
QUESTIONS SOBRE LA RECERCA BIOMÈDICA:

QUÈ N'HA DE SABER EL
CIUTADÀ?

Febrer 2015

Versió resumida



Generalitat de Catalunya
Comitè de Bioètica de Catalunya

QÜESTIONS SOBRE LA RECERCA BIOMÈDICA: QUÈ N'HA DE SABER EL CIUTADÀ?

**Grup de Recerca en Humans del
Comitè de Bioètica de Catalunya**

JMV Pons coordinador

**MA Broggi
JM Busquets
P Ferrer
G Permanyer
B Robles
A Segura**

Aquesta versió resumida del document “Qüestions sobre la recerca biomèdica: què n’ha de saber el ciutadà?” ha estat elaborat pel Grup de Recerca en Humans del Comitè de Bioètica de Catalunya i va ser aprovat a la 93 reunió del 17 de desembre de 2014

Índex

Pròleg	7
1. Què és la recerca i què és la recerca biomèdica?	10
2. Quins són els objectius i les motivacions de la recerca biomèdica .Per què és necessària?	10
3. Quines són les prioritats de la recerca en humans? Com es determinen?	11
4. Quins són els límits/diferències entre recerca, innovació i assistència habitual?	12
5. Quins aspectes ètics s'han de considerar en la recerca en humans?	12
6. Quins beneficis pot esperar l'individu i quins per a la societat?	13
7. Quines acostumen a ser les principals motivacions per participar en un projecte de recerca?	14
8. Quins tipus de recerca biomèdica hi ha?	14
9. Quins tipus d'estudis es duen a terme en recerca biomèdica? Quina és la participació del ciutadà?	15
10. Què són els estudis observacionals?	15
11. Com es comprova l'eficàcia dels medicaments?	16
12. Què és un assaig/estudi clínic? Quines són les seves fases i què signifiquen?	17

13.	Què vol dir un estudi aleatori? Per què és necessari?	18
14.	Per què és important l'emascament de la intervenció i la seva avaluació amb cegament?	18
15.	Quins efectes s'examinen en la recerca terapèutica? Quins importen als pacients?.....	19
16.	Què són els efectes adversos? Com s'avalua la seguretat dels medicaments?	20
17.	Per què és necessària una assegurança suplementària per als participants en un assaig clínic?	20
18.	En quins casos es busquen o són necessaris voluntaris sans per participar en un assaig clínic?	21
19.	Què vol dir promotor, investigador principal i monitor? I patrocinador d'un estudi?	22
20.	Què és el consentiment informat? Quins grans tipus de CI hi ha?	23
21.	Per què el consentiment informat és imprescindible? Quan podria no ser-ho?	23
22.	Puc estar inclòs en un projecte de recerca clínica sense el meu coneixement?	24
23.	Què vol dir incertesa terapèutica (<i>equipoise</i>)? Totes les persones que participen en un estudi assumeixen el mateix risc?.....	25
24.	Què s'entén per equívoc terapèutic? Qui participa en un estudi rep sempre tractament eficaç?	26
25.	Què és el placebo? Per a què s'utilitza?	26
26.	Com es poden sospesar els beneficis i riscos de participar en un projecte de recerca?	27
27.	Què s'entén per poblacions vulnerables?.....	28
28.	Quins són els trets distintius de la recerca en salut mental?.....	28

29.	Què cal saber sobre l'ús en la recerca de les mostres de teixits? Què són els biobancs?.....	29
30.	Què cal conèixer en els estudis amb mostres d'ADN?	30
32.	Què vol dir integritat dels investigadors i per què és necessària?.....	32
33.	Què és el biaix de publicació i per què no es publiquen tots els estudis?	32
34.	Per què està regulada la recerca en humans?	33
35.	Què són els CEIC/CEI?.....	34
36.	Qui supervisa els CEIC/CEI?.....	35
37.	Què són les anomenades <i>agències reguladores</i> i quines són?.....	35
38.	Què ha de saber el participant sobre l'investigador o investigadors?.....	36
39.	Què són els conflictes d'interessos? Quins altres n'hi ha a part dels financers?.....	36
40.	Quan és un incentiu indegut la remuneració dels individus participants en un projecte de recerca?	37
41.	Quines són les implicacions econòmiques de la recerca?	38
42.	Hi ha assaigs clínics no promoguts per la indústria?.....	38
43.	Què són els costos indirectes de la recerca clínica? Qui afecten i per a què serveixen?	39
44.	Podria ser obligatòria la participació del ciutadà en els estudis de recerca?.....	40
45.	Quines són les preguntes clau que hom ha de plantejar sobre un assaig clínic per decidir si hi participa? Llista de verificació.....	40

Pròleg

El Comitè de Bioètica de Catalunya posa aquesta guia a disposició dels ciutadans per orientar-los en el món de la recerca biomèdica i, a manera de glossari, exposar-los alguns conceptes, alguns problemes o algunes pràctiques que els poden resultar difícils de comprendre i, també, per contestar algunes de les preguntes que es fa tot aquell a qui es proposa col·laborar en un projecte de recerca.

Avui, la nostra vida quotidiana està amarada dels efectes de la ciència i de la tecnologia, dels seus èxits, perills i limitacions. Res del nostre voltant no és gaire imaginable sense la seva existència. A la vegada, és ben possible que les idees més esteses en la societat sobre la ciència i les seves aplicacions responguin més a imaginacions derivades d'un mite, d'una religió secular de la modernitat, que no pas d'un coneixement realista.

El ciutadà és sovint objecte passiu dels efectes de la ciència i de la tecnologia pel que fa a la salut; però, a la vegada, se li demana una participació més activa en la seva aplicació i la recerca que els genera. Si els seus coneixements en aquest camp, per exemple, són imprecisos o incorrectes, es pot convertir fàcilment en objecte de manipulació o bé sofrir indegudament conseqüències que no desitjava i pot arribar a ser una joguina inconscient de forces que desconeix. És més freqüent que es demani al ciutadà sa o malalt la seva participació com a subjecte en estudis de recerca en ciències de la salut. Per tant, és necessari que tingui una idea prou real del que és la recerca biomèdica en general amb la finalitat primordial d'augmentar el coneixement i, també, del que pretén l'estudi concret en el qual se li demana de participar. Per a això, ha de conèixer en quines característiques ha de basar la seva acceptació de fer-ho o la seva negativa.

La recerca biomèdica i els temes de la salut en general ocupen un lloc privilegiat en els mitjans de comunicació (premsa, ràdio i televisió) i a Internet. No deixa de ser paradoxal que, sent l'època actual el període en el qual els humans vivim més anys i amb millor salut, les nostres preocupacions sobre les malalties i els factors

de risc estiguin més presents que mai. Així com abans els dies estaven dedicats a sants o santes del calendari religiós, ara no hi ha dia que no estigui consagrat a una malaltia o patiment, sobre el qual s'ha d'actuar, començant per sensibilitzar la població per aconseguir més recursos per a la recerca i l'atenció sanitària.

A més, la recerca, com a activitat humana i fenomen social, està arrelada actualment en les dinàmiques econòmiques. Tan sols cal esmentar aspectes de propietat intel·lectual (patents i drets d'autor), la presència de grans corporacions industrials (entre les quals, les farmacèutiques), la globalització (amb la lliure circulació d'individus, béns i serveis, capital) i les desigualtats creixents davant un atzucac social i econòmic del qual no acabem de sortir.

De tota manera, convé tenir present que l'alternativa a la recerca no existeix. No hi ha una alternativa al coneixement de la naturalesa que no es basi en la seva observació rigorosa i sistemàtica. Només aquesta observació, i la discussió oberta sobre els resultats que s'obtinguin així, pot permetre després fer propostes racionalment vàlides, intel·lectualment honestes, als ciutadans sans (per prevenir la malaltia) o malalts (per recuperar el màxim de salut). Això comporta una recerca incessant del que podria ser millor, i l'assaig clínic, entre altres opcions o alternatives, de manera controlada, és la major part de vegades la manera òptima de contestar aquesta pregunta amb menys subjectivismes i amb menys biaixos. En tot cas, els ciutadans tenen dret a ser ben tractats; és a dir, no segons una simple opinió, sinó d'acord amb el coneixement fonamentat i posat al dia que proporciona la recerca. Molts tractaments actuals se sustenten en la recerca en la qual, temps enrere, havien participat altres generacions. Per això, els ciutadans futurs mereixen que nosaltres ara hi col·laborem amb la nostra participació, amb la nostra vigilància activa i amb el nostre suport.

Ens referirem tant a la recerca biomèdica com a la recerca en ciències de la salut, ja que el document tracta de la recerca clínica en la qual participen humans, però no exclusivament de l'assaig clínic amb medicaments, sinó també de tota aquella recerca en què se sol·liciten persones (sanes o malaltes) per a la seva participació

voluntària. Una recerca en què, malgrat que sovint es faci referència al metge al qual habitualment correspon la responsabilitat legal com a investigador principal, no necessàriament sempre ha de ser així. De fet, actualment no es pot concebre la recerca sense equips multidisciplinaris en els quals els infermers i altres professionals tenen tanta o més responsabilitat que els metges.

Cal aclarir finalment que si bé s'intenta respondre a preguntes sobre aquella recerca que utilitza material biològic, ja sigui d'ADN, cèl·lules o teixits, no es tracta, atesa la seva complexitat, la recerca en cèl·lules embrionàries o cèl·lules mare, que de fet ja han estat objecte d'altres documents del Comitè de Bioètica de Catalunya (clonació terapèutica o reproductiva). Tampoc no es tracta aquella recerca que es podria considerar indirecta, que utilitza i encreua informació provinent de diferents bases de dades de contingut sanitari, que haurà de ser objecte d'un altre document que ho estudiï amb més profunditat.

1. Què és la recerca i què és la recerca biomèdica?

La recerca és l'activitat central de la ciència. En termes molt genèrics es pot dir que la recerca científica és la cerca del coneixement en el món natural, mentre que es poden anomenar **recerca biomèdica i en ciències de la salut** aquelles activitats de recerca orientades al coneixement de l'organisme humà, i també la ment humana, en condicions de salut o de malaltia. En aquest segon cas es pretén conèixer els mecanismes i les manifestacions de la malaltia, el seu diagnòstic, la prevenció i el tractament, tant en l'individu aïllat com en la comunitat. D'aquesta manera, la recerca en ciències de la salut ha permès assolir el gran volum actual de coneixements sobre el cos i la ment i ha conduït a l'aplicació d'aquest coneixement per obtenir les eines diagnòstiques i terapèutiques existents. Sens dubte ha estat un element decisiu en la millora de la quantitat i qualitat de vida que ha tingut lloc en les darreres dècades. En el món contemporani, la recerca científica ha estat també una font de creixement i desenvolupament econòmic a curt i a llarg termini, i també de poder i enriquiment d'algunes elits que sovint estableixen les prioritats de la recerca més en funció d'aquests beneficis econòmics que no pas de les necessitats de les persones. Per això, la recerca en ciències de la salut, com a activitat humana, s'ha de regir per uns principis ètics, no sols pel que fa als seus mitjans (humans, animals d'experimentació), sinó també quant als seus fins.

2. Quins són els objectius i les motivacions de la recerca biomèdica .Per què és necessària?

Com s'ha dit anteriorment, l'objectiu de la recerca biomèdica és buscar el coneixement de l'organisme i de la ment dels humans en condicions de salut, dels mecanismes i les manifestacions de malaltia, i del diagnòstic, la prevenció i el tractament d'aquesta malaltia. Tota aquesta recerca pot estar més o menys immediatament encaminada a resoldre problemes concrets o a introduir

innovacions diagnòstiques o terapèutiques en la pràctica, però per la seva pròpia naturalesa, que sempre comporta un element d'incertesa, l'aplicació de les troballes pot ser remota o difícil, malgrat la importància del coneixement teòric assolit. A part de buscar solucions a problemes mèdics concrets, altres modalitats com la recerca en infermeria o la recerca en serveis sanitaris contribueixen a millorar i organitzar millor l'aplicació dels descobriments i les innovacions. Són, per tant, molts els problemes de salut o de la seva cura que resten plantejats i que la recerca pot contribuir a resoldre. La recerca en ciències de la salut de qualitat científica i duta a terme amb integritat ètica és, malgrat els problemes inherents al seu desenvolupament, una necessitat per a la nostra societat.

3. Quines són les prioritats de la recerca en humans? Com es determinen?

Tant la recerca com l'atenció sanitària són dues activitats costoses en les quals els recursos són finits i, consegüentment, cal prioritzar. El primer criteri conceptual per establir prioritats és que **el problema no hagi estat resolt** per d'altres. Una vegada comprovat que el problema no ha estat solucionat, que encara no s'ha trobat resposta a la pregunta o no s'ha pogut contrastar adequadament la hipòtesi o hipòtesis, el criteri principal de priorització ha de ser la **importància del problema** en termes de les seves conseqüències, sigui sobre la supervivència, la qualitat de vida o la comunitat (perquè els provoca preocupació, temor, etc.), és a dir, quins beneficis s'espera que s'esdevinguin si s'aconsegueix una contrastació convincent, o sigui, una resposta útil. Si participa en el procés l'empresa privada ha d'entrar en joc un altre criteri, que és el de la **rendibilitat**. Independentment de la valoració ètica que li pertorqui, aquesta rendibilitat dependrà d'altres factors, ja que pot comportar més èmfasi en la quota de mercat aconseguida si es treu un altre antidiabètic oral o una nova estatina per reduir el colesterol, quan són més que abundants els productes d'aquesta mena.

4. Quins són els límits/diferències entre recerca, innovació i assistència habitual?

Per raons ètiques és important diferenciar recerca, innovació i assistència, que poden estar presents en el mateix marc assistencial: en el mateix entorn, en la mateixa persona i instaurades pel mateix professional. L'**assistència habitual** fa que les intervencions (preventives, diagnòstiques i terapèutiques) es fonamentin en un coneixement de la seva efectivitat i seguretat, adquirit gràcies a la recerca realitzada anteriorment. En canvi, la **recerca** proposa buscar nou coneixement i potencials aplicacions futures, i que presenten un grau més alt d'incertesa pel que fa als potencials beneficis i riscos que tenen. A diferència de la recerca (experimentació), en què hi ha uns requeriments ètics específics, la **innovació** és la manera d'implementar noves formes de fer les coses per millorar els resultats clínics. Hi ha formes d'innovació que difereixen poc de la pràctica comunament acceptada, mentre que d'altres impliquen canvis notables. El grau en què divergeixen indica la necessitat més gran de prevencions ètiques i científiques, ja que s'aproxima molt més al que es considera recerca i, per tant, hauria d'estar sotmesa a les regles que la regulen. Tant la recerca com la innovació han de ser avaluades de manera fiable a fi que els seus resultats, positius o negatius, siguin útils als individus a qui s'adreça i a la societat.

5. Quins aspectes ètics s'han de considerar en la recerca en humans?

Aquests han estat formulats com a conseqüència d'un procés històric que s'inicia amb el Codi de Nuremberg el 1947 i culmina amb la redacció de l'Informe de Belmont, l'any 1978. El primer d'aquests principis és el de **beneficència**, segons el qual perquè qualsevol recerca sigui èticament acceptable ha de comportar, ni que sigui potencialment però de manera versemblant i prou raonable, un efecte positiu i benèfic. Però que la intenció sigui benèfica no és suficient, perquè això no

garanteix la manca d'efectes indesitjables. Per aquesta raó, cal observar també el principi de **no-maleficència**, que obliga els investigadors a evitar fer mal, en primer lloc als investigats i després als que seran objecte de l'aplicació dels resultats de la recerca. Aquest és un principi que la medicina reconeix tradicionalment com a *primum non nocere*. Però, com esmenta l'Informe de Belmont, per **evitar el dany** cal saber què és que el provoca i, quan ho mirem d'esbrinar, podem exposar les persones a perjudicis.

El tercer dels principis és el de **justícia**, que, en el context de la recerca, té a veure amb no bloquejar l'accés als beneficis potencials a ningú i encara menys als que més els puguin necessitar, aplicant el conegut aforisme que ens diu que cal **tractar igual els iguals i desigualment els desiguals**. Si algú en necessita més ha de rebre'n més.

Però el més directament relacionat amb les persones que són objecte de recerca és el principi d'**autonomia**, segons el qual la decisió de participar ha de ser plenament lliure, sense que la persona resti sotmesa a cap mena de coacció ni que sigui només com a percepció.

6. Quins beneficis pot esperar l'individu i quins per a la societat?

El benefici primordial de la recerca és social, és a dir, generar coneixement per millorar la comprensió, el tractament i la prevenció de les malalties. Els participants podrien obtenir també beneficis individuals, encara que no estan garantits, i sempre s'han de ponderar amb els possibles riscos (efectes adversos, ineficàcia) o inconvenients (pèrdua de temps, molèsties físiques, incertesa, etc.).

7. Quines acostumen a ser les principals motivacions per participar en un projecte de recerca?

Motivacions dels promotors. Convé distingir segons la titularitat pública o privada. Quan el promotor és una companyia comercial, l'ànim de guany, junt amb l'aportació d'un tractament nou o millorat, acostuma a ser la motivació principal, de manera que sovint condiona l'àmbit de la recerca a aquelles situacions per a les quals hi ha mercat, o, dit altrament, els costos no solament seran recuperats sinó que, a més, la possibilitat de generar plusvàlues serà elevada.

Motivacions dels investigadors. Hi ha motius i raons més o menys legítims i més o menys lloables. Entre les més ben valorades èticament trobem les motivacions relacionades directament amb la importància pràctica de resoldre un problema de salut o de trobar una explicació a una pregunta rellevant des del punt de vista científic, és a dir, incrementar el coneixement biològic, de la fisiopatologia, etc.

Motivacions de les persones que participen en l'estudi. També poden ser més interessades o més altruistes. Contribuir a la troballa d'una solució per a un problema de salut propi o d'un familiar o amic, per exemple. És clar que també hi pot haver un interès purament econòmic, en cas que el projecte de recerca compensi amb diners les molèsties i fins i tot els riscos.

8. Quins tipus de recerca biomèdica hi ha?

La classificació més estesa de la recerca en ciències de la salut és la que la divideix en: **bàsica** o de **laboratori**, tant *in vitro* (és a dir, sense ús d'organismes animals vius encara que utilitzant productes biològics com ara cèl·lules, gens o teixits) com en animals d'experimentació, que aspira al coneixement de l'organisme sa o dels mecanismes de la malaltia; **clínica**, que pretén millorar el coneixement del diagnòstic i el tractament de les malalties, i **epidemiològica**, que busca el coneixement de la freqüència i els factors determinants de la malaltia o dels resultats del seu tractament, especialment en poblacions. Aquest grup inclou

també la recerca en salut pública. Recentment s'han introduït altres tipus o denominacions (recerca en serveis sanitaris, translacional, avaluativa, etc.), però la simple classificació proposada, considerant les freqüents situacions mixtes i les limitacions de tota classificació, pot ajudar els professionals i els ciutadans a situar els diversos contextos en què tenen lloc les diferents activitats de recerca en ciències de la salut.

9. Quins tipus d'estudis es duen a terme en recerca biomèdica? Quina és la participació del ciutadà?

Els estudis de recerca en ciències de la salut es consideren **observacionals** o **experimentals**. En el primer cas, l'investigador no manipula ni modifica els elements estudiats; en el segon, l'investigador introdueix, a partir d'una hipòtesi prèvia, modificacions en condicions controlades per avaluar-ne el resultat i arribar a conclusions. D'altra banda, els estudis poden ser de caràcter **bàsic** o **clínic**. Encara que hi ha nombroses situacions mixtes, en els primers s'utilitzen mostres biològiques, humanes o no, o animals d'experimentació. Els segons comporten l'estudi d'éssers humans íntegres, i poden ser **en voluntaris sans** o **en malalts**. En tots aquests tipus d'estudis pot ser necessària la participació com a subjecte de l'individu humà no vinculat al procés de recerca: el voluntari, sa o malalt. Per tant, tots plantegen importants qüestions relatives a la necessitat del **consentiment** del participant. L'anomenat **consentiment informat** és un dels conceptes més importants per assegurar la integritat ètica de la recerca.

10. Què són els estudis observacionals?

S'anomenen **observacionals** aquells estudis en éssers humans sans o malalts en què l'investigador no intervé sobre els subjectes estudiats i es limita a observar-los. Entre les formes més difoses d'estudi observacional hi ha els **registres**, els **estudis de casos i controls** i els **estudis de cohorts**. Els primers permeten la

simple observació de diferents característiques dels processos estudiats al llarg del temps. Els estudis de casos i controls i els de cohorts, més complexos, busquen suggerir una associació entre una circumstància que se suposa que pot predisposar a una malaltia i el desenvolupament d'aquesta malaltia. Han estat molt útils per a l'establiment de factors de risc de malalties. Pel que fa a l'avaluació de l'eficàcia terapèutica, representen un tipus d'evidència més feble que els estudis experimentals o assaigs clínics, però, per moltes raons, ocupen un lloc important en la recerca biomèdica, ja que permeten esbrinar aspectes que aquests assaigs no aborden.

11. Com es comprova l'eficàcia dels medicaments?

Comprovar que un medicament és eficaç representa, malgrat la seva aparent senzillesa, una de les qüestions centrals i més complexes de la recerca en ciències de la salut. Per respondre-hi, hi ha molts fets establerts i unes quantes qüestions encara obertes. Actualment no es considera que es pugui establir l'eficàcia d'un medicament nou ni introduir-lo al mercat farmacèutic sense dur a terme una complexa sistemàtica reglamentada d'**assaigs clínics**. Un assaig clínic és un experiment en què es compara l'efecte del medicament en un grup d'individus que el reben amb un grup de control que no el rep. La seva característica essencial és l'anomenada **aleatorització**, és a dir, que els participants siguin distribuïts a cadascun dels grups terapèutics **a l'atzar**. Paradoxalment, en dècades prèvies, una gran part dels fàrmacs que van transfigurar la medicina del segle xx i millorar espectacularment la salut humana van ser introduïts i acceptats sense cap mena d'assaig clínic: la seva eficàcia era molt més gran i evident que la de les innovacions actuals. L'aplicació dels resultats d'un assaig clínic a la pràctica no és una qüestió senzilla. De fet, l'assaig clínic és una eina essencial però que no dóna resposta a totes les preguntes que planteja la terapèutica.

12. Què és un assaig/estudi clínic? Quines són les seves fases i què signifiquen?

El terme **estudi** implica un concepte més ampli, antic i genèric que la paraula **assaig**. Un estudi clínic és aquell que es duu a terme en persones malaltes (etimològicament, la paraula **clínic** vol dir “llit”, és a dir, “estudis en persones enllitades”), però amb el temps el seu significat ha englobat molts tipus d’estudis, fins i tot en persones sanes amb una finalitat última d’aplicació mèdica. L’essència del mètode consisteix a escollir dos grups de pacients iguals i a un donar-li el tractament que volem provar, i a l’altre, un tractament ja conegut, que fa el paper de control o referència. Un cop acabats els tractaments, es comparen els resultats entre ambdós grups amb l’ajuda de l’estadística.

Des que un medicament es comença a provar en animals fins que es pot posar a la venda per a l’ús en persones hi ha un camí molt llarg i molt car. Aquest camí es fa sobre un empedrat d’assaigs clínics de complexitat i risc diferents, segons el moment de desenvolupament del medicament: **fase I**, en la qual el medicament o tractament es prova en un grup molt reduït de persones per determinar-ne la seguretat i les dosis apropiades, així com identificar efectes indesitjables; **fase II**, en què el medicament o tractament es dona a un grup més gran de malalts, amb la finalitat de veure’n l’efectivitat i avaluar-ne més la seguretat; **fase III**, quan el medicament o tractament es dona a un grup nombrós de malalts per confirmar-ne l’efectivitat, monitorar els efectes adversos, comparar-lo amb altres tractaments a l’abast i recollir informació que ha de permetre la seva utilització i comercialització segura, i **fase IV**, en què es duen a terme estudis postcomercialització per recollir informació sobre l’efecte del medicament o tractament en diferents poblacions o els seus efectes indesitjables lligats a la utilització més àmplia i llarga.

13. Què vol dir un estudi aleatori? Per què és necessari?

La manera d'evitar que les preferències personals de l'investigador que distribueix els participants d'un assaig clínic en un grup o en un altre influeixin en els resultats d'aquest estudi és que els pacients s'hi assignin a l'atzar. Gràcies a utilitzar l'atzar l'investigador preserva la seva innocència, respecte als beneficis o perjudicis que pugui causar en incloure un pacient en un grup o en l'altre.

En un assaig o estudi clínic, l'única manera de poder afirmar que no hi ha cap avantatge intencionat és, en el moment de començar, fer una distribució dels pacients a l'atzar entre els grups per comparar. Certament, hi haurà diferències entre uns pacients i els altres, degudes a la variabilitat biològica, però aquesta variabilitat exerceix la seva influència habitualment per atzar, especialment *a priori*. S'ha de tenir en compte que el que dona valor a totes les proves estadístiques és la certesa que la distribució s'ha fet a l'atzar, que és aleatòria.

14. Per què és important l'emascament de la intervenció i la seva avaluació amb cegament?

Una manera d'evitar que s'afavoreixi prèviament una intervenció o una altra, o algun dels grups que es comparen en una recerca, és que ningú no sàpiga què s'està donant a cada grup de pacients. Això es fa amb unes tècniques que es coneixen com a **emascament**. Els farmacèutics preparen els dos medicaments amb la mateixa aparença i els envasen en uns flascons numerats també semblants dels quals només es pot saber el contingut pel número de l'etiqueta. La llista dels números i les composicions és secreta i sols la sap el farmacèutic; usualment es guarda en un sobre segellat que només s'obre en cas d'emergència o al final de l'assaig, quan es vol interpretar els resultats. Quan ni el pacient, ni el professional de la salut —habitualment és l'infermer qui dona el producte— ni qui avalua els resultats saben la composició de les píndoles, es diu que l'assaig s'està fent "**amb cegament triple**". Quan sols el pacient i el

professional de la salut no saben el que s'està donant, l'assaig és “**amb cegament doble**”. I quan només els malalts desconeixen el contingut real de les pastilles es diu que és “**amb cegament simple**”. D'aquesta manera, un no pot saber si està prenent un medicament o un placebo, ja que altrament s'anul·laria l'efecte d'aquest placebo. Per fer compatible aquesta incertitud amb l'obligació ètica d'informar, en el full d'informació al pacient es diu que en algun moment podrà prendre un medicament placebo (*vegeu l'apartat 21*), però que no se li dirà quan.

15. Quins efectes s'examinen en la recerca terapèutica? Quins importen als pacients?

La recerca terapèutica és la que vol descobrir nous tractaments o millorar els ja coneguts. En general, es considera que els assaigs clínics de fase III són l'eina més emprada en la recerca terapèutica, quan el fàrmac ja ha superat les etapes de recerca farmacològica i se'n vol confirmar l'eficàcia i la seguretat enfront d'una malaltia. Usualment es comparen dos grups de tractament: a un se li dona un tractament conegut o un placebo, el **grup control**, i a l'altre se li dona el nou medicament, i s'anomena **grup experimental**. Depenent de la malaltia que s'estudia s'examinen unes qualitats o quantitats diferents; per exemple, si estudiem un antidiabètic examinarem els nivells de glucosa a la sang, i si estudiem la hipertensió, els nivells de pressió arterial. Hi ha diferències entre el que és l'acció farmacològica (mecanisme d'acció del medicament) i l'efecte terapèutic (disminuir el risc que comporta patir la malaltia). Es pot dir que el nivell de glucosa és una variable subrogada de l'evolució de la diabetis que mostra l'acció farmacològica i que ens permet suposar que, si es manté normal, el malalt té menys perill de complicacions.

16. Què són els efectes adversos? Com s'avalua la seguretat dels medicaments?

Tots els medicaments poden produir efectes indesitjats. De fet, cada medicament té un perfil d'efectes adversos bastant específic: uns fan mal d'estómac, uns altres produeixen anèmia, uns altres mal de cap, etc. Quan aquest efecte indesitjat esdevé en una persona que participa en un assaig clínic es parla d'un **esdeveniment advers**. En tots els assaigs clínics es registra la freqüència de les reaccions adverses, tant en els grups experimentals com en els de control, que de manera habitual poden aparèixer en un 10-25% dels pacients que hi participen. El National Institute of Health publica un catàleg dels esdeveniments més freqüents amb el nom de *Common Toxicity Criteria for Adverse Events* http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_8.5x11.pdf.

Per establir la causalitat entre un medicament i un esdeveniment són necessaris estudis aprofundits i la col·laboració entre especialistes.

17. Per què és necessària una assegurança suplementària per als participants en un assaig clínic?

S'ha de tenir en compte que el context de l'assistència mèdica i el de la recerca clínica són diferents. En l'assistència es procura com a primera intenció la curació del pacient, s'apliquen tècniques i mètodes tan ben coneguts com sigui possible i se segueix puntualment l'estat clínic del malalt. En el context de la recerca, no hi ha una certesa sobre l'efecte del tractament, i el seguiment clínic es fa segons un protocol que segueix mètodes experimentals. Aquests factors representen un risc addicional que les companyies d'assegurances no accepten incloure en la pòlissa assistencial. Per aquest motiu, es planteja l'establiment d'una pòlissa suplementària regulada per llei que cobreix el risc d'assaig (RD 223/2004). Quan es tracta d'un assaig de fase IV, amb un medicament comercialitzat, es pot eximir

de la pòlissa d'assaig si el comitè d'ètica d'investigació clínica (CEIC) considera que el risc és prou baix.

18. En quins casos es busquen o són necessaris voluntaris sans per participar en un assaig clínic?

Hi ha situacions i fases en el desenvolupament de nous fàrmacs en què és necessària la participació de persones sanes. Un cop s'ha superat la fase anomenada **preclínica**, en els assaigs clínics de fase I —en què el fàrmac es prova per primera vegada en l'ésser humà—, s'examinen els processos bioquímics, els fisiològics, el mecanisme d'acció i, en definitiva, l'efecte del fàrmac sobre l'organisme en funció de la seva concentració i la dosi administrada. Això ha de permetre determinar l'interval de dosificació del fàrmac que minimitzi el risc de toxicitat.

En alguna infecció per a la qual hi hagi un tractament efectiu pot caldre induir-la en subjectes sans a fi de guanyar nou coneixement sobre el mecanisme d'acció de l'agent infeccios o la manera de reaccionar de l'organisme a la infecció. Això pot ser molt útil amb vista a la prevenció, diagnòstic o tractament i, especialment, quan els models animals són molt imperfectes. L'autoexperimentació també és abundant en l'estudi de les malalties infeccioses.

En individus sans i en recerca no terapèutica, el risc i el desconfort, conseqüència de la participació en l'estudi, han de ser mínims, i s'entén aquest risc com aquell amb probabilitat i magnitud de dany o desconfort anticipat no més grans de les que es puguin trobar en la vida diària o en el curs d'exàmens i proves, físiques i psicològiques, rutinàries.

19. Què vol dir promotor, investigador principal i monitor? I patrocinador d'un estudi?

El **promotor** és l'individu, l'empresa, la institució o l'organització responsable de l'inici, la gestió o el finançament d'un assaig clínic. Quan es tracta d'una indústria, sol ser, a més, la propietària de les patents que protegeixen la molècula que s'investiga i que ha concebut el disseny i les finalitats de l'assaig. De vegades, un assaig pot estar promogut per una societat científica, una associació de pacients o qualsevol altre interessat a millorar el coneixement d'un fàrmac o el tractament d'una malaltia.

El promotor figura com a responsable màxim de l'assaig, de seleccionar els investigadors, de proveir els productes d'assaig i d'assignar funcions i responsabilitats a tothom, inclòs el control de qualitat de l'assaig. També és el responsable de les conseqüències de l'assaig i d'afrontar possibles indemnitzacions, si s'escau.

L'**investigador** és el responsable del contacte directe amb el malalt i d'interpretar el protocol d'actuació per dur a terme l'assaig. L'investigador pot ser principal i únic en un centre, o tenir un o més investigadors col·laboradors. Un investigador pot ser alhora investigador i promotor, especialment en la recerca clínic independent.

El **monitor** és un professional, escollit pel promotor, amb experiència clínic i metodologia, que s'encarrega de coordinar els investigadors dels diferents centres que intervenen en un assaig clínic. Si l'estudi es fa en un sol centre s'encarrega de controlar que tot es faci respectant les normes ètiques i seguint el protocol amb la màxima fidelitat i precisió.

El **patrocinador** no està definit en el document de referència de les Normes de bona pràctica clínic i es considera que és aquella figura, personal o organització, que finança un estudi, sense més responsabilitats.

20. Què és el consentiment informat? Quins grans tipus de consentiment informat hi ha?

El consentiment informat (CI) és el nom que es dona a l'acceptació de participar en un acte assistencial o de recerca per part d'un pacient amb coneixement de causa i condicions de llibertat. La societat ha volgut, d'aquesta manera, garantir que cada ciutadà tingui l'oportunitat de decidir si accepta o no el que se li està proposant. És una ocasió per comprendre la proposta i poder dir que no si hom no en queda prou convençut. Per a un projecte de recerca, el CI ha de ser tan formal com sigui possible, escrit i amb una informació quasi bé exhaustiva per poder donar-lo vàlidament.

El CI vàlid és el que dona una persona **lliure** (és a dir, no coaccionada), capaç legalment i capaç de fet per a aquella decisió i en aquell moment (és a dir, **capaç i competent**) i **ben informada** del que se li proposa i de les seves possibles conseqüències. La comunicació, els fulls d'informació i el diàleg bilateral són una part fonamental del procés i el professional és el responsable de calibrar la comprensió d'aquests fulls. El full de consentiment, normalment a part, explicita finalment si s'accepta o no la proposta i confirma que es compleixen els requisits d'una decisió autònoma. S'ha de tenir present que, en el cas de les persones menors d'edat, per entrar en un projecte de recerca cal el seu assentiment i el consentiment informat dels pares o tutors, però per sortir-ne el menor no ha de donar explicacions si no vol.

21. Per què el consentiment informat és imprescindible? Quan podria no ser-ho?

Constitueix un debat persistent si en algunes circumstàncies el procés d'obtenció del CI pot ser, si més no en un primer moment, prescindible. Una situació clara és

aquella recerca que es porta a terme a urgències mèdiques i en què el malalt està inconscient o no hi ha temps suficient per dur a terme el procés de CI.

Una situació més debatuda és la que ara s'anomena **assaig d'efectivitat comparada** o **assaig pragmàtic**, en el qual, tot i que l'assignació als pacients participants pugui ser aleatòria, les intervencions que es comparen formen part de la pràctica assistencial comuna. Una situació semblant és la que es presenta en aquelles iniciatives de millora de la qualitat i que s'adrecen a l'atenció rutinària per afavorir-ne la millora. Sigui la situació que sigui, tothom està d'acord que ha de ser el CEIC/CEI qui determini en quina tipologia d'estudis el CI podria ser prescindible, si més no, el CI formal (escrit i signat).

Pel que fa a la tipologia, cal diferenciar principalment el **CI específic**, el més comú, que és aquell atorgat i en què s'esmenta clarament la recerca que es portarà a terme, del CI genèric. En aquest sentit, arran del desenvolupament dels biobancs (amb material biològic de diversa mena, ADN, cèl·lules, teixits), ha sorgit la possibilitat d'un **CI genèric** en què un CI inicial pot cobrir, si així s'ha previst en la informació proporcionada prèviament a l'individu participant, que hi pugui haver recerques posteriors relacionades amb la inicial, incloses les investigacions que poden ser realitzades per tercers i les cessions d'aquestes dades o mostres identificades i identificables.

22. Puc estar participant/inclòs en un projecte de recerca clínica sense el meu coneixement?

En principi no, ja que aniria contra la llei i podria ser punible. Ningú no pot participar en un projecte de recerca si prèviament no ha atorgat el seu consentiment voluntari, lliure i informat.

Qualsevol pacient, en la seva relació amb els professionals de la salut, a l'hora de conversar sobre possibilitats diagnòstiques o terapèutiques, ha de rebre informació suficient sobre el que es coneix (beneficis esperats, riscos previsibles) i el que no.

Quan el que es desconeix predomina, s'ha d'aclarir si es tracta de recerca o d'innovació i en quin marc ètic i científic es duu a terme. Si es tracta de recerca o d'una innovació que s'allunya substancialment de la pràctica comuna, això s'ha de posar de manifest completament i les actuacions han d'anar d'acord amb els requeriments comentats en aquests documents (protocol d'estudi, avaluació per un comitè extern i independent sobre el compliment dels requisits ètics i la validesa científica, consentiment informat del participant voluntari).

23. Què vol dir incertesa terapèutica (*equipoise*)? Totes les persones que participen en un estudi assumeixen el mateix risc?

Un assaig aleatoritzat està justificat sempre que hi hagi una incertesa honesta dins de la comunitat clínica i científica sobre quin tractament és el més recomanable. Precisament és aquesta manca de consens la que genera la necessitat d'un estudi.

Qualsevol persona que participi en un assaig ha de poder ser assignada a qualsevol dels grups d'intervenció sense que això els provoqui un desavantatge ressenyable. És el que coneixem com a principi d'*equipoise* (incertesa terapèutica). Per tant, si durant l'assaig els resultats preliminars demostren que una branca de tractament (un grup de pacients que rep una determinada alternativa terapèutica) és definitivament superior a l'altra, per respectar l'*equipoise*, cal plantejar si l'assaig s'ha d'aturar. Aquesta qüestió no és fàcil de resoldre, especialment si els riscos són menors, ja que també l'aturada prematura d'un assaig comporta els seus problemes.

Fer comprendre al potencial participant aquest concepte és una part important de la feina dels investigadors quan recluten persones per als seus estudis.

Abans de proposar una recerca, els investigadors han de decidir honestament si poden demanar un sí a les persones que estan reclutant. L'autonomia del potencial participant s'expressa en la seva llibertat per acceptar o no, però

l'autonomia responsable dels investigadors s'ha d'exercir a l'hora de plantejar o no i proposar o no un estudi.

24. Què s'entén per equívoc terapèutic? Qui participa en un estudi rep sempre tractament eficaç?

Com que la relació clínica ha d'estar basada en la confiança, el fet que sigui el mateix metge que atén el pacient qui el convida a participar com a subjecte d'experimentació pot generar el que es coneix com a **equívoc terapèutic**. El pacient creu que l'experiment ha estat dissenyat per al seu benefici individual perquè li ha proposat "el seu metge", mentre que realment l'objectiu primari del projecte no és beneficiar-lo a ell concretament, sinó l'obtenció de nou coneixement que podrà beneficiar, hipotèticament, futurs pacients. Per a un pacient pot ser molt difícil assumir que el seu metge li administrarà una substància inactiva biològicament tot i trobar-se en el marc d'un assaig clínic aleatoritzat i controlat amb placebo.

Així doncs, tota persona que participi en un estudi clínic ha de tenir clar que l'objectiu principal no és el seu benefici individual (aquest benefici és només possible), tot i que es vetllarà escrupolosament per la seva seguretat.

25. Què és el placebo? Per a què s'utilitza?

El placebo és una substància inerta o procediment simulat que biològicament és similar al no-tractament, però clínicament, en alguns casos, pot produir efectes similars als tractaments actius ("efecte placebo"). Per tant, tot i ser considerat biològicament inactiu, quan s'utilitza en recerca pot produir efectes favorables i adversos en els pacients (efecte "placebo" o "nocebo", respectivament).

Rebre placebo com a "controls" podria, si més no, no anar en benefici dels pacients reclutats, i els professionals sanitaris tenen el deure de proporcionar el

millor tractament al seu pacient L'ús de placebo no genera gaires reticències quan la malaltia que s'estudia no disposa de tractaments efectius provats en la pràctica clínica, però, quan disposem ja de tractaments d'eficàcia ben establerta en el moment d'iniciar els assaigs, sí que genera controvèrsies ètiques.

En recerca, només es pot utilitzar placebo si està plenament justificat metodològicament ("si no hi ha cap més remei") i si no hi ha tractaments estàndard eficaços que, si són evitats o retardats durant el temps que duri l'estudi, condicionarien de manera significativa el pronòstic o la qualitat de vida, definits sempre des de la perspectiva dels participants. D'aquí se'n deriva que la informació, sempre rellevant en recerca, té una importància crítica quan les persones en un dels braços d'intervenció rebran placebo.

26. Com es poden sospesar els beneficis i riscos de participar en un projecte de recerca?

Els éssers humans que participen en recerca poden sofrir danys. Mentre que la pràctica mèdica s'orienta cap a la cerca del benefici per a la salut del pacient, la mateixa naturalesa de la recerca biomèdica implica incertesa sobre les conseqüències positives o negatives per al participant.

Però qui vulgui experimentar en humans haurà de respectar les persones sense instrumentalitzar-les més enllà d'un límit acceptable. Potser hi hauria experiments tècnicament millors i més rendibles en coneixement, però no els podrem fer en humans. Si participen persones en recerca apareix immediatament una relació clínica de respecte i responsabilitat.

La decisió de participar en un estudi de recerca clínica és complexa. En el fons, es tracta de ponderar potencials beneficis i riscos, com en qualsevol altra decisió sanitària. És bàsic que els potencials participants facin aquesta ponderació abans d'acceptar la seva inclusió, consultin sense por l'investigador i esmercin el temps necessari a compartir les seves inquietuds, ja sigui amb els mateixos professionals

o amb persones de la seva confiança. Els riscos específics de cada protocol de recerca han ser descrits en el document de consentiment que s'ha de signar sempre abans de participar. A més, aquest document ha de ser discutit abans de la signatura amb el participant i amb un membre de l'equip de recerca, que ha de respondre a totes les preguntes que es puguin suscitar.

27. Què s'entén per poblacions vulnerables?

Vulnerabilitat vol dir “susceptibilitat inusual al dany”. L'amenaça de danys és generada sovint per un desequilibri entre l'individu i l'entorn. El Council for International Organizations of Medical Sciences aporta una altra dimensió: “Les persones vulnerables són aquelles relativament o absolutament incapaces de protegir els seus propis interessos”. Per tant, vulnerabilitat no és simplement un sinònim de “risc elevat”, sinó que també fa referència a individus sense les condicions òptimes per prendre decisions de forma informada i lliure (presoners, immigrants, individus sense assegurança, gent gran sense recursos suficients, etc.).

En recerca, el respecte a la vulnerabilitat implica precaucions i cures extra per evitar els danys i compensar-los, però sense deixar de respectar la dignitat. S'ha d'evitar l'explotació dels més vulnerables en recerca, però sense que una excessiva precaució ens porti a la discriminació (privar aquestes persones del coneixement sobre els seus problemes de salut que genera la recerca).

28. Quins són els trets distintius de la recerca en salut mental?

Potser l'ideal és que no hi hagués diferències entre la recerca en salut mental i l'adreçada a altres problemes de salut si tendim a eliminar l'estigma que ha rodejat secularment els malalts mentals.

Però qüestions com ara la competència per consentir participar en recerca tenen encara més importància quan investiguem malalties mentals que potencialment la poden afectar. S'ha d'evitar que les persones amb limitacions de comprensió siguin manipulades per induir-les a participar, però tampoc no s'ha de privar totalment, en nom de la prudència, les persones amb trastorns mentals dels potencials beneficis de la recerca en les malalties que pateixen. Un excés de prudència pot sotmetre aquests pacients als riscos de tractaments empírics no provats científicament en l'assistència clínica habitual. És a dir, per no córrer riscos en recerca en una mostra petita, els assumiríem en assistència en la globalitat dels malalts.

La recerca en salut mental també es troba amb dificultats metodològiques derivades de l'absència de marcadors biològics per avaluar resultats i per definir les mostres experimentals. Tot i els avenços recents en aquest sentit, la recerca en salut mental és, ara per ara, dependent d'escales i avaluacions amb un fort component subjectiu, per la mateixa naturalesa de la inexistència de biomarcadors objectius en la malaltia mental.

29. Què cal saber sobre l'ús en la recerca de les mostres de teixits? Què són els biobancs?

La Llei 14/2007, de recerca biomèdica i el Reial decret 1716/2011 els defineixen com a establiments públics o privats, sense ànim de lucre, on es guarden mostres biològiques amb finalitats de diagnòstic o de recerca biomèdica i que a l'hora d'organitzar-se tenen en compte criteris d'ordre i qualitat i la destinació de les mostres.

Com en qualsevol altre estudi de recerca, sempre que es demani el consentiment per obtenir i guardar mostres biològiques hi ha d'haver un projecte aprovat per un CEIC. Aquest consentiment es dona perquè el material biològic s'incorpori a un biobanc i es pugui utilitzar per a recerca mèdica, sempre sota la supervisió d'un

comitè científic i d'un comitè ètic. Les mostres es dissociaran perquè no sigui possible la identificació del pacient i es garantirà la confidencialitat i la seguretat d'aquesta persona.

S'ha de recordar que el teixit humà no es pot vendre, però un cop modificat de manera substancial i convertit en durable, pot beneficiar el malalt que l'ha donat però també la societat en general i, per tant, es pot fer donació a altres investigadors dels excedents d'aquestes mostres. Ara bé, els biobancs només poden acceptar mostres que provenguin de professionals de la salut i no d'individus o famílies sense la mediació d'aquests professionals.

30. Què cal conèixer en els estudis amb mostres d'ADN?

Les mostres emmagatzemades en un biobanc poden ser útils per investigar moltes malalties i les característiques genètiques de les poblacions humanes, així com la creació de fàrmacs d'ús més personalitzat mitjançant la farmacogenètica i la farmacogenòmica. Totes aquestes recerques tenen com a base l'estudi de la molècula d'ADN obtinguda de cèl·lules sanguínies, de la pell, dels cabells, dels ossos o gàmetes i de qualsevol altra cèl·lula que tingui un nucli.

Si en el transcurs de l'estudi es detecta una troballa inesperada en el participant, ha d'estar prevista i organitzada la derivació del participant a un centre assistencial per al diagnòstic i la instauració del tractament adequat, i això en principi no hauria de comportar-li cap cost.

El participant també ha de conèixer la possibilitat que les seves mostres es transvasin a un altre centre de recerca i fins i tot a un altre país i, per això, caldrà també que consti el seu consentiment previ. Igualment, ha de conèixer que segons la legislació vigent és totalment possible patentar un producte derivat d'una mostra biològica.

31. Es pot fer o s'ha de fer recerca en les anomenades *medicines complementàries o alternatives*?

El mètode per avaluar i comprendre els efectes de les medicines complementàries o alternatives (MCA) en principi no hauria de diferir del que fa la medicina convencional. Hi ha múltiples estudis que, amb aquestes eines (assaig clínic controlat i aleatori, estudis observacionals, etc.), permeten destriar els efectes reals de la intervenció d'altres efectes (principalment placebo) o la seva comparació amb alternatives mèdiques convencionals. S'ha argumentat la dificultat en moltes d'aquestes pràctiques de poder efectuar un emmascarament apropiat i de fer estudis amb cegament doble o triple. L'experiència amb l'acupuntura fictícia (agulles que no penetren en llocs que no formen part dels clàssics meridians o que no hi punxen) mostren que sí que és possible, com també ho ha de ser per a productes que s'ingereixen per via oral.

Malauradament, la medicina convencional, amb la seva creixent especialització i subespecialització (pels avenços en el coneixement i el progrés tècnic), amb un focus excessiu en l'òrgan o alteració particular, sembla que ha perdut aquesta visió més conjunta, més global i holística, i sembla que ha deixat de considerar el malalt com un tot (més que no pas la malaltia), amb les circumstàncies que l'envolten i l'afecten.

Algunes MCA també sembla que es fonamenten en una nul·la incertesa diagnòstica i preserven la suficient ambigüitat per jutjar beneficis qualsevol resultat que aparegui. El ritual també pot tenir un important efecte placebo. Per això, les MCA s'haurien d'integrar en la mateixa categoria que la medicina convencional per valorar la utilització terapèutica d'aquest efecte.

Algunes MCA, en especial les considerades sistemes integrals (acupuntura, naturopatia, homeopatia), poden tenir un reconeixement en l'àmbit dels col·legis professionals o societats científiques, sempre que l'exerceixin els seus membres, fet que representa un afegit en la seguretat o el risc que les MCA poden comportar. Tot i que les MCA es presenten com a més naturals i innòcues, això no

sempre és així (herbes que són autèntics verins, infeccions, intoxicacions i sobredosis, dislocacions, etc.). El problema més greu és, però, quan la pràctica d'aquestes MCA priva o aparta el pacient d'una medicina convencional efectiva.

32. Què vol dir integritat dels investigadors i per què és necessària?

Els codis de bones pràctiques científiques, que tota institució de recerca científica ha de tenir, no són només recomanacions tècniques, sinó també ètiques. L'European Science Foundation ha definit uns principis clars: honestedat, fiabilitat, objectivitat, imparcialitat i independència (en especial dels grups d'interès, siguin ideològics o polítics o grups de pressió, siguin d'interessos econòmics o financers), comunicació oberta, deure de curació (envers els participants o subjectes de la recerca, siguin humans, animals, medi ambient o objectes culturals), justícia i responsabilitat per a les futures generacions de científics (en la formació, quant a les normes de conducta, mitjançant la tutoria i la supervisió).

La primera responsabilitat en els casos de mala pràctica científica correspon a les institucions. Són aquestes institucions les que han de vetllar pels principis d'una conducta responsable, incorporar els mecanismes i processos d'avaluació i recerca dels casos de mala conducta i establir els principis addicionals aplicables internament.

33. Què és el biaix de publicació i per què no es publiquen tots els estudis?

Bona part de la recerca que es porta a terme no s'arriba a publicar mai. Hi ha una tendència dels investigadors a publicar de manera preferent els estudis en quals els resultats s'adeqüen a les seves idees prèvies o que serien preferibles per a les institucions on treballen o que financen la seva recerca. És així com, encara que s'hagin presentat resultats preliminars a congressos i reunions mèdiques, dels

quals els mitjans de comunicació s'han fet ressò i han creat expectatives no sempre fonamentades, els estudis no s'acaben publicant. No s'ha demostrat l'efecte que s'esperava de la intervenció objecte de recerca. És a dir, l'efecte no existeix, la intervenció és inútil. I aquesta és una informació que sí que val la pena compartir, perquè entre altres conseqüències estalviaria recerques inútils i redundants, que òbviament poden exposar els subjectes a riscos d'efectes adversos del tot innecessaris.

Trobar que un determinat medicament o una nova intervenció cura una malaltia abans inguarible és una notícia raonablement prioritària. Per això hi ha molts menys treballs amb resultats negatius publicats. Sobretot si reconeixem que el paradigma cultural dominant en l'àmbit de la medicina actual és el de fer i afegir (exploracions, intervencions, etc.), a la qual cosa es dóna molt més valor que deixar de fer, encara que sigui allò que no afegeix valor, perquè resulta més car, s'ha demostrat finalment inútil o és més perjudicial del que es pensava.

Per neutralitzar tant com sigui possible els efectes d'aquest biaix, s'han establert registres internacionals que inclouen tots els estudis en humans, des del seu disseny abans no comencin; apleguen periòdicament informació sobre el seu desenvolupament, i culminen amb la incorporació dels resultats obtinguts. A Espanya, tots els estudis clínics s'han de registrar a l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris (AEMPS), que n'autoritza la realització. Hi ha també els registres americà i europeu.

34. Per què està regulada la recerca en humans?

Convé que la recerca en humans estigui regulada perquè l'interès de la ciència, de la societat o dels promotors de la recerca estigui sempre subordinat al benestar de les persones que participen en l'estudi; per això, tots els protocols i procediments que s'utilitzaran han d'estar supervisats per un comitè d'ètica d'investigació clínica (CEIC). Aquests comitès tenen en compte un conjunt de lleis i altres recomanacions —la Declaració d'Hèlsinki, les Normes de bona pràctica clínica de

la Conferència Internacional d'Harmonització, les recomanacions del Consell per a Organitzacions de Ciències Mèdiques (CIOMS)—, que per exemple defineixen les funcions i les responsabilitats dels investigadors, la informació que es donarà als qui participin en l'estudi, com es farà l'avaluació dels riscos, o com s'obtindrà el consentiment dels participants, entre moltes altres qüestions.

35. Què són els CEIC/CEI?

Aquestes sigles fan referència als comitès ètics d'investigació clínica (CEIC) i als comitès ètics d'investigació (CEI), que defineixen un grup de persones encarregades per llei d'avaluar els projectes de recerca clínica que es vulguin dur a terme, abans que es comencin. També tenen encomanat fer el seguiment del desenvolupament dels projectes de recerca. De totes les seves reunions, activitats i dictàmens s'aixequen actes i, per tant, queden registrats adequadament. Dels CEIC en formen part metges, infermers, farmacèutics, especialistes de diferents branques, advocats, i altres persones, tots ells acreditats per les autoritats sanitàries i amb compromís de confidencialitat. L'opinió d'un comitè representa un esforç conjunt entre experts i no experts per anticipar el que pot passar a un subjecte de recerca amb les intervencions o tractaments a què se'l vol sotmetre.

L'estructura i el funcionament dels CEIC o CEI estan molt regulats, però són comitès que actuen a escala local (hospital, centre d'atenció primària), tot i que alguns CEIC tenen altres centres sanitaris "afiliats" i en algunes comunitats autònomes espanyoles hi ha un únic CEIC operatiu. A Espanya hi ha lleis transposades de la Unió Europea i d'altres pròpiament espanyoles. Bàsicament, el Reial decret 223/2004, d'assaigs clínics, la Llei 14/2007, de recerca biomèdica, l'Ordre SAS/3470/2009, d'estudis observacionals i postautorització dels medicaments i el Reial decret 1616/2009, de productes implantables actius són les principals vies d'arribada al procés d'autorització i legalització d'un projecte de recerca.

36. Qui supervisa els CEIC/CEI?

Una de les condicions que estableix la llei és que els CEIC/CEI han de ser independents, la qual cosa pot semblar una contradicció amb el fet que puguin estar supervisats. No obstant això, hi ha un conjunt de normes, lleis i tradicions tendents a garantir que els CEIC/CEI segueixin unes regles molt estrictes preestablertes. Un fet que cal tenir en compte, potser no gaire favorable, és la diversitat de comitès d'ètica existents en el camp biomèdic a Espanya i, en general, en l'àmbit europeu.

No hi ha un estàndard ni un tracte únic que serveixi per a l'avaluació de tots els projectes de recerca, ni les diferents persones que componen els comitès tampoc no han de compartir necessàriament les mateixes visions i valors. Malgrat aquesta diversitat de projectes i l'heterogeneïtat dels membres dels CEIC/CEI, s'intenta homogeneïtzar l'avaluació que duen a terme aquests comitès, de manera que sigui equànime i permeti garantir millor tant el rigor científic com la valoració ètica i les tasques dels CEIC/CEI.

37. Què són les anomenades *agències reguladores* i quines són?

Hi ha unes agències específiques —la Food and Drug Administration (FDA) dels Estats Units d'Amèrica i la seva homòloga a Europa, l'European Medicine Agency (EMA)— que tenen la responsabilitat de protegir i promocionar la salut pública i animal mitjançant l'avaluació i la supervisió dels medicaments. També s'encarreguen de supervisar la seguretat i d'avaluar el balanç benefici-risc dels medicaments. A escala estatal hi ha l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris (AEMPS), que s'ocupa de l'avaluació i l'autorització de medicaments d'ús humà, el seguiment continuat de la seguretat i l'eficàcia dels medicaments comercialitzats i l'autorització dels assaigs clínics.

38. Què ha de saber el participant sobre l'investigador o investigadors?

El subjecte de recerca té dret a saber si l'investigador principal té prou experiència i solvència per dur a terme les activitats que comporti l'estudi o l'experiment. Molts cops, és la confiança amb el professional i l'investigador allò que determina la participació, però la consideració de la competència de l'investigador, que s'ha de fer patent, l'ha de garantir la institució a la qual pertany l'investigador, ja que la qüestió de la competència, és a dir, la formació suficient i la capacitat professional, també es podria plantejar a escala assistencial.

Altrament, també pot ser d'interès conèixer quina mena de relació hi ha entre els investigadors i els promotors o els patrocinadors de l'estudi per valorar el risc de forçar la intervenció assajada o els resultats que en puguin sortir, segons el grau d'independència entre investigadors i promotors. Sobretot, segons les conseqüències que per als investigadors puguin tenir els resultats de la recerca.

39. Què són els conflictes d'interessos? Quins altres n'hi ha a part dels financers?

Conflicte d'interessos és la col·lisió entre diversos interessos que puguem tenir, en aquest cas, que tinguin els responsables de la recerca. Tenir interès en la recerca no solament no seria dolent, sinó que també hauria de ser un mínim exigible a qualsevol investigador. El problema és, naturalment, quan aquest interès pot entrar en competència amb altres interessos, ja siguin econòmics o d'una altra mena (prestigi, promoció professional, vanitat, etc.).

L'existència d'interessos econòmics o financers és el motiu que més sospites desperta quant als biaixos als quals eventualment s'exposa una recerca. Si hi ha una alteració voluntària dels resultats o una manipulació dels procediments amb la voluntat d'assolir uns resultats favorables no estem parlant de conflicte d'interessos, sinó de mala pràctica o frau. Els conflictes d'interessos no afecten

exclusivament els investigadors. També poden influir mitjançant les relacions de parts interessades sobre els professionals de la salut i les societats científiques. Qualsevol gratificació genera, de manera conscient o no, un fenomen de reciprocitat que es coneix d'antic (*quid pro quo*). Per això s'ha dit que un professional de la salut o un investigador no hauria de rebre cap regal o prebenda que no pugui confessar als seus pacients o als individus a qui planteja participar en un estudi clínic.

40. Quan és un incentiu indegut la remuneració dels individus participants en un projecte de recerca?

És difícil diferenciar, en els participants voluntaris en un projecte de recerca, la compensació de la remuneració. En la primera, el que es fa és reembossar als individus les despeses incorregudes en la seva participació (desplaçaments, hores de dedicació, molèsties, etc.). Una situació diferent és quan els participants en assaigs de fase I, que solen ser estudiants de ciències de la salut o altres universitaris, busquen un ingrés extra o, també, la d'individus que repetidament fan d'aquesta activitat un mitjà de vida o subsistència (els cobais professionals).

La remuneració als individus participants en la recerca en ciències de la salut i que va més enllà del reemborsament de despeses és molt comuna i no deixa de ser un tema contenciós en què la decisió de la quantia correspon al CEIC/CEI. Mentre que alguns creuen que és erroni pagar als individus (malalts o sans) que participen en la recerca, per a d'altres no és sols totalment acceptable, sinó fins i tot necessari per afavorir el reclutament (fer-lo més atractiu).

Per incentiu indegut s'ha d'entendre una influència excessiva, però la influència pot venir en altres formes a part d'una compensació econòmica, tot i que és precisament la monetària la que crida més l'atenció. Es tracta de no arribar a un moment en què la influència que es pot exercir sobre la persona que participa en la recerca passi a ser irresistible i el subjecte sigui empès a eleccions no

desitjades. Tanmateix, es pot seguir pensant que, tot i la influència excessiva, hom pot refusar l'ofertament o abandonar en qualsevol moment. No hi ha dubte que l'individu participant (nivell socioeconòmic i educatiu/cultural) i, també, el seu context (personal, familiar i social) són elements de gran importància.

41. Quines són les implicacions econòmiques de la recerca?

La competitivitat entre investigadors i en la mateixa indústria per captar quotes de mercat més elevades representa un condicionant de moltes conductes i pràctiques que poden vorejar l'ètica i, alguns cops, la legalitat. Un assaig clínic (fase III, és a dir, que es prova en centenars o milers de pacients) en humans fallit o la retirada d'un producte comercialitzat, quan apareixen uns efectes adversos no detectats durant els assaigs, poden ser un desastre borsari per a una empresa farmacèutica o una d'aquestes grans corporacions multinacionals.

Els quatre principis bàsics que Robert K. Merton proposava a mitjan segle xx com a particulars de l'activitat científica, que són el comunitarisme, la universalitat, el desinterès i l'escepticisme (CUDOS), sembla que s'han substituït per d'altres: propietat, localisme (és a dir, privacitat), autoritat, comissió (encàrrec) i expertesa (PLACE). Són, però, el compartiment de coneixement i el desinterès els valors més afectats, ja que els problemes lligats a la propietat intel·lectual (patents, especialment) i els conflictes d'interessos s'han generalitzat a tots els àmbits.

42. Hi ha assaigs clínics no promoguts per la indústria?

La majoria dels assaigs clínics que es duen a terme a Espanya i al món són promoguts per la indústria. Els assaigs clínics promoguts pels investigadors busquen l'adquisició de nou coneixement o una evidència nova o més bona per a la millora de l'atenció als malalts. Solen ser estudis sobre innovacions

diagnòstiques o terapèutiques que no atreuen la indústria o, fins i tot, poden anar en contra dels seus interessos comercials.

No hi ha dubte que aquests assaigs promoguts pels investigadors poden tenir més impacte que aquells promoguts per la indústria, ja que constitueixen una recerca clínica orientada al malalt i a la millora de l'atenció. Cal que les agències públiques finançadores de la recerca i les institucions sense ànim de lucre en segueixin promovent la realització.

43. Què són els costos indirectes de la recerca clínica? Qui afecten i per a què serveixen?

En recerca, i amb estreta relació amb projectes de recerca, hi ha també unes despeses que no estan directament relacionades amb el projecte, però que també estan presents i que són imprescindibles per a la mateixa activitat de recerca: costos per operacions generals (els esmentats primerament), serveis de biblioteca i recursos electrònics, de compra, d'assessorament legal, de suport estadístic, de gestió i administració, de tecnologies de la informació i comunicació, de transferència tecnològica, etc. Fins i tot universitats i centres de recerca solen generar una partida per autofinançar projectes propis de recerca, investigadors en formació o per al suport inicial d'empreses emergents (*start-up*) creades.

Les institucions de recerca, siguin centres, hospitals o universitats, han de recuperar aquests costos indirectes per mitjà de les subvencions públiques per a projectes de recerca (aconseguides en convocatòries públiques i competitives), mitjançant contractes amb la indústria farmacèutica, productes sanitaris o venda de serveis. Pel que fa als centres sanitaris, és important diferenciar les activitats de recerca de les purament assistencials, ja que no tan sols hi ha raons ètiques (requisits ètics de la recerca) i científiques (les activitats assistencials tenen un resultat previsible o probable, mentre que la recerca és per principi incerta), sinó

també raons econòmiques (no es pot carregar sobre els pressupostos assistencials públics, ja de per si limitats, les despeses de recerca).

44. Podria ser obligatòria la participació del ciutadà en els estudis de recerca?

Els darrers anys s'han exposat algunes opinions a favor que la participació de la població general en determinats estudis de recerca en ciències de la salut tingui caràcter obligatori. S'ha dit que la recerca en ciències de la salut és tan important que hi ha una obligació moral de continuar-la i de participar-hi. Encara que aquesta proposta pot resultar atractiva per a alguns investigadors i legisladors, i que certament la participació voluntària com a subjecte de recerca es pot traduir com un lloable exercici de solidaritat que, en general, caldria promoure, són moltes les objeccions que es poden posar a aquesta possible obligació legal. Aquestes raons es basen, d'una banda, en la consideració de la recerca com un bé desitjable més que com una obligació rigorosa en sentit ètic i, de l'altra, en els enormes problemes que es plantegen si es vol evitar el paternalisme, la tirania legal o fins i tot la injustícia.

45. Quines són les preguntes clau que hom ha de plantejar sobre un assaig clínic per decidir si hi participa? Llista de verificació

- Quin és el títol de l'estudi?
- Quin és el nom del producte objecte de l'estudi?
- Qui és l'investigador principal d'aquest estudi?
- On es farà aquest estudi?
- Qui el finança; es tracta de la indústria o són fons públics?
- Quin comitè d'ètica d'investigació ha aprovat l'estudi i en farà un seguiment?
- Per a què serveix que jo participi en aquest estudi?

- De què tracta l'estudi?
- Quin és l'objectiu de l'estudi? Per què és necessari?
- De quina manera la recerca ajudarà els metges a entendre i millorar el tractament de la meva malaltia?
- De quina manera aquest estudi m'ajudarà a mi, els meus familiars o qualsevol altra persona que pateixi la mateixa malaltia?
- De quina manera afectarà la meva vida quotidiana la participació en aquest estudi?
- Quins són els tractaments estàndard per a la meva malaltia?
- Què és el més probable que em passi sense aquest nou tractament?
- Hi ha riscos pel fet de participar en l'estudi? Si és així, quins són? Quina és la freqüència i la magnitud dels efectes adversos?
- La participació en l'estudi comporta algun tipus d'intervenció cruenta important (punció lumbar, biòpsia, endoscòpia, etc.)?
- Es prendran mostres biològiques del meu cos? Quines i quantes?
- Es faran estudis genètics?
- La participació en aquest estudi comporta algun altre canvi en la medicació que estic prenent actualment?
- Hi ha una assegurança per al cas que es produeixin efectes adversos?
- Hi ha previst el reemborsament de les despeses per transport, dietes, pèrdua d'hores de feina, etc.?
- Existeix alguna contraprestació econòmica pel fet de participar en l'estudi?
- L'investigador rep alguna compensació pel fet que jo hi participi?
- Si decideixo no participar-hi, quines en són les conseqüències?