santos
(Complejo Hospitalario Universitario de Vigo)

Juana Cruz del Río
(Xerencia Atención Primaria, Santiago)

José Julio Des Diz
(Hospital Comarcal de Monforte)

Ricardo García Mayor
(Complejo Hospitalario Universitario de Vigo)

Inmaculada Gómez Besteiro
(Xerencia de Atención Primaria, A Coruña)

Arturo González Quintela (Coordinador)
(Complejo Hospitalario Universitario de Santiago)

José Luis Rodríguez-Arias Palomo
(Fundación Pública Hospital Virxe da Xunqueira)

Pedro Vaamonde Lago
(Hospital do Barco de Valedoras)

DESEÑO E MAQUETACIÓN

Variografik Comunicacion

Preámbulo

A investigación é un tipo de actividade deseñada para desenvolver ou contribuír ao coñecemento xeneralizable. Como expresa a Declaración de Helsinqui na súa introdución, “o progreso da medicina baséase na investigación, a cal, en último termo, ten que recorrer moitas veces á experimentación en seres humanos”.

As normas de boa práctica (NBP) científica son un conxunto de condicións que debe cumprir a investigación biomédica para asegurar que esta se realizou seguindo un protocolo cientificamente adecuado, respectando os dereitos dos individuos incluídos na mesma e garantindo a validez dos resultados obtidos.

A Declaración de Helsinqui, adoptada pola 18ª Asemblea Médica Mundial en 1964 e con emendas e aclaracións sucesivas ata a última realizada en Toquio no 2004 é o documento fundamental no que se basean as NBP en investigación clínica unánimemente aceptadas. De especial interese no que a directrices internacionais xerais se refire son, así mesmo, as Pautas Éticas Internacionais para a Investigación Biomédica en Seres Humanos do Consello de Organizacións Internacionais das Ciencias Médicas (CIOMS) en colaboración coa Organización Mundial da Saúde (Xenebra, 2002), e o Convenio de Asturias de Bioética para a protección dos dereitos Humanos e a dignidade do ser humano con respecto ás aplicacións da Bioloxía e a Medicina (Oviedo, 1997). No ámbito legal, e no que ao noso país se refire, é especialmente relevante o Real decreto 223/2004 do 6 de febreiro, polo que se regulan os ensaios clínicos con medicamentos, e sen dúbida serao a futura Lei de investigación biomédica que se atopa en trámite parlamentario no momento actual. O capítulo VIII do mencionado RD 223/2004 está dedicado integramente ás NBP clínicas durante o desenvolvemento de ensaios clínicos en España. No ámbito internacional, a Directiva 2005/28/CE da Comisión do 8 de abril de 2005 establece os principios e as directrices detalladas das NBP clínicas respecto dos medicamentos en investigación de uso humano. A Conferencia Internacional sobre harmonización (International Conference on Harmonization, ICH) coa participación da Unión Europea (Axencia Europea do Medicamento), Xapón e os Estados Unidos ditou unhas extensas e pormenorizadas NBP clínicas que son unánimemente aceptadas nos protocolos de ensaios clínicos con medicamentos.

Con todos eses antecedentes documentais, cales son as razóns para un novo documento de NBP en investigación en humanos, como o presente? En primeiro lugar, o presente documento trata de adaptar ou matizar, se é o caso, algunhas das directrices e normas arriba mencionadas á realidade da nosa contorna. En segundo lugar, o presente documento fai fincapé en estudos de investigación de carácter observacional (ver anexo, Tipos de estudos). Como é natural, as NBP máis aceptadas (como as arriba mencionadas) dirixíronse aos estudos de tipo experimental cuxo prototipo é o ensaio clínico con medicamentos. Isto é así, sen dúbida, porque é nestes estudos experimentais nos que os dereitos dos suxeitos corren máis risco de ser conculcados, de aí que requiran unha extensa e pormenorizada normativa. O presente documento intenta universalizar as NBP aos estudos non experimentais (ou observacionais) que, por outra parte, non son menos importantes e son os máis habituais, con gran diferenza, en investigación biomédica. Por último, estas NBP tratan de ser un documento pragmático, que inclúa aqueles aspectos que son motivo máis frecuente de dúbida e controversia, tanto por parte de investigadores como dos potenciais avaliadores de protocolos.

No que atinxe á súa estrutura e contido, o presente documento non intenta ser exhaustivo. Estas NBP en investigación non tratan de reescribir o que xa está escrito e unánimemente aceptado. O documento estruturouse en 10 capítulos, a

saber: Xustificación da investigación, Consentimento Informado, Confidencialidade, Uso de mostras biolóxicas de orixe humana, Poboacións vulnerables e xustiza distributiva, Revisión por comité independente, Aspectos económicos, Conflitos de intereses, Seguimento da investigación e Publicación. Ao final do presente preámbulo inclúese un decálogo básico coa idea que parece fundamental de cada un dos capítulos. Pola súa banda, cada un dos capítulos inclúe un parágrafo inicial de resumo seguido das 10 NBP que se consideraron máis relevantes para cada un dos temas. Agás excepcións, todas esas NBP están extraídas de documentos fundamentais e reproducense de maneira textual. Cando se trataba de documentos en lingua estranxeira, buscouse a mellor tradución posible. Os comentarios sobre estas citas que se incluíron nalgúns casos diferenciáronse claramente como notas ao pé. Para descrições máis detalladas de NBP e os seus fundamentos ético-legais o lector potencial é remitido sistematicamente aos documentos fundamentais cuxas referencias se atopan ao final do texto, e o seu acceso preséntase en forma de ligazóns de fácil acceso no mesmo enderezo electrónico no que se atopan dispoñibles estas NBP. De xeito intencionado, este documento non toca aspectos específicos da investigación con embrións, células e tecidos de orixe embrionaria humana nin outras células semellantes, aspectos específicos que se atopan fóra do alcance deste documento e que probablemente serán desenvolvidos en extenso na futura Lei de Investigación Biomédica. O documento si inclúe, como anexos, unha serie de definicións de tipos de estudos de investigación en humanos e de tipos de mostras no que atinxe á súa xénese e á súa confidencialidade, para os efectos do nomenclátor dos termos que aparecen ao longo do mesmo.

Calquera introdución a unhas NBP en investigación non pode pasar por alto por ben coñecidos os principios éticos básicos. Estes principios son catro, a saber: o respecto polas persoas, beneficencia, “non maleficencia” e xustiza. O respecto polas persoas inclúe polo menos outros dous principios fundamentais, que son o respecto pola autonomía (polo que a aquelas que sexan capaces de decidir sobre os seus obxectivos e desexos se lles debe respectar a súa capacidade de autodeterminación) e a protección das persoas con autonomía diminuída (polo que a aquelas que son dependentes ou vulnerables se lles debe garantir protección fronte ao dano ou o abuso). Beneficencia é a obriga de maximizar os posibles beneficios e minimizar os riscos. En investigación iso implica que os riscos deben ser razoables á luz dos potenciais beneficios, que o deseño do estudo é correcto, e que os investigadores deben estar capacitados para levar a cabo a investigación e para asegurar o benestar dos suxeitos que se inclúen na investigación. En relación co anterior, o principio de “non maleficencia” intenta previr o dano evitable aos suxeitos de investigación, como é tamén un dos pivotes centrais da práctica médica habitual (“primum non nocere”). Por último, o principio de xustiza é especialmente aplicable aos suxeitos vulnerables, e adoita cualificarse como xustiza distributiva: os estudos de investigación deben ser deseñados para obter coñecemento que beneficie a poboación de persoas que representan os suxeitos do estudo. A poboación que soporta o peso da investigación debería recibir un beneficio apropiado, e a poboación que se pretende beneficiar debería soportar unha boa parte das cargas e riscos do estudo. Como salientan as Pautas da CIOMS, a equidade require que ningún grupo ou clase de persoas, que participe nunha investigación, soporte unha carga superior á que corresponde a unha xusta distribución. Do mesmo xeito, non se debe privar a ningún grupo da súa xusta parte nos beneficios da investigación. Toda investigación en seres humanos, do tipo que sexa, débese realizarse de acordo con eses principios éticos básicos (que en teoría teñen igual forza moral), e que ao mesmo tempo resumen e representan as auténticas NBP en investigación. Os mesmos principios básicos son os que presiden o labor médico rutineiro e, como expresa a Declaración de Helsinqui no seu segundo parágrafo, “o deber do profesional sanitario é promover e velar pola saúde das persoas. Os coñecementos e a conciencia do profesional sanitario deben subordinarse ao cumprimento dese deber”.

Decálogo-resumo

1. A investigación xustifícase, en xeral, se hai beneficio (polo menos potencial) para a poboación da que xorden os suxeitos do estudo.
2. O consentimento informado das persoas é conveniente en todo estudo de investigación cuxo deseño o permita. É preceptivo nos ensaios clínicos e noutros estudos de intervención. Pode non cumprir nalgúns estudos observacionais (tipicamente retrospectivos), sempre coa autorización dun comité ético.
3. O investigador ten deber de confidencialidade cos datos de carácter persoal.
4. O investigador debe protexer os suxeitos vulnerables (incapaces de protexer os seus propios intereses), aínda que as poboacións vulnerables non deben ser excluídas como obxecto de investigación se é posible algún beneficio específico para elas.
5. Todo protocolo de investigación en humanos ou con mostras de orixe humana debería ser plasmado por escrito e aprobado por un comité independente de avaliación ética.
6. O uso de mostras biolóxicas de orixe humana en investigación require o consentimento informado dos suxeitos. A exención do consentimento, tipicamente en mostras almacenadas anónimas, require a autorización dun comité ético.
7. Os aspectos económicos da investigación (financiamento, retribucións aos investigadores, compensación aos suxeitos de estudo) deben ser transparentes e públicos.
8. Todos os potenciais conflitos de intereses débense declarar abertamente no deseño, diante do comité de avaliación ética, e na publicación.
9. Os comités de avaliación ética deben contribuír a monitorar o seguimento da investigación en humanos (especialmente os ensaios clínicos) coa colaboración dos investigadores e as promotores, se é o caso.
10. A publicación veraz dos resultados é un deber do investigador (e se é o caso, do promotor), independentemente de que aqueles sexan positivos ou negativos.

Capítulo 1

Xustificación da investigación

"A xustificación ética da investigación biomédica en seres humanos radica na expectativa de descubrir novas formas de beneficiar a saúde das persoas. A investigación pode xustificarse eticamente só se se realiza de tal xeito que respecte e protexa os suxeitos desa investigación, e se é xusta para eles e moralmente aceptable nas comunidades en que se realiza. Ademais, como a investigación sen validez científica non é ética, pois expón os suxeitos de investigación a riscos sen posibles beneficios, os investigadores e patrocinadores deben asegurar que os estudos propostos en seres humanos estean de acordo con principios científicos xeralmente aceptados e que se baseen nun coñecemento adecuado da literatura científica pertinente" (Pautas Éticas Internacionais para a Investigación Biomédica en Seres Humanos da CIOMS, Pauta 1).

I. A investigación debe estar subordinada ao benestar dos seres humanos.

"Na investigación médica en seres humanos, a preocupación polo benestar dos seres humanos debe ter sempre primacía sobre os intereses da ciencia e da sociedade" (Declaración de Helsinqui, parágrafo 5).

II. A investigación debe ter, como norma xeral, a posibilidade de beneficio para a poboación.

"A investigación médica só se xustifica se existen posibilidades razoables de que a poboación sobre a que a investigación se realiza, se poida beneficiar dos seus resultados" (Declaración de Helsinqui, parágrafo 19). 1

III. A investigación sen beneficio para o suxeito xustifícase en determinadas circunstancias.

"Cando a investigación non teña a posibilidade de producir resultados de beneficio directo para a saúde do suxeito participante na mesma, só poderá ser iniciada no caso de que represente un risco e unha carga mínimos para o devandito suxeito, a xuízo do comité ético que debe autorizar a investigación" (Proxecto de Lei de Investigación Biomédica, artigo 13).

IV. O balance beneficio/ risco da investigación debe ser favorable.

"Todo proxecto de investigación médica en seres humanos debe ir precedido dunha coidadosa comparación dos riscos calculados cos beneficios previsibles para o individuo ou para outros. Isto non impide a participación de voluntarios sans na investigación médica" (Declaración de Helsinqui, parágrafo 16).

V. Cómpre valorar os riscos non individuais da investigación.

"Ao deseñar os estudos, os investigadores deben ter en conta o risco de producir dano, no sentido de producir prexuízo ou de transgredir valores. O dano pode ocorrer, por exemplo, cando o persoal sanitario escaso se desvía do seu traballo rutineiro para o traballo dun estudo ou cando, sen o coñecemento dunha comunidade, se cambian as prioridades sanitarias" (Directrices Internacionais para Estudos Observacionais).

VI. A eficacia dun novo método débese comparar coa mellor alternativa dispoñible.

"Os posibles beneficios, riscos, custos e eficacia de todo procedemento novo deben ser avaliados mediante a súa comparación cos mellores métodos preventivos,

diagnósticos e terapéuticos existentes. Iso non exclúe que poida usarse un placebo, ou ningún tratamento, en estudos para os que non hai procedementos preventivos, diagnósticos ou terapéuticos probados" (Declaración de Helsinqui, parágrafo 29).
2,3

VII. A investigación non debe interferir na atención médica necesaria.

"A investigación non deberá atrasar ou privar os participantes dos procedementos médicos preventivos, diagnósticos ou terapéuticos que sexan necesarios para o seu estado de saúde" (Proxecto de Lei de Investigación Biomédica, artigo 24).

VIII. A investigación non debe ser redundante.

"Co fin de garantir unha protección óptima da saúde e os dereitos dos suxeitos, non se poderán levar a cabo investigacións obsoletas ou repetitivas" (RD 223/2004, artigo 3). 4

IX. O investigador debe estar cualificado.

"A investigación médica en seres humanos debe ser levada a termo só por persoas cientificamente cualificadas e baixo a supervisión de persoal sanitario clinicamente competente" (Declaración de Helsinqui, parágrafo 15). 5,6

X. O investigador debe coñecer os requisitos éticos e legais.

"Os investigadores deben coñecer os requisitos éticos, legais e xurídicos para a investigación en seres humanos nos seus propios países, ao igual que os requisitos internacionais vixentes. Non se debe permitir que un requisito ético, legal ou xurídico diminúa ou elimine calquera medida de protección para os seres humanos establecida nesta Declaración" (Declaración de Helsinqui, parágrafo 9).

NOTAS ACLARATORIAS

(1) Enténdese que o beneficio non debe ser necesariamente para os suxeitos que participan no estudo, senón para a poboación xeral da que xorden eses suxeitos.

(2) Os estudos experimentais en humanos son os de maior validez científica para probar a causalidade. Por outra banda e por razóns obvias son (como calquera estudo de intervención) os que presentan maiores limitacións éticas. Os estudos experimentais en humanos non deben considerarse unha rutina senón unha excepción necesaria cando as preguntas de investigación non poden ser contestadas con outros deseños. Os requisitos para iniciar este tipo de estudos deben ser máximos. A lexislación española establece que os ensaios clínicos con medicamentos só se poderán realizar cando se cumpran todos os requisitos seguintes: "(a) Dispoñer de suficientes datos científicos e, en particular, de ensaios farmacolóxicos e toxicolóxicos en animais que garantan que os riscos que implican na persoa en que se realizan son admisibles. (b) Que o estudo se basee nos coñecementos dispoñibles, que a información buscada supoña, presumiblemente, un avance no coñecemento científico sobre o ser humano ou para mellorar o seu estado de saúde, e que o seu deseño minimize os riscos para os suxeitos participantes nel. (c) Que os riscos e inconvenientes previsibles para os suxeitos do ensaio se ponderasen con respecto aos beneficios previsibles para cada suxeito do ensaio e para os futuros pacientes" (RD 223/2004, artigo 3).

(3) As condicións para o uso do placebo foron motivo frecuente de controversia. A asemblea xeral de Washington da Asociación Médica Mundial no 2002 engadiu unha

nota de aclaración ao parágrafo 29, na que afirma que “se debe ter moitísimo coidado ao utilizar ensaios con placebo e, en xeral, esta metodoloxía só se debe empregar se non se conta cunha terapia probada e existente. Así a todo, os ensaios con placebo son aceptables eticamente en certos casos, incluso se se dispón dunha terapia probada e se se cumpren as seguintes condicións: (a) Cando por razóns metodolóxicas, científicas e urxentes, o seu uso sexa necesario para determinar a eficacia e a seguridade dun método preventivo, diagnóstico ou terapéutico ou (b) cando se proba un método preventivo, diagnóstico ou terapéutico para unha enfermidade de menos importancia que non implique un risco adicional, efectos adversos graves ou dano irreversible para os/as pacientes que reciben o placebo”.

(4) Malia que esta afirmación si refire aos ensaios clínicos con medicamentos, en xeral, pode facerse extensiva a toda investigación en humanos.

(5) No que se refire ao caso concreto dos ensaios clínicos con medicamentos, a lexislación española establece que “soamente poderá actuar como investigador un médico ou persoa que exerza unha profesión recoñecida en España para levar a cabo as investigacións en razón da súa formación científica e da súa experiencia na atención sanitaria requirida” (RD 223/2004, artigo 37).

Capítulo 2

Consentimento informado

“O consentimento informado consiste nunha decisión de participar nunha investigación, tomada por un individuo competente que recibiu a información necesaria, que a comprendeu axeitadamente e, que despois de considerar a información, chegou a unha decisión sen ter sido sometido a coerción, intimidación nin a influencias ou incentivos indebidos. O consentimento informado baséase no principio que sinala que os individuos competentes teñen dereito a escoller libremente se participarán nunha investigación. Protexe a liberdade de elección do individuo e respecta a súa autonomía”.

“En toda investigación biomédica realizada en seres humanos, o investigador debe obter o consentimento informado voluntario do suxeito potencial ou, no caso dun individuo incapaz de dar o seu consentimento informado, a autorización dun representante legalmente cualificado de acordo co ordenamento xurídico aplicable¹. A omisión do consentimento informado debe considerarse inusual e excepcional e, en todos os casos, debe aprobarse por un comité de avaliación ética”
(Pautas Éticas Internacionais para a Investigación Biomédica en Seres Humanos da CIOMS, Pauta 4).

I. O consentimento completo e específico da investigación é obrigatorio.

“En toda investigación en seres humanos, cada individuo potencial debe recibir información axeitada acerca dos obxectivos, métodos, fontes de financiamento, posibles conflitos de intereses, afiliacións institucionais do investigador, beneficios calculados, riscos previsibles e incomodidades derivadas do experimento”
(Declaración de Helsinqui, parágrafo 22). 2

II. O modelo de consentimento debe estar aprobado por un comité de avaliación ética.

“Como unha garantía adicional, o consentimento informado sempre debe estar complementado pola avaliación ética independente das propostas de investigación”
(Pautas Éticas Internacionais para a Investigación Biomédica en Seres Humanos da CIOMS, Pauta 4).

III. O consentimento pode obviarse nalgúns estudos epidemiolóxicos con aprobación dun comité de avaliación ética.

“Os investigadores nunca deben iniciar unha investigación en seres humanos sen a obtención do consentimento informado de cada suxeito, a menos que recibisen a aprobación explícita dun comité de avaliación ética” (Pautas Éticas Internacionais para a Investigación Biomédica en Seres Humanos da CIOMS, Pauta 4). 3

IV. O consentimento pode diferirse nalgúns situacións de urxencia con aprobación dun comité de avaliación ética.

“Cando o ensaio clínico teña un interese específico para a poboación na que se realiza a investigación e cando o xustifiquen razóns de necesidade na administración do medicamento en investigación, un suxeito poderá someterse a un ensaio clínico, sen obter o consentimento previo, se existe un risco inmediato grave para a integridade física ou psíquica do suxeito, se se carece dunha alternativa terapéutica apropiada na práctica clínica e se non é posible obter o seu consentimento ou o do seu representante legal. Neste caso, sempre que as circunstancias o permitan, consultarase previamente ás persoas vinculadas a el por razóns familiares ou de feito” (RD 223/2004, artigo 7). 4

V. O investigador debe constatar que o suxeito recibiu a información.

“Informar ao suxeito individual non debe ser unha simple recitación ritual dos contidos dun documento escrito. Máis ben, o investigador debe transmitir a información, oralmente ou por escrito, nunha linguaxe que corresponda ao nivel de comprensión do individuo” (Pautas Éticas Internacionais para a Investigación Biomédica en Seres Humanos da CIOMS, Pauta 4). 5

VI. O consentimento debe obterse, de maneira xeral, por escrito.

“Despois de asegurarse de que o individuo comprendeu a información, o médico debe obter entón, preferiblemente por escrito, o consentimento informado e voluntario da persoa. Se o consentimento non se pode obter por escrito, o proceso para logralo debe ser documentado e testemuñado formalmente” (Declaración de Helsinqui, parágrafo 22). 7

VII. Cómpre separar a(s) folla(s) de información do formulario de consentimento.

“O consentimento documentarase mediante unha folla de información para o suxeito e o documento de consentimento. A folla de información conterá unicamente información relevante, expresada en termos claros e comprensibles para os suxeitos, e estará redactada na lingua propia do suxeito” (RD 223/2004, artigo 7). 8,9

VIII. O uso de mostras biolóxicas require un consentimento específico.

“Os formularios de consentimento débense incluír nunha sección separada para os suxeitos que participan en ensaios clínicos nos que se require o seu consentimento para a utilización das súas mostras biolóxicas na investigación” (Pautas Éticas Internacionais para a Investigación Biomédica en Seres Humanos da CIOMS, Pauta 4). 10

IX. O investigador debe informar e respectar o dereito a non participar.

“A persoa debe ser informada do dereito de participar ou non na investigación e de retirar o seu consentimento en calquera momento, sen expoñerse a represalias”. “A negativa do paciente a participar nunha investigación nunca debe perturbar a relación médico-paciente” (Declaración de Helsinqui, parágrafos 22 e 31). 11

X. A información debe ser un proceso.

“Os suxeitos do ensaio dispoñerán dun punto onde poidan obter máis información sobre o ensaio, que constará na folla de información para o suxeito” (RD 223/2004, artigo 3). 12

NOTAS ACLARATORIAS

(1) O suxeito incapacitado para dar o seu consentimento ou sen condicións para dalo pode ser un menor de idade ou un adulto. En ambos casos, como regra xeral, débese obter o consentimento informado do seu titor ou representante legal. Se carece de representante legal. Neste caso, o consentimento prestarano as persoas vinculadas a el por razóns familiares ou de feito. O suxeito (menor ou adulto) debe recibir a información pertinente ao seu nivel de entendemento, debe terse en conta a súa vontade (cómpre o seu asentimento), e cando as súas condicións o permitan, no caso de darse, deberá prestar ademais o seu consentimento expreso (ver máis adiante, Poboacións vulnerables e xustiza distributiva). Estas condicións atópanse pormenorizadas no artigo 7 do RD 223/2004 sobre ensaios clínicos con medicamentos, pero poden ser extensivas a calquera tipo de estudos.

(2) Os contidos pormenorizados que debe incluír o consentimento informado enuméranse na Pauta 5 Ética Internacional para a Investigación Biomédica en Seres Humanos da CIOMS, que se reproduce no Anexo 3. Os requisitos do consentimento informado para ensaios clínicos realizados en España atópanse no artigo 7 do RD 223/2004.

(3) O consentimento informado é, de entrada, un requisito previo en toda investigación en humanos. Cando se trata de estudos experimentais (como ensaios clínicos) e doutros estudos de intervención, o consentimento é preceptivo. Nos estudos observacionais de cohortes prospectivas e na maioría de estudos transversais, o consentimento dos suxeitos é posible e conveniente. Noutros estudos observacionais como os de cohorte retrospectiva, na maioría dos estudos de casos e controis e nas revisións retrospectivas de series de historiais clínicos ou doutro tipo de rexistros, o consentimento pode ser impracticable. Segundo a 4ª Pauta Ética Internacional para a Investigación Biomédica en Seres Humanos da CIOMS (2002), o comité de avaliación ética pode aprobar a omisión do requisito dun formulario de consentimento firmado se se dan os seguintes supostos: (a) a investigación foi deseñada para responder a unha importante pregunta e sería impracticable se o requisito do consentimento informado fose imposto, (b) a investigación só implica riscos mínimos (isto é, riscos que probablemente non son maiores ca os inherentes a exames médicos ou psicolóxicos de rutina), (c) os procedementos utilizados corresponden só a aqueles que non requiren normalmente formularios de consentimento informado fóra do contexto da investigación, (d) non se violarán os dereitos ou intereses dos/das pacientes, e (e) asegúrase a privacidade e confidencialidade ou anonimato (en España, de acordo coa Lei 15/1999 de Protección de Datos de carácter Persoal e cumprindo os requisitos da lei 41/2002 Básica Reguladora da Autonomía do Paciente e de Dereitos e Obrigas en Materia de Información e Documentación Clínica, no que atinxe ao uso de historiais clínicos –ver máis adiante, Confidencialidade-). Estas omisións tamén poden ser aprobadas nas raras circunstancias en que a existencia dun formulario de consentimento informado sexa unha ameaza inxustificable para a confidencialidade. As Directrices Internacionais para a Revisión Ética de Estudos Epidemiolóxicos (1991) engaden que o obxectivo dalgúns estudos se podería frustrar se se solicita o consentimento, por exemplo se os individuos cambian a súa conduta que se pretende estudar ou se senten innecesariamente ansiosos por ser suxeitos dun estudo (nesgo do observado). Outra xustificación para non buscar o consentimento podería ser o anuncio público de que será costume utilizar determinados datos para algúns estudos epidemiolóxicos. Estas exencións son máis cuestionables na medida en que poden atentar contra a autonomía das persoas. En calquera caso, debe prevalecer que a exención do consentimento informado polo tipo de estudo debe ser aprobada por un comité de avaliación ética independente.

(4) “Algunhas veces os protocolos de investigación son deseñados para investigar condicións que ocorren de forma repentina, incapacitando os pacientes/suxeitos para dar consentimento informado. Iso acontece, por exemplo, en casos de trauma cerebral, paro cardiopulmonar e accidente vascular encefálico. Nestes casos, a investigación non pode realizarse con pacientes que poden dar consentimento informado oportunamente e pode que non se dispoña de tempo para localizar a unha persoa que teña a facultade de autorizar. En tales circunstancias é necesario, a miúdo, proceder ás intervencións da investigación tan pronto como se dean as condicións para avaliar un tratamento en investigación ou obter o coñecemento desexado. Como esta clase de excepción de urxencia pode ser anticipada, o investigador debe garantir a avaliación e a aprobación dun comité de avaliación ética antes de iniciar o estudo. Se é posible, débese intentar identificar a poboación que, probablemente, desenvolverá a condición que será estudada. Isto pode facerse facilmente, por exemplo, se se trata dunha condición que se repite periodicamente nos individuos, como no caso de convulsións epilépticas ou de embriaguez. En tales casos, débese contactar cos suxeitos potenciais mentres sexan plenamente capaces de outorgar consentimento informado e convidalos a participar na investigación durante futuros períodos de incapacidade”. “En todos os casos nos que a investigación aprobada comezou sen o consentimento previo dos pacientes/suxeitos incapaces de dar consentimento informado debido á ocorrencia dunha condición repentina, cómpre ofrecerlles toda a información relevante tan pronto como estean en condicións de recibila, e cómpre obter o seu consentimento para continuar a súa participación tan pronto como sexa razoablemente posible”. “Antes de proceder sen consentimento informado previo, o investigador debe facer esforzos razoables para localizar a alguén que teña a facultade de autorizar en nome dun paciente incapacitado. Se tal persoa pode ser localizada e se se nega a dar a súa autorización, o paciente non pode ser recrutado como suxeito” (4ª Pauta Ética Internacional para a Investigación Biomédica en Seres Humanos da CIOMS).

(5) “O investigador non debe esquecer que a capacidade do suxeito potencial para comprender a información necesaria para dar o seu consentimento depende da madurez, da intelixencia, da educación e do sistema de crenzas do individuo. Depende, ademais, da capacidade do investigador e da súa boa vontade para comunicar co paciencia e da súa sensibilidade” (Pautas Éticas Internacionais para a Investigación Biomédica en Seres Humanos da CIOMS, Pauta 4).

(6) Ao mencionar o investigador, a Declaración de Helsinqui refírese sistematicamente ao “physician”, cuxa mellor tradución parece ser “médico”, e así aparece nas versións españolas da devandita Declaración, que se mantiveron aquí. Debe entenderse, con todo, que tamén se inclúe e é aplicable ao persoal sanitario que intervéñen na investigación, sexa como colaborador ou como responsable da mesma.

(7) O consentimento pode ser manifestado de diversas formas. O suxeito pode dar o seu consentimento mediante accións voluntarias, expresalo oralmente ou asinar un formulario de consentimento. Por regra xeral, o suxeito debe asinar un formulario de consentimento ou, en caso de incapacidade, debe facelo o seu titor legal ou outro representante debidamente autorizado.

(8) O requirimento dunha folla (ou follas) de información separada do formulario de consentimento refírese aos ensaios clínicos con medicamentos, pero parece aconsellable para todo tipo de investigación.

(9) O CEIC de Galicia adoita esixir que tanto a folla de información ao paciente como o formulario de consentimento estean redactados en galego e en español.

(10) Os aspectos específicos dos tipos de mostras biolóxicas, o seu uso, o consentimento e a confidencialidade trátanse no capítulo correspondente.

(11) "Ao obter o consentimento informado para o proxecto de investigación, o médico debe poñer especial coidado cando o individuo está vinculado a el por unha relación de dependencia ou se consente baixo presión. Nun caso así, o consentimento informado debe ser obtido por un médico ben informado que non participe na investigación e que nada teña que ver con aquela relación" (Declaración de Helsinqui, parágrafo 23).

(12) A afirmación refírese a ensaios clínicos con medicamentos, pero é aplicable a todo tipo de investigación. "A obtención do consentimento informado é un proceso que comeza co contacto inicial co suxeito potencial e que continúa durante o estudo" (Pauta 4 Ética Internacional para a Investigación Biomédica en Seres Humanos da CIOMS).

Capítulo 3

Confidencialidade

“Sempre debe respectarse o dereito dos participantes na investigación a protexer a súa integridade. Deben tomarse toda clase de precaucións para resgardar a intimidade dos individuos, a confidencialidade da información do paciente e para reducir ao mínimo as consecuencias da investigación sobre a súa integridade física e mental e a súa personalidade”

(Declaración de Helsinqui, parágrafo 21).

I. Os datos referentes á saúde deben tratarse como especialmente protexidos.

“Os datos de carácter persoal que fagan referencia á orixe racial, á saúde e á vida sexual só poderán ser solicitados, tratados e cedidos cando, por razóns de interese xeral, así o dispoña unha lei ou o afectado consinta expresamente” (Lei 15/1999, artigo 7: Datos Especialmente Protexidos). 1

II. En toda investigación débense introducir medidas para garantir a confidencialidade.

“Os investigadores deben tomar medidas para protexer a confidencialidade dos devanditos datos, por exemplo, omitindo información que puidese revelar a identidade de individuos, limitando o acceso aos datos, facéndooos anónimos, ou por outros medios” (Pautas Éticas Internacionais para a Investigación Biomédica en Seres Humanos da CIOMS, Pauta 18). 2

III. A confidencialidade é responsabilidade do investigador.

“É responsabilidade do investigador garantir que todas as persoas implicadas respectarán a confidencialidade de calquera información acerca dos suxeitos do ensaio, así como a protección dos seus datos de carácter persoal” (RD 223/2004, artigo 37). 3

IV. O suxeito de estudo debe ser informado das medidas de confidencialidade.

“Durante o proceso de obtención de consentimento informado, o investigador debe comunicarlle ao suxeito potencial as precaucións que se tomarán para protexer a súa confidencialidade” (Pautas Éticas Internacionais para a Investigación Biomédica en Seres Humanos da CIOMS, Pauta 18).

V. O consentimento informado debe facer referencia expresa á Lei de Protección de Datos de Carácter Persoal.

“O tratamento, a comunicación e a cesión dos datos de carácter persoal dos suxeitos participantes no ensaio axustarase ao disposto na lei Orgánica 15/1999, do 13 de decembro, sobre a Protección de Datos de Carácter Persoal, e constará expresamente no consentimento informado” (RD 223/2004, artigo 3). 4

VI. Non poden cederse datos a terceiros, agás consentimento expreso.

“A cesión a terceiros, alleos á actuación médico-asistencial ou a unha investigación biomédica, de datos de carácter persoal relativos á saúde requirirá o consentimento expreso e por escrito do interesado” (Proxecto de Lei de Investigación Biomédica).

5

VII. As autoridades sanitarias e os monitores de ensaios clínicos poden acceder aos datos.

“As autoridades reguladoras de fármacos teñen o dereito de inspeccionar datos de ensaios clínicos, e o persoal de auditoría clínica do “compliance” dun determinado patrocinador pode esixir o acceso a datos confidenciais. Estes e outros límites similares na capacidade de manter a confidencialidade débenlles ser anticipados e comunicados aos suxeitos potenciais” (Pautas Éticas Internacionais para a Investigación Biomédica en Seres Humanos da CIOMS, Pauta 18). 6

VIII. Para a revisión de historiais clínicos no marco da investigación débense cumprir certos requisitos.

“O acceso á historia clínica con fins xudiciais, epidemiolóxicos, de saúde pública, de investigación ou de docencia, réxese polo disposto na lei Orgánica 15/1999, de Protección de Datos de Carácter Persoal, e na Lei 14/1986, Xeral de Sanidade, e demais normas de aplicación en cada caso. O acceso á historia clínica con estes fins obriga a preservar os datos de identificación persoal do paciente, separados dos de carácter clínico-asistencial de xeito que, por regra xeral, quede asegurado o anonimato, agás que o paciente dea o seu consentimento para non separalos” (Lei 41/2002, artigo 16). 7

IX. A revisión de historiais clínicos no marco da investigación debe ser aprobada por un comité de avaliación ética.

“Na investigación limitada a rexistros médicos de pacientes, o acceso debe ser aprobado ou autorizado por un comité de avaliación ética e debe ser supervisado por unha persoa familiarizada cos requisitos da confidencialidade” (Pautas Éticas Internacionais para a Investigación Biomédica en Seres Humanos da CIOMS, Pauta 18).

X. Os datos xenéticos merecen unha especial consideración de protección.

“Garantírase o dereito á intimidade e o respecto da vontade do suxeito en materia de información, así como a confidencialidade dos datos xenéticos de carácter persoal” (Proxecto de Lei de Investigación Biomédica).

NOTAS ACLARATORIAS

(1) O marco xurídico fundamental da confidencialidade en investigación en España é a Lei Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Persoal. Nela, os datos referentes á saúde teñen a consideración de datos especialmente protexidos. As mostras e datos identificados e os codificados (“desidentificados” a base de códigos, pero vinculables con individuos a través dos devanditos códigos) teñen consideración de datos persoais e éelles enteiramente aplicable a devandita lei. Os datos anónimos (nos que nunca existiu un vínculo coa identidade do individuo) e os “anonimizados” (ou disociados, nos que o devandito vínculo existiu pero foi irreversiblemente destruído) non teñen a consideración de datos persoais (véxase Anexo 2).

(2) Os procedementos posibles para garantir a confidencialidade poden resumirse en: (a) acceso a datos identificados só co consentimento informado dos suxeitos, (b) restrición nos datos aos que se ten acceso, incluíndo só os pertinentes para o estudo en cuestión, (c) encriptado dos datos (ver Anexo 2), (d) restrición do número de persoas con acceso aos datos e bases de datos, (e) custodia dos datos en lugar seguro seguindo as normas establecidas a este efecto, (f) almacenamento dos datos só polo tempo necesario para o estudo, especialmente no que se refire á cesión a terceiros, e (g) supervisión do proceso por unha persoa familiarizada cos requisitos da confidencialidade.

(3) A cita refírese a ensaios clínicos con medicamentos, pero a responsabilidade do investigador é extensiva a todo tipo de estudos en humanos.

(4) A cita preceptiva da lei Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de carácter Persoal no consentimento informado refírese aos ensaios clínicos con medicamentos, pero debería ser extensible ao consentimento informado en todo tipo de estudo en humanos.

(5) Se dentro do proceso de investigación se van transferir datos a terceiras persoas doutros países nos cales o nivel de protección de datos de carácter persoal é inferior ao español, esta posibilidade debe constar claramente no consentimento informado. Isto debe ser aplicable tanto a ensaios clínicos como a estudos observacionais, e atópase regulado na lei Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Persoal (artigos 33 e 34).

(6) O monitor é un profesional capacitado coa necesaria competencia clínica, escollido polo promotor, que se encarga do seguimento directo da realización dun ensaio clínico. Serve de vínculo entre o promotor e o investigador principal, cando estes non concorren na mesma persoa. As responsabilidades do monitor nos ensaios clínicos están recolleitas no artigo 36 do RD 223/2004. O acceso aos datos dos monitores de ensaios clínicos ou das autoridades sanitarias debe estar moi avalado por consideracións legais nítidas e non por crenzas sobre os seus dereitos.

(7) Na práctica, esta norma supón unha limitación extraordinaria (frecuentemente ignorada) para a revisión de historiais clínicos no cadro da investigación. Como expresa a mesma lei no seu artigo 8, "todo paciente ou usuario ten dereito a ser advertido sobre a posibilidade de utilizar os procedementos de prognóstico, diagnóstico e terapéuticos que se lle apliquen nun proxecto docente ou de investigación, que en ningún caso poderá comportar risco adicional para a súa saúde". Unha advertencia xenérica deste tipo aos pacientes, que noutros países podería ser eticamente aceptable, tropeza co mencionado artigo 18 da lei que, tomada textualmente, é taxativa e só permite o acceso ás historias clínicas no cadro da investigación en dous supostos: (a) que os suxeitos desen o seu consentimento informado, ou (b) que a persoa que acceda aos datos con fins científicos non teña acceso en ningún caso a aqueles datos que identifican o titular dos mesmos, labor que debe terse realizado previamente ao acceso aos datos (ver Anexo 2).

(8) Os datos xenéticos de carácter persoal, é dicir, calquera "información sobre as características xenéticas dun suxeito identificado ou identificable obtida por análises citolóxicas, citoxenéticas, molecular ou bioquímica, ou por calquera outro medio" non teñen, no momento actual, unha consideración normativa no que atinxe á confidencialidade que os diferencie doutros datos persoais. Porén, os datos xenéticos persoais son extremadamente delicados na medida en que conteñen a identidade individual, así como pola súa capacidade de diagnose e de predición de enfermidades, que pode implicar non só ao individuo senón á súa descendencia. O

seu coñecemento pode expoñer conflitos de intereses laboral, con aseguradoras ou con empresas farmacéuticas. En calquera caso, e coa énfase suplementaria necesaria polo tipo de información, probablemente valla a norma xeral para todo tipo de estudo de que antes de efectuar unha proba xenética débese obter o consentimento do individuo, ou ben os investigadores deben garantir que as mostras biolóxicas sexan plenamente anónimas e non vinculables aos individuos aos cales pertencen, así como contar co beneplácito dun comité de avaliación ética (Pautas Éticas Internacionais para a Investigación Biomédica en Seres Humanos da CIOMS). Moi probablemente, a futura Lei española de Investigación Biomédica abordará en extenso este tema, regulará e matizará estes aspectos.

Capítulo 4

Uso de mostras biolóxicas de orixe humana

“Cando unha parte do corpo humano se extraia no curso dunha intervención, non poderá conservarse nin utilizarse cunha finalidade distinta daquela para a que fose extraída, agás de conformidade cos procedementos de información e de consentimento axeitados”
(Declaración de Oviedo, artigo 22).

I. No uso de mostras biolóxicas de orixe humana débese recoñecer o dereito e a autonomía dos doadores.

“Os pacientes teñen dereito a saber que as súas mostras ou datos poden ser usados nunha investigación” (Pautas Éticas Internacionais para a Investigación Biomédica en Seres Humanos da CIOMS, Pauta 4).

II. Para o uso de mostras biolóxicas é, en xeral, necesario un consentimento informado específico. 1,3

III. O consentimento debe identificar o responsable da investigación e as persoas que terán acceso ás mostras. 2,3

IV. O consentimento debe definir o destino da mostra biolóxica ao termo do estudo (disociación dos datos de identificación, a súa destrución, ou outros). 2,3

V. O consentimento debe expoñer a duración e forma de almacenamento das mostras. 3

VI. O consentimento debe anticipar, mentres sexa posible, o plano de uso futuro das mostras. 2,3,4

“Se se requiriu o consentimento informado ou a autorización para a recolección ou o uso orixinal destes rexistros ou mostras para propósitos de investigación, os usos secundarios están suxeitos, en xeral, ás condicións especificadas no consentimento orixinal. En consecuencia, é esencial que o proceso de consentimento orixinal anticipe, en canto sexa posible, calquera plano previsible de uso futuro de datos ou mostras” (Pautas Éticas Internacionais para a Investigación Biomédica en Seres Humanos da CIOMS, Pauta 4).

VII. O consentimento debe expoñer o manexo futuro da información xerada (descubrimentos inesperados, implicación a familiares, consello xenético). 3

VIII. As mostras das que se poidan obter datos xenéticos merecen unha consideración de cautela especial. 2,3

IX. A investigación con mostras biolóxicas de orixe humana necesita autorización por un comité de avaliación ética de investigación. 3

X. As mostras tomadas no curso da atención clínica merecen similar consideración que as tomadas co fin específico de investigación. 2,3

“Os rexistros médicos e as mostras biolóxicas tomadas no curso da atención clínica poden utilizarse para a investigación sen o consentimento dos pacientes/suxeitos só se un comité de avaliación ética determinou que a investigación ten un risco mínimo, que non se violarán os dereitos ou intereses dos pacientes, que se asegura a privacidade e confidencialidade ou anonimato e que a investigación foi deseñada para responder a unha importante pregunta e sería impracticable se o requisito do consentimento informado fose imposto” (Pautas Éticas Internacionais para a Investigación Biomédica en Seres Humanos da CIOMS, Pauta 4).

NOTAS ACLARATORIAS

(1) Véxase así mesmo o capítulo de Consentimento Informado.

(2) Véxase así mesmo o capítulo de Confidencialidade.

(3) A futura Lei española de Investigación Biomédica abordará en extenso, moi probablemente este tema, regulando e matizando estes aspectos. Entrementres, é un tema de considerable debate público se o exceso de celo nas condicións do uso de mostras biolóxicas pode empecer o proceso de investigación. No uso de mostras biolóxicas, o consentimento informado é básico para preservar a autonomía das persoas. Non se pode presumir a vontade do suxeito de ceder a súa información biolóxica. En ciencia, por outra parte, tras cada pequena peza de investigación xorden novas preguntas. Esas preguntas só poden anticiparse moi parcialmente. Un consentimento inicial moi específico impediría estudos posteriores coas mesmas mostras nesa mesma liña ou outras relacionadas, ou ben obrigaría a consentimentos sucesivos do suxeito para cada subproxecto ulterior. A disociación irreversible (anonimización) dos datos diminúe o réxime de protección dos mesmos, pero é posible que a nova Lei estableza cautelas incluso nese suposto. Un aspecto relacionado é o uso para investigación de mostras almacenadas cuxo fin inicial foi o asistencial. Algúns xuristas preguntáanse sobre a propiedade real desas mostras cedidas ou no seu día abandonadas (no sentido legal da palabra) polos suxeitos. Algúns investigadores preguntáanse se se está protexendo máis alá do que a sociedade pide, e en que medida se deben conxugar os dereitos das persoas co ben público que é o aumento do coñecemento derivado da investigación. Unha norma-resumo pode ser: pedir o consentimento para o uso de mostras biolóxicas sempre que sexa posible e anticipando os seus usos tanto como sexa posible; o uso sen consentimento de mostras biolóxicas almacenadas (preferentemente anonimizadas) para un fin distinto do anticipado debe ser autorizado por un comité ético de investigación.

(4) Polo tanto, de acordo coa mesma Pauta Ética, “no proceso orixinal de consentimento informado, un membro do equipo de investigación debe discutir e, cando sexa necesario, solicitar a autorización dos suxeitos potenciais sobre: se haberá ou podería haber algún uso secundario e, de ser así, se este uso secundario estará restrinxido en relación ao tipo de estudo que pode realizarse con eses materiais; as condicións baixo as cales os investigadores terán que contactar cos suxeitos de investigación para solicitar a autorización adicional para o uso secundario; os plans dos investigadores, se é que os hai, para destruír ou tirar os identificadores persoais dos rexistros ou mostras; e os dereitos dos suxeitos a solicitar a destrución ou o anonimato das mostras biolóxicas, rexistros ou partes de rexistros que puidesen considerarse particularmente delicados, como fotografías, cintas de vídeo ou de audio”.

Capítulo 5

Poboacións vulnerables e xustiza distributiva

“Son persoas vulnerables as absoluta ou relativamente incapaces de protexer os seus propios intereses. Especificamente, poden ter insuficiente poder, intelixencia, educación, recursos, forza ou outros atributos necesarios para protexer os seus intereses”. “Requírese unha xustificación especial para convidar a individuos vulnerables a participar como suxeitos de investigación. No caso de ser seleccionados, os medios para protexer os seus dereitos e o seu benestar deben ser aplicados estritamente”.

(Pautas Éticas Internacionais para a Investigación Biomédica en Seres Humanos da CIOMS, Pauta 13).

“Os grupos ou comunidades invitados a participar nunha investigación deben ser seleccionados de tal xeito que as cargas e beneficios do estudo se distribúan equitativamente. Debe xustificarse a exclusión de grupos ou comunidades que puidesen beneficiarse ao participar no estudo”.

(Pautas Éticas Internacionais para a Investigación Biomédica en Seres Humanos da CIOMS, Pauta 12).

I. Débese prestar especial atención á identificación de poboacións vulnerables antes de comezar a investigación.

“Algunhas poboacións sometidas á investigación son vulnerables e necesitan protección especial. Débense recoñecer as necesidades particulares dos que teñen desvantaxes económicas e médicas. Tamén se debe prestar atención especial aos que non poden outorgar ou rexeitar o consentimento por si mesmos, aos que poden outorgar o consentimento baixo presión, aos que non se beneficiarán persoalmente coa investigación e aos que teñen a investigación combinada coa atención médica” (Declaración de Helsinqui, parágrafo 8). 1

II. A investigación con poboacións vulnerables pode estar xustificada en certos supostos.

“A xustificación ética da súa inclusión xeralmente require que os investigadores garantan aos comités de avaliación ética que a investigación non podería ser igualmente ben realizada con suxeitos menos vulnerables, e que a investigación intenta obter coñecemento que conduza a un mellor diagnóstico, prevención ou tratamento de enfermidades ou doutros problemas de saúde característicos ou únicos do grupo vulnerable, ben sexa dos propios suxeitos ou doutros membros do grupo vulnerable en situación similar” (Pautas Éticas Internacionais para a Investigación Biomédica en Seres Humanos da CIOMS, Pauta 13). 1,2

III. Os nenos deben considerarse como poboación vulnerable.

“Antes de realizar unha investigación na que participarán nenos, o investigador debe garantir que a investigación non podería ser igualmente ben realizada con adultos; que o propósito da investigación é obter coñecemento relevante sobre as necesidades de saúde dos nenos; que o pai, nai ou representante legal de cada neno autorizou a súa participación; que o acordo (asentimento) de cada neno se obtivo tendo en conta as súas capacidades, e que a negativa dun neno a participar ou continuar na investigación será respectada” (Pautas Éticas Internacionais para a Investigación Biomédica en Seres Humanos da CIOMS, Pauta 14). 3

IV. Débese ter en conta a posibilidade de embarazo na muller.

“Os investigadores, patrocinadores ou comités de avaliación ética non deben excluír da investigación biomédica a mulleres en idade reprodutiva. A posibilidade de embarazarse durante o estudo non debe utilizarse, por si mesma, como razón

para excluír ou limitar a súa participación. Porén, a discusión en profundidade sobre os riscos para a muller embarazada e o feto é un requisito previo para que unha muller poida tomar unha decisión racional sobre a súa participación nun estudo clínico. Nesta discusión, se a participación na investigación puidese ser de risco para un feto ou unha muller quedase embarazada, os investigadores/patrocinadores deben garantir ao suxeito potencial unha proba de embarazo e o acceso a métodos anticonceptivos efectivos antes de iniciar a investigación. Se por razóns legais ou relixiosas tal acceso non fose posible, os investigadores non deben recrutar para estas investigacións potencialmente de risco a mulleres que puidesen quedar embarazadas" (Pautas Éticas Internacionais para a Investigación Biomédica en Seres Humanos da CIOMS, Pauta 16). 4

V. As mulleres embarazadas deben considerarse como poboación vulnerable.

"Cómpre entender que as mulleres embarazadas poden participar en investigación biomédica. Os investigadores e comités de avaliación ética deben garantir que os suxeitos potenciais embarazados serán informados axeitadamente dos riscos e beneficios para eles, os seus embarazos, o feto, os seus descendentes e a súa fecundidade.

A investigación nesta poboación debe realizarse só se é relevante para as necesidades particulares de saúde dunha muller embarazada ou do seu feto, ou para as necesidades de saúde das mulleres embarazadas en xeral e, cando corresponda, se está apoiada por probas fiables de experimentos en animais, particularmente sobre riscos de teratoxenia e mutaxenia" (Pautas Éticas Internacionais para a Investigación Biomédica en Seres Humanos da CIOMS, Pauta 17).

VI. Os pacientes con trastornos mentais deben considerarse como poboación vulnerable.

"Antes de iniciar unha investigación en individuos que por padecer trastornos mentais ou condutuais son incapaces de dar axeitadamente consentimento informado, o investigador debe garantir que tales persoas non serán suxeitos dunha investigación que poida ser igualmente ben realizada en persoas cuxa capacidade de dar consentimento informado de forma axeitada non se atope menoscabada; que

o propósito da investigación sexa obter un coñecemento relevante para as necesidades particulares de saúde de persoas con trastornos mentais ou condutuais; que se obteña o consentimento de cada suxeito de acordo coas súas capacidades, e se respecte sempre a eventual negativa do potencial suxeito a participar na investigación, a menos que, en circunstancias excepcionais, non houbese alternativa médica razoable e a lexislación local permitise invalidar a obxección" (Pautas Éticas Internacionais para a Investigación Biomédica en Seres Humanos da CIOMS, Pauta 15). 3

VII. O persoal sanitario e os estudantes poden ser poboacións vulnerables.

"A calidade do consentimento de suxeitos potenciais mozos ou membros subordinados dun grupo xerárquico debe ser coidadosamente considerada, xa que a súa aceptación, sexa xustificada ou non, pode estar indebidamente influenciada pola posibilidade de tratamento preferencial ou por medo de desaprobación ou represalia en caso de negativa. Entre estes grupos atópanse estudantes de medicina e enfermería, persoal subordinado de hospitais e laboratorios, empregados de compañías farmacéuticas e membros de forzas armadas ou policía" (Pautas Éticas Internacionais para a Investigación Biomédica en Seres Humanos da CIOMS, Pauta 13). 5

VIII. Os adultos maiores poden ser unha poboación vulnerable.

“Os adultos maiores son comunmente considerados vulnerables. A medida que a idade avanza, as persoas teñen maior probabilidade de adquirir características que as define como vulnerables. Poden, por exemplo, estar internadas ou desenvolver varios graos de demencia. Resulta apropiado consideralas vulnerables, e tratalas como tales, só cando adquiran eses atributos” (Pautas Éticas Internacionais para a Investigación Biomédica en Seres Humanos da CIOMS, Pauta 1). 3

IX. Os inmigrantes e algunhas clases sociais poden ser grupos vulnerables.

“Outros grupos ou clases tamén poden ser considerados vulnerables. Entre eles inclúense residentes de casas de repouso, persoas que reciben subsidios ou asistencia social e outras persoas pobres e desempregadas, pacientes de urxencia, algúns grupos étnicos e raciais minoritarios, persoas desamparadas, nómades, refuxiados ou desprazados, prisioneiros, pacientes con enfermidades incurables, individuos sen poder político e membros de comunidades non familiarizadas con conceptos médicos modernos. Na medida en que estes e outros tipos de persoas teñan características semellantes a aqueles dos grupos identificados como vulnerables, a necesidade de protección especial dos seus dereitos e do seu benestar debe ser revisada e aplicada, cando sexa relevante” (Pautas Éticas Internacionais para a Investigación Biomédica en Seres Humanos da CIOMS, Pauta 13). 3,6

X. A investigación debe ter sensibilidade cara as diferentes culturas, e respectar os estándares éticos dos países nos que se realice.

“Os investigadores deben respectar os estándares éticos dos países e as expectativas culturais das sociedades nas que se levan a cabo os estudos epidemiolóxicos, a menos que isto leve implícita a transgresión dunha liña mestra moral transcendental. Os investigadores arriscarían a súa reputación se levasen a cabo noutros países investigacións que serían consideradas inaceptables no seu propio país” (Directrices Internacionais para a Revisión Ética de Estudos Epidemiolóxicos, 1991). “En xeral, o proxecto de investigación debe deixar os países ou comunidades de baixos recursos mellor do que estaban ou, polo menos, non peor” (Pautas Éticas Internacionais para a Investigación Biomédica en Seres Humanos da CIOMS, Principios Éticos Xerais).

NOTAS ACLARATORIAS

(1) Os conceptos de poboación vulnerable e de xustiza distributiva están intimamente ligados. O problema fundamental que presenta a participación de persoas vulnerables como suxeitos de investigación consiste en que pode implicar unha distribución desigual de cargas e beneficios. Véxase así mesmo o Preámbulo (normas éticas básicas, xustiza distributiva).

(2) Unha consecuencia obvia inmediata é que toda investigación que inclúa suxeitos vulnerables debe ser autorizada por un comité de avaliación ética.

(3) Véxase así mesmo o capítulo de Consentimento Informado.

(4) Como salienta a mesma Pauta Ética, “a política xeneralizada de excluír de ensaios clínicos a mulleres bioloxicamente capaces de quedar embarazadas é inxusta, xa que as priva como grupo dos beneficios do novo coñecemento derivado dos ensaios. Ademais, é un agravio ao seu dereito de autodeterminación. Non obstante, aínda que se lles debe dar ás mulleres en idade reprodutiva a oportunidade de participar en investigacións, cómpre axudalas a entender que estas poderían incluír riscos para o feto se quedasen embarazadas durante a súa realización”.

(5) Como salienta a mesma Pauta Ética, “como estas persoas traballan cerca dos investigadores, téndese a requirilas maiormente para participar como suxeitos de investigación e isto pode provocar unha distribución desigual das cargas e beneficios da investigación”.

(6) Malia que a mencionada Pauta Ética non se refire directamente aos inmigrantes, resulta obvio que esta poboación adoita posuír varias das características mencionadas.

Capítulo 6

Comités de evaluación ética

“Todas as propostas para realizar investigación en seres humanos deben ser sometidas a un ou máis comités de avaliación científica e de avaliación ética para examinar o seu mérito científico e aceptabilidade ética. Os comités de avaliación deben ser independentes do equipo de investigación, e calquera beneficio directo, financeiro ou material que eles puidesen obter da investigación, non debe depender do resultado da avaliación. O investigador debe obter a aprobación ou autorización antes de realizar a investigación. O comité de avaliación ética debe realizar as revisións adicionais que sexan necesarias durante a investigación, incluíndo o seguimento do seu progreso”

(Pautas Éticas Internacionais para a Investigación Biomédica en Seres Humanos da CIOMS, Pauta 2).

I. Os comités éticos deben manter a súa independencia dos investigadores.

“O proxecto e o método de todo procedemento experimental en seres humanos deben formularse claramente nun protocolo experimental. Este debe enviarse, para consideración, comentario, consello, e cando sexa oportuno, aprobación, a un comité de avaliación ética especialmente designado, que debe ser independente do investigador, do patrocinador ou de calquera outro tipo de influencia indebida” (Declaración de Helsinqui, parágrafo 13). 1

II. A función primordial dos comités éticos debe ser a de protexer os suxeitos do estudo.

“Velar pola protección dos dereitos, da seguridade e do benestar dos suxeitos que participen nun ensaio e ofrecer garantía pública ao respecto, mediante un ditame sobre o protocolo do ensaio, a idoneidade dos investigadores e a adecuación das instalacións, así como os métodos e os documentos que vaian utilizarse para informar os suxeitos do ensaio co fin de obter o seu consentimento informado” (RD 223/2004, artigo 2). 2

III. Os comités éticos non deben actuar como órganos sancionadores.

“Polo xeral, os comités de avaliación ética non teñen ningunha autoridade para impoñer sancións aos investigadores que violen os estándares éticos na realización dunha investigación en seres humanos. Porén, se se considera necesario, poden rexeitar a aprobación ética dun proxecto de investigación” (Pautas Éticas Internacionais para a Investigación Biomédica en Seres Humanos da CIOMS, Pauta 2). 2

IV. Todo ensaio clínico debe ser aprobado a priori por un Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC).

“Só se poderá iniciar un ensaio clínico cando o Comité Ético de Investigación Clínica que corresponda e a Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios consideren que os beneficios esperados para o suxeito do ensaio e para a sociedade xustifican os riscos; así mesmo, só poderá proseguir se se supervisa permanentemente o cumprimento deste criterio” (RD 223/2004, artigo 3). 3,4

V. Os estudos de intervención e estudos con mostras biolóxicas deben ser aprobados a priori por un comité de avaliación ética.

“Os centros que realicen investigación biomédica que implique intervencións en humanos ou a utilización de mostras biolóxicas de orixe humana contarán cun Comité Ético de Investigación, que deberá ser debidamente acreditado polo órgano competente da comunidade Autónoma que corresponda para asegurar a súa

independencia e imparcialidade" (Proxecto de Lei de Investigación Biomédica). 3,4

VI. É conveniente que os estudos epidemiolóxicos sexan aprobados a priori por un comité de avaliación ética.

"O requirimento de que os estudos epidemiolóxicos sexan sometidos a unha revisión ética independente aplícase calquera que sexa a orixe da proposta de investigación (académica, governamental, do sistema sanitario ou outra)" (Directrices Internacionais para a Revisión Ética de Estudos Epidemiolóxicos, 1991). 3,4

VII. En situación de urxencia, pódense comezar algúns estudos epidemiolóxicos sen a aprobación do comité de avaliación ética.

"Xustifícase unha excepción cando os epidemiólogos investiguen un gromo dalgunha enfermidade comunicable. Neses casos deben proceder sen demora para identificar e controlar os riscos para a saúde. Non debe esperarse que agarden a aprobación formal dun comité de avaliación ética. De calquera xeito, o investigador debe, ata onde sexa posible, respectar os dereitos dos individuos como a liberdade, a privacidade e a confidencialidade" (Directrices Internacionais para a Revisión Ética de Estudos Epidemiolóxicos, 1991).

VIII. Os comités de ética deben manter un comportamento ético.

"Os membros dun comité de revisión ética deben evitar calquera conduta non ética pola súa banda. De maneira particular deben protexer a confidencialidade dos documentos remitidos ao comité e das súas discusións. Tamén deben evitar aos investigadores as repeticións innecesarias no proceso de revisión" (Directrices Internacionais para a Revisión Ética de Estudos Epidemiolóxicos, 1991).

IX. Os comités éticos locais deben facilitar os estudos multicéntricos.

"Cando se propón un estudo multicéntrico de acordo cun protocolo común, cada comité debe respectar a opinión dos outros comités, sen que iso comprometa o requisito dos estándares éticos que se espera dos investigadores. Deben intentar reconciliar as diferenzas para intentar preservar os beneficios que só un estudo multicéntrico pode achegar. Un xeito de facelo pode ser incluíndo no protocolo común os procedementos necesarios para iso. Outro, pode ser permitindo que os diferentes comités deleguen as súas funcións de revisión nun só comité común dos centros que colaboran no estudo" (Directrices Internacionais para a Revisión Ética de Estudos Epidemiolóxicos, 1991). 5

X. Os comités éticos deben ter uns procedementos normalizados de traballo.

"Os Comités Éticos de Investigación Clínica deberán elaborar e seguir para o seu funcionamento uns procedementos normalizados de traballo" (RD 223/2004, artigo 14).

NOTAS ACLARATORIAS

(1) Por definición, o comité de avaliación ética que aproba un proxecto de investigación debe ser independente dos investigadores. "O investigador principal ou os colaboradores dun ensaio clínico non poderán participar na avaliación, nin no ditame do seu propio protocolo, aínda cando sexan membros do comité" (RD

223/2004, artigo 14).

(2) De acordo coa Pauta Ética Internacional nº 2 para a Investigación Biomédica en Seres Humanos da CIOMS, as responsabilidades básicas dos comités de avaliación ética son: “determinar que todas as intervencións propostas, particularmente a administración de fármacos e vacinas ou o uso de dispositivos médicos ou de procedementos que se desenvolverán, son aceptablemente seguras para realizarse en seres humanos, ou verificar que outro corpo de expertos competentes o determine; determinar que a investigación proposta é cientificamente válida ou verificar que outro corpo de expertos competentes o determine; asegurar que todas as preocupacións éticas que xurdan dun protocolo se atopen satisfactoriamente resoltas, tanto no plano dos principios como na práctica; considerar as cualificacións dos investigadores, incluíndo a súa formación en investigación, e as condicións do lugar en que se realizará a investigación co fin de garantir o desenvolvemento seguro do ensaio; e conservar rexistros das decisións e tomar medidas para o seguimento do progreso dos proxectos de investigación”. Como reza a mesma Pauta, “as avaliacións científica e ética non poden estar separadas: a investigación en seres humanos cientificamente desaxeitada é de feito non ética, xa que pode expoñer os suxeitos a riscos ou inconvenientes sen ningún propósito; aínda cando non haxa risco de dano, a perda de tempo dos suxeitos e dos investigadores en actividades improdutivas representa a perda dun recurso valioso”. A normativa española en relación coas funcións, composición, requisitos, e normas xerais de funcionamento dos Comités Éticos de Investigación Clínica (CEIC) previstos para ensaios clínicos con medicamentos atópase no capítulo III (artigos 9 ao 14) do RD 223/2004.

(3) Unha norma de boa práctica clínica é que todo protocolo de estudo de investigación en humanos sexa aprobado a priori por un comité de avaliación ética. No momento actual, a aprobación por un comité de avaliación ética é só preceptiva nos ensaios clínicos e estudos postautorización con medicamentos. En tales casos, ademais, debe tratarse dun CEIC constituído ao amparo do RD 223/2004. Moi probablemente, a nova Lei de Investigación Biomédica esixirá que todo estudo de intervención e todo estudo con mostras biolóxicas sexa aprobado a priori por un comité de avaliación ética de investigación, que poderá coincidir ou non cos CEIC existentes. Incluso nos estudos puramente observacionais e sen uso de mostras biolóxicas procedentes de humanos, a aprobación por un comité ético independente é conveniente segundo as directrices internacionais mencionadas. A partir dun punto de vista pragmático, é conveniente solicitar a aprobación a priori de todo protocolo de investigación xa que case a totalidade das revistas biomédicas esixen este requisito para a publicación dos resultados.

Porén, un paradoxo actual é que non existen comités éticos de investigación legalmente recoñecidos distintos dos CEIC. Estes CEIC (máis ou menos centralizados: en Galicia existe un único CEIC central) están fundamentalmente deseñados para a avaliación de ensaios clínicos con medicamentos, e aínda que poderían avaliar (e avalían) todo tipo de estudos, sería impracticable que valorasen a totalidade de proxectos de investigación en humanos que se expoñen no país. É polo tanto necesario desenvolver unha normativa para comités de avaliación ética de ámbito local ou institucional. De acordo coa Pauta Ética Internacional nº 2 para a Investigación Biomédica en Seres Humanos da CIOMS, as autoridades reguladoras ou outras autoridades gobernamentais pertinentes deben promover estándares uniformes para os comités similares de cada país. Cómpre esperar que a nova Lei de Investigación Biomédica aborde este tema e sente as bases para eses estándares. Mentres, as Comisións de Investigación dos centros poderían realizar este labor, concretamente en estudos observacionais (non experimentais nin outros de intervención) que non inclúsen a avaliación de medicamentos (labor que podería quedar reservada ao CEIC).

(4) Unha consecuencia obvia inmediata de que todo proxecto teña que ser avaliado por un comité ético é, como norma adicional de boa práctica clínica, que todo protocolo de investigación, do tipo que sexa, deba plasmarse por escrito.

(5) No caso de ensaios clínicos multicéntricos con medicamentos en España existe un Comité Ético de Investigación Clínica de Referencia que coincide con aquel no que se presentou inicialmente o protocolo, e que é o encargado de emitir un ditame único á vista dos informes de todos os CEIC implicados (RD 223/2004, artigo 2). A Comunidade Autónoma Galega esixe que tanto este ditame único como o ditame do CEIC de Galicia sexan favorables para que o ensaio se poida desenvolver na Comunidade.

(6) A elaboración destes procedementos normalizados é unha norma de boa práctica fundamental para todo comité de avaliación ética. Deben incluír, como mínimo: a) a composición e requisitos que deben cumprir os seus membros; b) a periodicidade das reunións; c) o procedemento para convocar os seus membros; d) os aspectos administrativos, incluíndo a documentación que debe presentarse; e) os casos en que se poida realizar unha revisión rápida da documentación correspondente a un estudo e o procedemento que debe seguirse nestes casos; f) a avaliación inicial dos protocolos e o seu sistema de seguimento; g) os mecanismos para tomar unha decisión; h) a preparación e aprobación das actas das reunións; e i) o arquivo e conservación da documentación do comité e da relacionada cos protocolos avaliados (RD 223/2004, artigo 14).

Capítulo 7

Aspectos económicos

O financiamento da investigación é un aspecto importante da mesma, xa que sen o seu concurso é difícil desenvolver ningún proxecto. Non obstante, debe prevalecer unha total transparencia dos aspectos económicos. A investigación patrocinada pola industria é conveniente xa que promove a transferencia de tecnoloxía e pode achegar importantes recursos. As compensacións aos suxeitos de estudo non deben ser tan elevadas como para inducilos a participar de xeito pouco racional (“incentivo indebido”). O prexuízo producido como consecuencia da investigación debe ser reparado e compensado. A remuneración aos investigadores é aceptable. Os aspectos económicos dun estudo deben ter sido aprobados por un comité de avaliación ética.

I. É obrigatorio compensar e/ou tratar os suxeitos de estudo en caso de prexuízo. “Os investigadores deben garantir que os suxeitos de investigación que sufran algún prexuízo como resultado da súa participación nunha investigación teñan dereito a tratamento médico gratuíto por tal prexuízo e a apoio económico ou doutro tipo que poida compensalos equitativamente por calquera menoscabo, discapacidade ou minusvalía resultante. No caso de morte como resultado da súa participación, os seus descendentes teñen dereito a unha compensación. Non debe pedírselles aos suxeitos que renuncien ao dereito a compensación” (Pautas Éticas Internacionais para a Investigación Biomédica en Seres Humanos da CIOMS, Pauta 19).

II. Nos ensaios clínicos, a compensación por prexuízo debe estar garantida cun seguro.

“Só poderá realizarse un ensaio clínico con medicamentos en investigación se previamente se concertou un seguro ou outra garantía financeira que cubra os danos e perdas que, como consecuencia do ensaio, poida sufrir a persoa na que se realizen, agás que o ensaio se refira unicamente a medicamentos autorizados en España, que a súa utilización no ensaio se axuste ás condicións de uso autorizadas e que o Comité Ético de Investigación Clínica considere que as intervencións ás que serán sometidos os suxeitos no cadro da súa participación no ensaio supoñan un risco equivalente ou inferior ao que correspondería á súa atención na práctica clínica habitual” (RD 223/2004, artigo 8).

III. Non é aceptable recompensar os pacientes dun estudo polo feito de participar, aínda que hai certas compensacións que son permisibles.

“Pódeselles reembolsar aos suxeitos ganancias non percibidas, custos de viaxe e outros gastos nos que incorresen ao tomar parte nun estudo; poden, así mesmo, recibir servizos médicos gratuítos” (Pautas Éticas Internacionais para a Investigación Biomédica en Seres Humanos da CIOMS, Pauta 7).

IV. É aceptable unha recompensa económica razoable por participar no estudo no caso de voluntarios sans.

“Os suxeitos participantes en ensaios clínicos sen beneficio potencial directo para o suxeito en investigación recibirán do promotor a compensación pactada polas molestias sufridas. A contía da compensación económica estará en relación coas características do ensaio, pero en ningún caso será tan elevada como para inducir a un suxeito a participar por motivos distintos do interese polo avance científico” (RD 223/2004, artigo 3). 1

V. Está prohibida calquera forma ou ánimo de lucro con mostras biolóxicas.
"O corpo humano e as súas partes, como tales, non deberán ser obxecto de lucro"
(Declaración de Oviedo, artigo 21). 2

VI. Débese protexer os suxeitos incapaces da explotación económica.
"As persoas incapaces poden ser susceptibles de explotación económica por parte dos seus titores. Non se debe ofrecer a un titor ao que se lle pida autorización unha retribución distinta do reembolso por viaxes e gastos relacionados" (Pautas Éticas Internacionais para a Investigación Biomédica en Seres Humanos da CIOMS, Pauta 7). 3

VII. O promotor debe subministrar gratuitamente os medicamentos en investigación.
É responsabilidade do promotor "subministrar de forma gratuíta os medicamentos en investigación" (RD 223/2004, artigo 35).

VIII. O suxeito de estudo debe estar informado dos aspectos económicos.
O consentimento informado debe conter "cales son os patrocinadores da investigación, a afiliación institucional dos investigadores e a natureza e fontes de financiamento para a investigación" e "un informe de calquera incentivo económico ou doutros estímulos aos potenciais suxeitos para participar" (Pautas Éticas Internacionais para a Investigación Biomédica en Seres Humanos da CIOMS, Apéndice 1).

IX. Os aspectos económicos en ensaios clínicos deben ser públicos e reflectirse nun contrato.
"Todos os aspectos económicos relacionados co ensaio clínico quedarán reflectidos nun contrato entre o promotor e cada un dos centros onde se vaia realizar o ensaio. Esta documentación porase a disposición do Comité Ético de Investigación Clínica correspondente" (RD 223/2004, artigo 30).

X. "Os comités de avaliación ética poden recibir diñeiro por avaliar protocolos, pero baixo ningunha circunstancia poden ofrecerse ou aceptarse pagamentos para a aprobación ou a autorización dun protocolo por un comité" (Pautas Éticas Internacionais para a Investigación Biomédica en Seres Humanos da CIOMS, Pauta 2). 4

NOTAS ACLARATORIAS

(1) Na práctica, só se permite a remuneración aos voluntarios sans en ensaios clínicos de fase 1. Non se permite máis compensación que a mencionada a doentes en ensaios en fases máis avanzadas. Os pagamentos non deben ser tan elevados como para persuadilos de correr riscos innecesarios ou de ofrecerse como voluntarios de xeito pouco racional. Os pagamentos ou retribucións que poñan en perigo a capacidade da persoa para exercer unha elección libre invalidan o consentimento (Pautas Éticas Internacionais para a Investigación Biomédica en Seres Humanos da CIOMS, Pauta 2).

(2) A doazón e a utilización de mostras biolóxicas humanas debe ser gratuíta. As compensacións non poden comportar un carácter lucrativo ou comercial.

(3) De xeito similar, "a sobreutilización de certos grupos, tales como os pobres ou os que están dispoñibles administrativamente, é inxusta por varias razóns. É inxusto recrutar selectivamente persoas para participar como suxeitos de investigación simplemente porque pode ser máis fácil inducilas a aceptar a cambio de pagamentos modestos" (Pautas Éticas Internacionais para a Investigación Biomédica en Seres Humanos da CIOMS, Pauta 2).

(4) Todas as partidas do orzamento do estudo deben constar na memoria do proxecto que será sometido ao comité ético de investigación. Este comité, polo xeral, é o mellor árbitro para determinar aquilo que constitúe retribucións materiais razoables (Pautas Éticas Internacionais para a Investigación Biomédica en Seres Humanos da CIOMS, Pauta 2).

Capítulo 8

Conflicto de intereses

Conflicto de intereses considérase, en xeral, aquela situación na que un xuízo ou unha acción que deberían estar determinadas por un valor primario, definido por razóns profesionais ou éticas, se ve (ou podería verse) influído por un segundo interese. Este segundo interese pode ser financeiro ou doutra índole. Os conflitos de intereses son frecuentes en toda actividade humana, incluída a investigación. Os conflitos poden aparecer no deseño, na valoración polos comités éticos, na execución do proxecto, nas análises dos datos ou na publicación dos resultados. Toda investigación patrocinada pola industria ten, de partida, un conflito de intereses. A ausencia de valoración axeitada dos conflitos pode cuestionar seriamente a validez da información científica. Os comités éticos deberían ser claves no manexo destes conflitos. A norma xeral de boa práctica nos conflitos de intereses é identificalos, recoñecelos, evitalos na medida do posible, e declaralos sempre.

I. “Os factores económicos non deben influír nas consideracións éticas”.
(Pautas Éticas Internacionais para a Investigación Biomédica en Seres Humanos da CIOMS, Preámbulo).

II. Débese prestar especial atención aos potenciais conflitos de intereses relacionados co patrocinio do proxecto.
“O conflito pode aparecer cando un patrocinador comercial ou doutra natureza pode desexar utilizar os resultados do estudo para promover un produto ou un servizo, ou cando sexa politicamente correcto publicar os achados”
(Directrices Internacionais para Revisión Ética de Estudos Epidemiolóxicos, 1991). 1

III. Os suxeitos do estudo deben estar advertidos dos potenciais conflitos de intereses.
O consentimento informado debe proporcionar información sobre “cales son os patrocinadores da investigación, a afiliación institucional dos investigadores e a natureza e fontes de financiamento para a investigación” (Pautas Éticas Internacionais para a Investigación Biomédica en Seres Humanos da CIOMS, Pauta 5).

IV. “Os comités éticos deben garantir que se cumpran as condicións relativas aos conflitos de intereses”
(Pautas Éticas Internacionais para a Investigación Biomédica en Seres Humanos da CIOMS, Pauta 2).

V. “Os investigadores deben declarar diante do comité de revisión ética calquera conflito de intereses potencial”. 2
(Directrices Internacionais para a Revisión Ética de Estudos Epidemiolóxicos, 1991).

VI. Outros posibles conflitos de intereses tamén deben comunicarse ao comité ético cando se solicite a aprobación do estudo.
“O investigador tamén debe presentarlle ao comité, para que a revise, a información sobre o financiamento, os patrocinadores, as afiliacións institucionais, outros posibles conflitos de intereses e incentivos para as persoas do estudo”
(Declaración de Helsinqui, parágrafo 13). 3

VII. O comité ético debe ser independente dos investigadores.

“Para manter a independencia do comité de avaliación respecto dos investigadores e patrocinadores, e para evitar conflitos de intereses, calquera membro cun interese especial ou particular nunha proposta, directo ou indirecto, non debe tomar parte na súa avaliación se este interese pode distorsionar o seu xuízo obxectivo” (Pautas Éticas Internacionais para a Investigación Biomédica en Seres Humanos da CIOMS, Pauta 2)

VIII. Os propios membros dos comités éticos deben evitar e declarar os posibles conflitos de intereses.

“Os membros dos comités de avaliación ética deben estar sometidos ao mesmo estándar que os membros do equipo de traballo de investigación científica ou médica, no que atinxe á declaración de intereses financeiros ou doutro tipo que puidesen dar lugar a conflitos de intereses” (Pautas Éticas Internacionais para a Investigación Biomédica en Seres Humanos da CIOMS, Pauta 2). 4

IX. A publicación honesta dos resultados é un deber, e é preceptiva nos ensaios clínicos con medicamentos, tanto se os resultados son positivos coma se son negativos.

“O promotor está obrigado a publicar os resultados, tanto positivos como negativos, dos ensaios clínicos autorizados en revistas científicas e con mención do Comité Ético de Investigación Clínica que aprobou o estudo” (RD 223/2004, artigo 38). 5

X. A publicación dos datos debe reflectir todas as fontes de financiamento do estudo e os conflitos de intereses potenciais.

“Cando se fagan públicos os estudos e traballos de investigación sobre medicamentos, dirixidos á comunidade científica, faranse constar os fondos obtidos polo autor por ou para a súa realización, e a fonte de financiamento” (RD 223/2004, artigo 38).

NOTAS ACLARATORIAS

(1) “Os estudos biomédicos, cada vez con maior frecuencia, reciben financiamento de empresas comerciais. Estes patrocinadores teñen boas razóns para apoiar métodos de investigación que son ética e cientificamente aceptables, pero houbo casos nos que as condicións de financiamento puideron ter introducido nesgos” (Pautas Éticas Internacionais para a Investigación Biomédica en Seres Humanos da CIOMS, Pauta 2).

(2) Adoita engadirse que se deben declarar todos os conflitos reais, aparentes ou potenciais.

(3) As Pautas Éticas Internacionais para a Investigación Biomédica en Seres Humanos da CIOMS, (Apéndice 1) especifican que o protocolo que se presente ao comité de avaliación ética debe incluír “os acordos sobre como afrontar os conflitos financeiros ou outros conflitos de intereses que puidesen afectar o xuízo crítico dos investigadores ou do resto do persoal da investigación: informando ao comité

institucional de conflitos de intereses sobre tales conflitos; a comunicación por ese comité dos detalles pertinentes da información ao comité de avaliación ética; e a transmisión por ese comité aos suxeitos de investigación daquela información que decida entregarlles” .

(4) “Unha maneira práctica de evitar estes conflitos consiste en que o comité solicite unha declaración de posible conflito de intereses a cada un dos seus membros. Un membro que os declare debese retirarse, xa sexa por propia decisión ou por petición doutros, se esta é, claramente, a acción apropiada” (Pautas Éticas Internacionais para a Investigación Biomédica en Seres Humanos da CIOMS, Pauta 2).

(5) A publicación exclusiva ou preferente dos resultados positivos induce a un nesgo de publicación que é especialmente perigoso cando se trata de ensaios clínicos con medicamentos. O nesgo de non publicar estudos negativos pode partir do investigador (que renuncia a intentalo pola dificultade que cómpre esperar), do promotor (cun conflito de intereses potencial) ou dos editores das revistas. Hoxe en día existen revistas (moitas en acceso libre, especialmente as do grupo BioMed Central Journals) que abertamente aceptan estudos negativos co requisito de que sexan cientificamente correctos, e existen bases de datos de acceso libre en internet nas que se publican sistematicamente os resultados de todos os ensaios clínicos en curso.

Capítulo 9

Seguimento da investigación

A investigación require un seguimento e unha avaliación final dos resultados. Isto é especialmente importante no caso de ensaios clínicos. Os investigadores, os monitores e os promotores (en caso de ser distintos do investigador principal) teñen o deber de achegar información do seguimento, e os comités de avaliación ética deben xogar un papel central no mesmo. Un aspecto clave debe ser a detección precoz de efectos adversos ou de beneficios manifestos que poderían obrigar a suspender a investigación. A documentación da investigación debe conservarse durante un tempo prudencial, garantindo a confidencialidade.

I. "O comité (de avaliación ética) ten o dereito de controlar os ensaios en curso" (Declaración de Helsinqui, parágrafo 3).

"O comité de avaliación ética debe realizar as revisións adicionais que sexan necesarias durante a investigación, incluíndo o seguimento do progreso" Pautas Éticas Internacionais para a Investigación Biomédica en Seres Humanos da CIOMS, Pauta 2). 1

II. "O investigador ten a obriga de proporcionar información do control ao comité, en especial de todo incidente adverso grave" (Declaración de Helsinqui, parágrafo 13). 2

III. Os comités de avaliación ética deben valorar as modificacións relevantes dos estudos autorizados. 3

"Calquera modificación nas condicións autorizadas para un ensaio clínico que se considere relevante non poderá levarse a cabo sen o previo ditame favorable do Comité Ético de Investigación Clínica correspondente e a autorización da Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios" (RD 223/2004, artigo 25). x

VI. Xunto cos investigadores, os monitores do estudo deben controlar e informar ao promotor da marcha e da adecuación do ensaio clínico.

O monitor é "un profesional capacitado coa necesaria competencia clínica, escollido polo promotor, que se encarga do seguimento directo da realización do ensaio. Serve de vínculo entre o promotor e o investigador principal, cando estes non concorran na mesma persoa" (RD 223/2004, artigo 2).

V. A práctica de análises intermedias no curso dalgúns ensaios clínicos é axeitada para garantir o seguimento do balance risco/beneficio.

"Os comités independentes de monitoración de datos (CIMDs) establecidos polo promotor serven para avaliar en intervalos o progreso dun estudo clínico, os datos de seguridade e de eficacia e recomendar ao patrocinador se se debe continuar, modificar ou deter un estudo" (Normas de Boa Práctica Clínica da IAH, punto 1.16).

IV. "Os médicos⁴ deben suspender o experimento en marcha se observan que os riscos que implican son máis importantes ca os beneficios esperados ou se existen probas concluíntes de resultados positivos ou beneficiosos" (Declaración de Helsinqui, parágrafo 17). 5

VII. Toda investigación debe ser avaliada ao seu remate.

“No prazo dun ano a partir do final do ensaio, o promotor remitirá á Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios e aos Comités Éticos de Investigación Clínica Implicados un resumo do informe final sobre os resultados do ensaio” (RD 223/2004, artigo 27). 6

VIII. “Os resultados da investigación comunicaranse aos pacientes sempre que o soliciten” (Proxecto de Lei de Investigación Biomédica).

IX. “Ao cabo da investigación, todos os pacientes que participan no estudo deben ter a certeza de que contarán cos mellores métodos preventivos, diagnósticos e terapéuticos probados e existentes, identificados polo estudo” (Declaración de Helsinqui, parágrafo 30).

X. A documentación da investigación debe conservarse durante un tempo prudencial tras o remate do estudo. 7

“Os documentos que constitúen o arquivo mestre dun ensaio clínico deberán conservarse durante o tempo e conforme ás especificacións establecidas nas instrucións para a realización de ensaios clínicos en España ou, se é o caso, nas directrices da Comisión Europea que publicará o Ministerio de Sanidade e Consumo” (RD 223/2004, artigo 39). 7

NOTAS ACLARATORIAS

(1) Os Comités Éticos de Investigación Clínica (CEIC) cuxas funcións nos ensaios clínicos se tratan no artigo 10 do RD 223/2004, inclúen o seguimento do ensaio a partir do seu comezo ata a recepción do informe final. Aínda que hoxe en día isto só é preceptivo para os ensaios clínicos, a norma de boa práctica debería ser aplicable a toda investigación que sexa aprobada por un comité de avaliación ética.

Esta obriga non debería recaer só no CEIC. Deben existir estruturas de apoio á xestión, secretarías técnicas de xestión dos ensaios clínicos que realicen o seguimento e monitoración, e os CEICs poderían ditaminar sobre traballos de monitoración e seguimento elaborado por terceiros.

(2) A notificación e o proceso que cómpre seguir nos acontecementos adversos é especialmente importante nos ensaios clínicos. Todo o relativo á vixilancia da seguridade dos medicamentos en investigación atópase detallado no capítulo XI (artigos 42 a 47) do RD 223/2004, e nas Normas de Boa Práctica Clínica da ICH (apartado 5.17).

(3) Aínda que hoxe en día só é preceptivo para os ensaios clínicos, a norma de boa práctica debería ser aplicable a toda investigación que sexa aprobada por un comité de avaliación ética. Os suxeitos de estudo teñen dereito a coñecer estas modificacións.

(4) Ao mencionar o investigador, a Declaración de Helsinqui refírese sistematicamente ao “physician”, cuxa mellor tradución parece ser “médico”, e así aparece nas versións españolas da devandita Declaración, que se mantiveron aquí. Debe entenderse, así a todo, que tamén se inclúe e é aplicable ao persoal sanitario

que intervén na investigación, sexa como colaborador ou como responsable da mesma.

(5) "As autoridades sanitarias das comunidades autónomas, por propia iniciativa ou por proposta do Comité Ético de Investigación Clínica correspondente, poderán resolver a suspensión cautelar do ensaio clínico". "A autorización do ensaio clínico suspenderase ou revocarase, de oficio ou por petición xustificada do promotor, mediante resolución da Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios nos seguintes supostos: a) Se se viola a lei, b) Se se alteran as condicións da súa autorización, c) Se non se cumpren os principios éticos recollidos no artigo 60 da Lei 25/1990, do 20 de decembro, do Medicamento, d) Para protexer os suxeitos do ensaio, ou e) En defensa da saúde pública" (RD 223/2004, artigo 26).

(6) A norma aplícase tamén para aqueles ensaios que se terminasen prematuramente. O investigador debe "corresponsabilizarse co promotor da elaboración do informe final do ensaio, dando o seu acordo coa súa sinatura" (RD 223/2004, artigo 37).

A norma de boa práctica clínica da avaliación final da investigación debería ser extensiva a todo tipo de estudo que fose aprobado por un comité de avaliación ética, e así o contemplará, probablemente, a futura Lei de Investigación Biomédica. As axencias nacionais e autonómicas de financiamento xa contemplan de maneira rutineira a realización dunha memoria final ao finalizar os proxectos.

(7) A norma de boa práctica para estudos experimentais debería ser válida tamén para estudos observacionais. Este período de tempo non está claramente estipulado. Para os ensaios clínicos, o RD 223/2004 non especifica un período determinado. A Directiva europea 2005/28/CE establece no seu artigo 17 que "o promotor e o investigador conservarán os documentos esenciais de cada ensaio clínico durante polo menos 5 anos tras o remate do ensaio". As Normas de Boa Práctica Clínica da ICH establecen no seu punto 5.5.11 que os documentos deben gardarse ata polo menos 2 anos despois da última aprobación dunha solicitude de comercialización nalgún dos países, ou ata que transcorran polo menos 2 anos a partir da suspensión formal do desenvolvemento clínico do produto en investigación. Na práctica, algunhas axencias estranxeiras requiren o arquivo da documentación durante 15 anos, e así adoita facerse. O código do IMIM suxire unha conservación de 10 anos. Hai que ter en conta, así a todo, que a conservación de tal información pode contravir algunha norma de confidencialidade (ver o capítulo correspondente).

Capítulo 10

Publicación

A publicación de datos é unha parte integral da investigación biomédica. Mediante a divulgación dos mesmos iníciase un proceso polo cal a comunidade científica valora os resultados obtidos, confirmándoos, corrixíndoos ou derivando outros diferentes aos primeiros. A necesidade de publicar a efectos curriculares (“publica ou perece”) pode perverter o proceso. Os autores deben ser honestos, mantendo a exactitude dos seus resultados, evitando a omisión dos resultados negativos e ponderando xustamente a importancia dos resultados positivos. Do mesmo xeito, deben revelar todas as fontes de financiamento, as afiliacións institucionais e calquera posible conflito de intereses. Debe preservarse a confidencialidade dos datos persoais dos suxeitos. Só deben ser publicados os resultados daquelas investigacións que se axusten á ética.

I. Non debe considerarse ética a publicación dun estudo que non foi ético no seu deseño ou no seu desenvolvemento.

“A boa investigación debe estar ben xustificada, ben planeada, axeitadamente deseñada e eticamente aprobada. Realizala e un padrón inferior pode constituír mala conduta” (Directrices de cópea para a Boa Práctica en Publicación, punto 1).

II. A honestidade intelectual debe manterse en todo o proceso de publicación dun estudo.

“Débese promover activamente a honestidade intelectual en todos os aspectos médicos e científicos dun estudo, e débese usar nos informes éticos e na prevención da mala conduta en investigación” (Directrices de cópea para a Boa Práctica en Publicación, Introducción).

III. Non é adecuado, en xeral, divulgar os resultados da investigación en medios de comunicación masivos antes de publicalos en revistas ou noutros medios científicos.

“Os resultados ou conclusións dos ensaios clínicos comunicaranse preferentemente en publicacións científicas antes de ser divulgados ao público non sanitario. Non se darán a coñecer de xeito prematuro ou sensacionalista tratamentos de eficacia aínda non determinada, nin esaxerarse esta” (RD 223/2004, artigo 38). 1

IV. A revisión por pares previa á publicación debe considerarse un padrón ético e científico.

“Unha avaliación crítica, independente, e non nesgada é unha parte intrínseca do proceso científico. A revisión por pares que non son membros do staff editorial constitúe a avaliación crítica dos manuscritos que son remitidos ás revistas. A revisión por pares debe considerarse como unha extensión importante do proceso científico” (Requisitos Uniformes da ICMJE para os Manuscritos que se remiten a Revistas Biomédicas, apartado II.C).

V. “Para ser considerados como tales, os autores deberán ter participado dabondo no traballo como para poder adquirir responsabilidade pública polo seu contido”.

“Para figurar como autor débense cumprir tres requisitos: (1) ter participado na concepción/deseño do estudo, ou nas análises/interpretación dos datos, (2) ter participado na redacción do artigo ou na súa revisión crítica e (3) ter aprobado a versión final que se remite para publicar” (Requisitos Uniformes da ICMJE para os Manuscritos que se remiten a Revistas Biomédicas, apartado II.C). 2,3,4

VI. Débese evitar a publicación redundante ou duplicada.

A publicación redundante (ou duplicada) é a publicación dun artigo que reproduce substancialmente outro xa publicado de forma impresa ou electrónica (polos mesmos autores) (Requisitos Uniformes da ICMJE para os Manuscritos que se remiten a Revistas Biomédicas, apartado III.D). 5,6,7

VII. O proceso de publicación debe garantir a confidencialidade dos suxeitos do estudo.

“Os datos de identificación que inclúan os nomes dos pacientes, as iniciais, ou os números de historia clínica non deben publicarse no texto, fotografías ou pedigrees, a menos que sexa esencial para o propósito científico e o paciente (ou pai ou responsable legal) outorgue un consentimento informado por escrito” (Requisitos Uniformes da ICMJE para os Manuscritos que se remiten a Revistas Biomédicas, apartado II.E.1). 8

VIII. Débese ter precaución na publicación de datos que poidan danar a grupos de poboación.

“Os estudos epidemiolóxicos poden inintencionadamente expoñer un grupo a un dano, como a perda económica, a estigmatización, a vergonza ou a retirada de servizos. Os investigadores que atopen información sensible que expoña algúns grupos á crítica deben ser discretos ao comunicar e explicar os achados”. “A rotura de confidencialidade ou a publicación insensible que conduza á perda do prestixio ou da dignidade dun grupo pode ser difícil de remediar” (Directrices Internacionais para a Revisión Ética de Estudos Epidemiolóxicos, 1991).

IX. Débense declarar abertamente os conflitos de intereses potenciais ou reais xurdidos durante o estudo ou durante o proceso de publicación.

“Na publicación débese citar a fonte de financiamento, as afiliacións institucionais e calquera posible conflito de intereses” (Declaración de Helsinqui, parágrafo 27). 9

X. “A referencia a traballos de terceiros debe ser suficientemente recoñecedora do mérito destes” (Código de boas prácticas científicas do IMIM, punto 5.5). 10,11

NOTAS ACLARATORIAS

(1) A norma é aplicable a todo tipo de investigación biomédica. De maneira excepcional, a difusión previa pode estar xustificada polo ben da saúde pública.

(2) E viceversa, os investigadores que cumpren esas condicións deberían ser considerados como autores.

(3) O tema dos “autores pantasma” en artigos derivados de ensaios clínicos promovidos pola industria é motivo de debate. Pode acontecer que os asinantes dun artigo non participasen no deseño do estudo, non tivesen accedido aos datos crus, e tivesen pouco que ver coa súa interpretación. No seu lugar, adoitan ser os promotores do estudo (tipicamente compañías farmacéuticas) os que deseñan, analizan e interpretan os datos, o que supón un obvio conflito de intereses (véxase

Smith R. Maintaining the integrity of the scientific record. BMJ 2001; 323:588).

(4) A orde dos autores ten importancia. O primeiro asinante debe ser a persoa que fixo o maior esforzo e que probablemente redactase o primeiro borrador; o último asinante adoita ser o participante "senior" que dirixe e/ou ten a última responsabilidade no protocolo, e o resto de autores son as demais persoas que contribuíron á investigación cumprindo os requisitos de autoría, ordenados polo seu grao de participación ou alfabeticamente (Código de boas prácticas científicas do IMIM, punto 6.8).

(5) A práctica de publicar substancialmente o mesmo traballo en diferentes revistas (ou noutro medio) máis dunha vez considérase inaceptable. Soamente está xustificada a publicación secundaria en casos que necesiten a máis ampla audiencia e de acordo coas normas do ICJME (apartado III.D), que esixen o acordo previo da primeira e a segunda revista. A publicación redundante é especialmente negativa no caso de ensaios clínicos, pois pode inducir aos lectores a pensar que se trata dunha repetición do estudo, o cal engadiríalle aparente consistencia aos achados.

(6) A publicación en forma de comunicación nun congreso non se considera publicación redundante, aínda que se publique o seu resumo nunha revista. Algunhas revistas, así a todo, esixen que se faga mención desta forma de difusión previa.

(7) A publicación fragmentada (salame slicing) dunha investigación unitaria non é aconsellable. Só se pode xustificar no caso de traballos de investigación moi extensos, cuxa publicación conxunta nun artigo sería impracticable. Trátase tipicamente de estudos de poboación amplos no número de obxectivos primarios ou secundarios.

(8) As publicacións en forma de notas clínicas nas que se expoñen datos profusos dun paciente concreto son especialmente problemáticas porque facilitan a identificación do suxeito aínda que, un a un, os datos non o permitan. Nestes casos, o propio individuo é o "comité de revisión ética". Quen debe autorizar por escrito a publicación é o propio paciente, aínda que os datos sexan obtidos no curso da atención médica rutineira, e así o esixen moitas revistas biomédicas.

(9) Todos os implicados no proceso de publicación (autores, revisores, editores) son responsables de declarar todas as relacións ou intereses (persoais, comerciais, políticos, académicos ou financeiros) que puidesen influenciar nos seus xuízos sobre o publicado así como na súa credibilidade. A publicación destes conflitos pode facerse necesaria para a valoración do artigo polos lectores. Unha discusión pormenorizada dos posibles conflitos de intereses e a súa abordaxe pódese atopar nas Directrices de cópea para a Boa Práctica en Publicación (punto 4), e nos Requisitos Uniformes dos Manuscritos que se remiten a Revistas Biomédicas da ICMJE (apartado II.C). A mellor máxima aplicable é "ante a dúbida, declarar".

(10) O plaxio pode ter consecuencias legais. Para evitalo todas as fontes deben ser citadas. Cando a cantidade do material utilizado doutras persoas sexa grande debe ser solicitado o permiso das mesmas.

(11) Non é cientificamente correcto ignorar ou minimizar o traballo de terceiros co afán de dar orixinalidade ou notoriedade aos achados propios.

Anexo 1

Tipos de estudios en Epidemiología

A Epidemioloxía, nunha definición simplificada, é a disciplina que estuda a enfermidade en poboacións humanas. A investigación epidemiolóxica inclúe dous métodos ou tipos principais: a observación e a experimentación.

Os estudos experimentais, tamén chamados de intervención, inclúen a manipulación artificial dun factor do estudo polo investigador. O exemplo máis característico son os ensaios clínicos con medicamentos. Nestes estudos, distribúese tipicamente ao azar un factor de exposición entre os grupos de suxeitos do estudo. Estes ensaios clínicos aleatorios e controlados (en inglés randomized controlled trials, RCTs) son os que confiren maior grao de proba. A súa validez interna estriba en que son os menos propensos a nesgos de confusión. Por razóns obvias, estes estudos experimentais en humanos son os que presentan maiores limitacións éticas. Os estudos de intervención tamén poden ser comunitarios. A característica da aleatorización non é imprescindible no estudo experimental, denominándose entón estudo quasiexperimental. Fóra da Epidemioloxía no sentido estrito, os estudos de laboratorio son tamén, en certa maneira, estudos de intervención.

Nos estudos de observación (ou observacionais) o investigador non introduce ningún factor, e límitase a ser un “notario” que mide as variables do estudo (exposicións e efectos). En xeral, estes estudos representan un risco mínimo para os suxeitos, xa que non aturan outra intervención que cuestionarios, exames médicos, e en ocasións, probas de laboratorio ou radiolóxicas. Hai tres tipos principais de estudos observacionais: estudos transversais ou de prevalencia (en inglés cross-sectional studies ou surveys), estudos de casos e controis (case-control studies), e estudos de cohortes (cohort studies). Existen tamén estudos híbridos.

Os estudos transversais teñen lugar nun “momento” concreto do tempo, no que se obtén unha “foto fixa” dos suxeitos do estudo, tipicamente unha mostra aleatoria dunha poboación. O seu obxectivo é investigar aspectos da prevalencia de elementos da saúde ou da enfermidade nesa poboación. Tamén poden utilizarse para investigar hipóteses sobre posibles causas de enfermidade ou factores de risco, malia que estes estudos teñen unha gran limitación na investigación de causalidade, precisamente pola súa ambigüidade temporal.

Os estudos de casos e controis comparan a historia pasada de exposición entre suxeitos cun efecto determinado (tipicamente unha enfermidade, casos) e suxeitos sen el (controis). Xa que logo, nos estudos de casos e controis o que rexe a selección e o deseño do estudo é o efecto, e son tipicamente retrospectivos. En xeral, son máis rápidos e menos custosos ca os estudos de cohortes, e son útiles para investigar efectos (enfermidades) raros, pero están máis expostos a nesgos que limiten a súa validez.

Os estudos de cohortes comparan o desenvolvemento de determinados efectos en suxeitos expostos e non expostos a un factor determinado. Xa que logo, nos estudos de cohortes o que rexe a selección e o deseño do estudo é a exposición, e tipicamente son lonxitudinais (cun sentido para diante), con seguimento, e prospectivos, aínda que isto último non é obrigado. Dentro dos estudos observacionais son, en xeral, os de maior validez, aínda que adoitan ser os máis custosos en tempo e diñeiro e son pouco eficientes para investigar enfermidades (efectos) raras.

Os estudos de investigación deben distinguirse dos estudos destinados a avaliar a calidade dun protocolo de actuación no medio sanitario. A característica fundamental dos primeiros é que intentan aumentar o coñecemento, facelo xeneralizable e o seu fin natural é, polo tanto, a difusión dos achados en forma de publicación. Este non é o caso dos segundos, cuxa finalidade é mellorar a atención sanitaria nun ámbito determinado, formando parte da práctica habitual e sen que a súa finalidade sexa a publicación fóra dese ámbito. A este tipo de estudos non son aplicables as normas que deben seguirse nos estudos de investigación, coa excepción, por suposto, do deber de confidencialidade.

Anexo 2

Tipos de datos e de muestras en investigación.

Existen, basicamente, catro tipos de mostras (ou de datos) en investigación clínica no que atinxe á súa identificación: identificados, codificados (“desidentificados”), disociados (“anonimizados”) e anónimos.

As mostras e datos identificados son aqueles nos que se utilizan elementos habituais de identificación persoal, como o nome e os apelidos, o DNI, o número da seguridade social ou o número de historia clínica. Neles existe un vínculo directo entre a identidade do doador e os seus datos. É posible, polo tanto, o acceso do suxeito aos resultados e satisfacer ao suxeito se desexa destruír a mostra ou o dato. A partir do punto de vista da confidencialidade son, obviamente, datos persoais segundo a Lei Orgánica de Protección de Datos (LOPD) 15/1999, e a súa protección da privacidade é similar á de calquera outro dato de saúde contido nunha historia clínica.

As mostras e datos codificados son aqueles marcados cun número (ou un código alfanumérico), distinto dos identificadores habituais. Son os máis habituais en investigación clínica. Neles existe un vínculo indirecto (a través dos códigos) entre a identidade do doador e os seus datos. É posible, polo tanto, o acceso do suxeito aos resultados e satisfacer ao suxeito se desexa destruír a mostra ou o dato. A partir do punto de vista da confidencialidade, son datos persoais segundo a LOPD.

O codificado pode ser simple ou dobre. No segundo dos casos, existen dous códigos que son custodiados por persoas ou entidades diferentes. A partir do punto de vista da privacidade, o codificado dobre ofrece maior seguridade pois para desvelar a identidade é preciso o acordo dos custodios das dúas “chaves”.

Nas mostras e datos disociados (“anonimizados”) eliminouse todo vínculo posible de unión entre a identidade do suxeito e os datos. As mostras e os datos non son identificables. Non é posible, polo tanto, o acceso do suxeito aos resultados nin satisfacelo se desexa destruír a mostra ou o dato. A partir do punto de vista da confidencialidade, perden o carácter de datos persoais segundo a LOPD.

As mostras e datos anónimos son aqueles que non teñen ningún código identificativo persoal nin se dispón de datos sobre os suxeitos doadores, aínda que poden ter asociado algún tipo de dato de poboación xeral (por exemplo, que proceden de doadores de sangue, ou de pacientes con determinada enfermidade). Por suposto, o acceso do suxeito aos resultados non é posible e non teñen carácter de datos persoais segundo a LOPD.

Anexo 3

Contido do consentimento informado

Pauta número 5 das Pautas Éticas Internacionais para a Investigación Biomédica en Seres Humanos do Consello de Organizacións Internacionais das Ciencias Médicas (CIOMS) en colaboración coa Organización Mundial da Saúde (Xenebra, 2002):

Antes de solicitar o consentimento dun individuo para participar nunha investigación, o investigador debe proporcionar, verbalmente ou noutra forma de comunicación que o individuo poida entender, a seguinte información:

1. Que se convida ao individuo a participar na investigación, as razóns para consideralo apropiado para ela e que a participación é voluntaria;
2. Que o individuo é libre de negarse a participar e de retirarse da investigación en calquera momento sen sanción ou perda dos beneficios aos que teña dereito;
3. Cal é o propósito da investigación, os procedementos que realizarán o investigador e o suxeito, e unha explicación sobre como a investigación difire da atención médica de rutina;
4. No caso de ensaios controlados, a explicación das características do deseño da investigación (por exemplo, aleatoriedade, dobre cego), e que non se informará ao suxeito do tratamento asignado ata que o estudo se complete e o experimento as cegas perda tal carácter;
5. Cal é a duración esperada da participación do individuo (incluíndo o número e a duración de visitas ao centro de investigación e o tempo total involucrado) e a posibilidade de terminar antes o ensaio ou a participación do individuo neste;
6. Proporcionarase diñeiro ou outras formas de bens materiais pola participación do individuo, con indicación da súa clase e contía;
7. Que despois de completar o estudo informarase aos suxeitos dos achados da investigación en xeral, e aos suxeitos individuais de calquera descubrimento relacionado co seu estado particular de saúde;
8. Que os suxeitos teñen dereito a acceder aos seus datos se o solicitan, incluso se estes datos carecen de utilidade clínica inmediata (a menos que o comité de avaliación ética aprobe non revelar datos temporal ou permanentemente, en cuxo caso o suxeito debe ser informado das razóns);
9. Calquera incomodidade, dor, risco ou inconveniente previsibles para o individuo (ou outros), asociado coa súa participación na investigación, incluíndo riscos para a saúde ou benestar da súa parella ou cónxuxe;
10. Que beneficios directos se agardan para os suxeitos que participan na investigación, en caso de habelos;
11. Que beneficios se agardan da investigación para a comunidade ou sociedade en xeral, ou a súa contribución ao coñecemento científico;
12. Se calquera produto ou intervención de efectividade e seguridade comprobadas pola investigación estará a disposición dos suxeitos despois de completar a súa participación na investigación, cando e como estará dispoñible, e se se espera que paguen por el;
13. Calquera intervención ou tratamento alternativo actualmente dispoñible;
14. Que medidas se adoptarán para asegurar o respecto da privacidade dos suxeitos e da confidencialidade dos rexistros nos que se identifica aos suxeitos;
15. Cales son os límites, legais ou doutro tipo, da capacidade do investigador para protexer a confidencialidade e as posibles consecuencias do quebrantamento desta;
16. Cales son as normas relativas ao uso dos resultados de probas xenéticas e á información xenética familiar, e as precaucións tomadas para previr a revelación dos resultados das probas xenéticas dun suxeito a parentes inmediatos ou a outros (por exemplo, compañías de seguros ou empresarios) sen o consentimento do suxeito;
17. Cales son os patrocinadores da investigación, a afiliación institucional dos investigadores e a natureza e fontes de financiamento para a investigación;
18. Cales son os posibles usos investigativos, directos ou secundarios, dos rexistros médicos do suxeito e das mostras biolóxicas tomadas no curso da atención médica;

19. Se planea destruír as mostras biolóxicas recollidas ao remate da investigación e, de non ser así, os detalles sobre o seu almacenamento (onde, como, por canto tempo e a súa disposición derradeira) e posible uso futuro, e que os suxeitos teñen o dereito a decidir sobre ese uso futuro, a facer destruír o material e a negarse ao almacenamento;
20. Se poden desenvolverse produtos comerciais a partir de mostras biolóxicas e se o participante recibirá beneficios monetarios ou doutra índole polo desenvolvemento daqueles;
21. Se o investigador está actuando só como investigador ou como investigador e persoal sanitario que atende ao suxeito;
22. Que grao de responsabilidade ten o investigador de proporcionar servizos médicos ao participante;
23. Que se proporcionará tratamento sen custo para tipos especificados de danos relacionados coa investigación, ou para complicacións asociadas á natureza e duración desta atención, o nome da organización ou individuo que proporcionará o tratamento e se existe algunha incerteza sobre o seu financiamento;
24. Compensar-se-á o suxeito, a súa familia ou os seus dependentes en caso de discapacidade ou morte como resultado destes danos, e a través de que mecanismo e organización se fará (ou, cando corresponda, que non haberá lugar a compensación);
25. Se o dereito a compensación está garantido, legalmente ou non, no país no que se convida ao suxeito potencial a participar na investigación;
26. Que un comité de avaliación ética aprobou ou autorizou o protocolo de investigación.

Referencias fundamentais

Disponibles en formato electrónico na seguinte dirección: www.sergas.es

Declaracións e convenios internacionais sen rango normativo

Declaración de Helsinqui. Adoptada pola 18ª Asemblea Médica Mundial (Helsinqui, Finlandia, xuño de 1964) e emendada pola 29ª Asemblea Médica Mundial (Toquio, Xapón, outubro de 1975), 35ª Asemblea Médica Mundial (Venecia, Italia, outubro de 1983),

41ª Asemblea Médica Mundial (Hong Kong, setembro de 1989), 48ª Asemblea Xeral (Somerset West, Sudáfrica, outubro de 1996), e a 52ª Asemblea Xeral (Edimburgo, Escocia, outubro de 2000). Nota aclaratoria do parágrafo 29, agregada pola Asemblea Xeral da AMM, (Washington, 2002) e Nota aclaratoria do parágrafo 30, agregada pola Asemblea Xeral da AMM, (Toquio, 2004).

Pautas Éticas Internacionais para a Investigación Biomédica en Seres Humanos. Consello de Organizacións Internacionais das Ciencias Médicas (CIOMS) en colaboración coa Organización Mundial da Saúde. Xenebra 2002.

Directrices Internacionais para a Revisión Ética de Estudos Epidemiolóxicos. 1991.

Convenio de Asturias de Bioética (Oviedo, 4 de abril de 1997). Convenio para a protección dos dereitos Humanos e a dignidade do ser humano con respecto ás aplicacións da Bioloxía e da Medicina. Convenio sobre os Dereitos Humanos e a Biomedicina. Consello de Europa.

Normas de Boas Prácticas Clínicas. Conferencia Internacional de Harmonización sobre Requisitos Técnicos para o rexistro de Produtos Farmacéuticos para Uso en Humanos. Guía Tripartita da Conferencia Internacional de Harmonización.

Requisitos Uniformes da ICMJE para os Manuscritos que se remiten a Revistas Biomédicas (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication. International Committee of Medical Journal Editors, ICMJE, 2006).

Directrices de COPE para a Boa Práctica en Publicación (Guidelines on good publication practice. Committee on Publication Ethics, COPE).

Normas de ámbito autonómico, estatal ou europeo

Lei 14/1986, Xeral de Sanidade.

Lei 41/2002, do 14 de novembro, básica reguladora da autonomía do paciente e de dereitos e obrigas en materia de información e documentación clínica.

Real Decreto 223/2004, do 6 de febreiro, polo que se regulan os ensaios clínicos con medicamentos.

Lei 3/2001, do 28 de maio, reguladora do consentimento informado e da historia clínica dos pacientes (Galicia).

Directiva 2005/28/CE da Comisión do 8 de abril de 2005 pola que se establecen os principios e as directrices detalladas das boas prácticas clínicas respecto dos medicamentos en investigación de uso humano, así como os requisitos para autorizar a fabricación ou a importación dos devanditos produtos.

Circular nº 15/2002 sobre procedementos de comunicación en materia de farmacovixilancia de medicamentos de uso humano entre a Industria Farmacéutica e o Sistema Español de Farmacovixilancia de medicamentos de uso humano. Anexo VI: directrices sobre estudos postautorización de tipo observacional para medicamentos de uso humano. Axencia Española do Medicamento, 2 de xullo de 2002.

Proxecto de Lei 121/000104 de Investigación Biomédica.

Outras guías de Boa práctica en investigación.

Código de boas prácticas científicas. Institut Municipal d'Investigació Mèdica (IMIM), Barcelona 2002.



XUNTA DE GALICIA
CONSELLERÍA DE SANIDADE