

AVANCES EN ESTUDIOS DE INVESTIGACIÓN Y CALIDAD BIOMÉDICA, PROPUESTAS DE MEJORA NORMATIVA*

Isaac

Martínez Bendayán

*Cardiólogo. Comité Ético de Investigación A Coruña-Ferrol
Hospital Universitario de A Coruña*

Alicia

Martínez Patiño

*Bachillerato Internacional. IES Rosalía de Castro
Santiago de Compostela*

Natalia

Cal Purriños

*Delegada de protección de datos. Comité Ético de Investigación A Coruña-Ferrol
Fundación Profesor Novoa Santos A Coruña*

Agradecimientos: Carlos Rodríguez Moreno, Lucía Fuster Sanjurjo, Alejandro Pazos Sierra, José María Rumbo Prieto, Carmen Mella Pérez, Gonzalo Peña Pérez. Miembros del Comité Ético de Investigación A Coruña-Ferrol.

SUMARIO

1. Introducción. 2. Objetivos. 3. Investigación biomédica. 3.1 Investigación biomédica cuantitativa. 3.2 Investigación biomédica cualitativa. 3.3 Marco normativo en investigación biomédica. 3.4 Responsabilidad de los Comités éticos de investigación. **4. Estudios de calidad.** 4.1 Estudios de calidad asistencial. 4.2 Registros. 4.3 Gestión de seguridad de pacientes. 4.4 Historia clínica electrónica. 4.5 Marco normativo en calidad asistencial. 4.6 Responsabilidad de los Comités éticos de investigación. **5. Temas específicos de especial sensibilidad y/o complejidad.** 5.1 Consentimiento informado. 5.2 Irregularidades del consentimiento. 5.3 Territorialidad. 5.4 Derecho internacional. 5.5 Innovación tecnológica y salud (BigData, Inteligencia Artificial, ...) **6. Márgenes de mejora en investigación biomédica y estudios de calidad, propuestas normativas.** 6.1 Investigación bioética. 6.2 Estudios de calidad. 6.3 Comités de ética de investigación. **7. Conclusiones. 8. Bibliografía.**

RESUMEN

La elaboración de una normativa sencilla y adaptada a las diversas y nuevas metodologías en investigación biomédica debe garantizar los derechos fundamentales de las personas participantes sin dificultar el progreso científico.

PALABRAS CLAVE

Investigación biomédica, análisis de datos, Comité Ético de Investigación, consentimiento informado.

ABSTRACT

The development of simple regulations adapted to the various and new methodologies in biomedical research must guarantee the fundamental rights of the participants without hindering scientific progress.

KEYWORDS

Biomedical investigation, data analysis, Research Ethics Committee, informed consent.

* Trabajo candidato al Premio Derecho y Salud 2021. El Jurado que concedió este galardón estuvo presidido por Javier Sánchez Caro e integrado por David Larios Risco, Juan Luis Beltrán Aguirre, Yolanda Gómez Sánchez, Rafel Millán Calenti y Francisco Miguel Bombillar Sáenz, este último en calidad de Secretario. El fallo del jurado se hizo público el 15 de septiembre de 2021.

1. INTRODUCCIÓN

Los nuevos métodos para el análisis masivo de datos y muestras biológicas no solo sirven para avanzar en la investigación biomédica, también contribuyen al avance en la prevención, diagnóstico, control y seguimiento de los procesos clínicos y asistenciales de los que se benefician los usuarios del sistema sanitario. Los poderes públicos tienen, por una parte, la encomienda de promocionar la investigación científica y técnica en beneficio del interés general¹ y, por otra parte, garantizar el respeto y la protección de los derechos humanos y las libertades públicas que pudieran resultar afectados por la actividad investigadora.

Sigue siendo necesario el desarrollo de legislación que asegure este equilibrio y evite cualquier posible vulneración respecto de los derechos fundamentales de la persona. La actual legislación en protección de datos es especialmente garantista con los mismos, lo que dificulta tanto la elaboración de proyectos de investigación como la posibilidad de análisis de calidad asistencial. Es necesario encontrar soluciones normativas que permitan llevar a cabo los estudios en salud y seguir protegiendo eficazmente los derechos fundamentales de las personas.

Actualmente, la ley establece órganos colegiados constituidos por profesionales a los que se le exige la capacidad técnica necesaria para garantizar los aspectos éticos, jurídicos y metodológicos de la investigación en salud. Los Comités Éticos de Investigación (CEIs) se conforman con este fin. Los proyectos que se realicen en cualquier centro que pretenda llevar a cabo investigación biomédica requieren de su previo informe favorable. Se crea también el Comité de Bioética estatal como órgano competente en el debate de todos aquellos aspectos éticos del ámbito biomédico de relevancia para la elaboración de códigos de buenas prácticas a adoptar por los CEIs. Estos deben, asimismo, asesorar a los investigadores en la modificación de sus estudios para que cumplan la normativa. Sin embargo, esta misma normativa puede causar dificultades en el proceso investigador, debido a que no se adecua a situaciones específicas o a la existencia de vacíos legales. El hecho de que los Comités estén compuestos por expertos de diferentes ámbitos los convierte en órganos capacitados para contribuir a la adaptación de futuras normativas a novedosas problemáticas en estudios de investigación y/o calidad.

2. OBJETIVOS

Este trabajo trata de analizar el efecto que produce la aplicación de la actual normativa en la

investigación biomédica y en los estudios de calidad asistencial. A partir del diagnóstico de carencias o vacíos normativos, se tratarán de proponer aquellos cambios normativos que perfeccionen el trabajo de los investigadores y/o equipos de gestión médica manteniendo indemnes los derechos fundamentales de los usuarios de los servicios de salud.

Objetivos adicionales de este trabajo abarcan el análisis de la normativa en relación con el consentimiento informado (CI), con la evaluación de nuevas metodologías de la investigación, así como con los nuevos modelos de tratamiento de datos (“big data”) e Inteligencia Artificial.

3. INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA

3.1 Investigación biomédica cuantitativa

La investigación clínica conlleva exigencias éticas, metodológicas y normativas. Desde un punto de vista ético, requiere la existencia de una hipótesis con plausibilidad biológica siendo preferible que exista también plausibilidad experimental u observacional, que los riesgos para los sujetos sean proporcionales al beneficio esperado y que la participación de los sujetos sea voluntaria y se sustente en un CI. Desde el punto de vista metodológico, la investigación clínica cuenta con las diferentes herramientas actuales del método científico epidemiológico, que están bien definidas y universalmente aceptadas. Pero es la normativa la parte más difícil de interpretar y adaptar a cuestiones prácticas y la más dispersa en su ámbito de aplicación, lo que dificulta que los investigadores se mantengan actualizados en los requisitos exigidos para cada caso.

3.1.1 Clasificación de los estudios cuantitativos

A) En su clasificación **según el diseño**, el método epidemiológico establece dos categorías: 1) experimental, si el investigador interviene en la asignación de los participantes en los grupos a comparar, y 2) observacional si no existe esa intervención del investigador.

1. - Ensayo clínico y estudios observacionales^{2,3}

Para demostrar que un resultado no es debido a la evolución natural de la enfermedad, el sujeto y su entorno en una población, es necesario que un grupo de personas (casos), que presenten el factor de estudio, sea comparado con otro grupo (controles) que se parezca lo más posible al grupo de casos pero que no presenten el factor de estudio.

Lo ideal sería que ambos grupos fueran iguales en todo menos en la intervención y, para ello, la manera óptima de aproximarse es la aleatorización, es decir, la asignación por azar, que solo es posible en los estudios experimentales. Es lo que ocurre en el ensayo clínico controlado (ECC), la herramienta más potente y fiable del método epidemiológico y la única capaz de establecer una relación causal entre intervención y resultado.

Cuando no es posible controlar la intervención, el investigador recurre a los estudios observacionales y se limita a observar lo que ocurre en un grupo expuesto o que recibe el factor que se quiere estudiar y lo compara con otro grupo que no está expuesto. Cuanto más parecidos sean ambos grupos en el resto de las variables más fuerza tendrá la asociación y más creíble será el resultado. Generalmente, la credibilidad de la asociación es menor que en los ensayos clínicos.

En estos estudios observacionales, si seleccionamos los grupos en función de estar el factor presente o no, hablamos de estudios de cohortes que, con el tiempo y análisis adecuado, nos permiten determinar el grado de asociación de ese factor (por ejemplo, un medicamento) con todos los efectos (beneficiosos o nocivos) que queramos incluir en el análisis. Este diseño es muy útil para establecer el perfil de efectos positivos y negativos de una exposición o factor sobre la salud de una población.

Si seleccionamos un grupo de personas que presentan un problema de salud y recogemos todas las variables posibles previas y lo comparamos, haciendo la misma recogida exhaustiva con unos controles (siempre lo más parecidos posible) que no presentan el problema de salud, podemos identificar qué variables se asocian a mayor o menor riesgo al problema de salud. Se denominan estudios de casos y controles.

Tras el estudio, puede continuar la recogida de datos indefinidamente para aumentar el número de casos y por tanto la precisión y la fiabilidad con lo que pasan a ser considerados, no estudios, sino “vigilancia” de cohortes (por ejemplo el análisis que hace el Colegio de médicos de Londres⁴ sobre contraceptivos orales desde los años 60 del pasado siglo), o vigilancia de casos y controles (estudio internacional de agranulocitosis y anemia aplásica desde principio de los años 80 del pasado siglo)⁵.

2.- Estudios de intervención sin grupo control

Debido a los amplios recursos de tiempo, dinero, estructurales y metodológicos que requiere un ECC, con frecuencia se recurre a estudios con intervención, pero sin grupo control. Está fuera del alcance de este capítulo exponer las limitaciones de estos estudios, pero de lo dicho anteriormente se infiere que, en general, tienen menos fiabilidad al no poder excluir el devenir de los acontecimientos y de las variables a examen en esos mismos pacientes sin la intervención.

Una aproximación válida en función de los recursos es comparar los resultados con datos, ya publicados o no (controles concurrentes o contemporáneos) o propios de momentos diferentes (controles históricos anteriores al actual estudio)⁶.

Más recientemente se ha acuñado el término “estudios cuasi experimentales”, que proviene del ámbito educativo y de la psicología, donde la investigación de ciertos fenómenos no podía llevarse a cabo siguiendo los procedimientos experimentales. Sería aquella en la que existe una ‘exposición’, una ‘respuesta’ y una hipótesis para contrastar, pero no hay aleatorización de los sujetos a los grupos de tratamiento y control, o bien no existe grupo control propiamente dicho. Los más numerosos son aquellos que consisten en tomar datos antes y después de un acontecimiento o una exposición, elegida o no por el investigador, analizar si ese acontecimiento ha variado los resultados y cómo y cuánto. Por ejemplo, una intervención educativa (la hace el investigador o forma parte de un protocolo) con la hipótesis de que podría mejorar la lactancia materna y su posterior análisis de los resultados. Este tipo de estudios tiene muchas limitaciones y matices en la interpretación que se salen del alcance de este texto, pero requieren menos recursos que los anteriores por lo que son bastante prácticos.

Las publicaciones de casos clínicos y series de casos se considera el nivel más bajo de evidencia científica (exceptuando las opiniones y consensos de expertos, que no consideramos investigación clínica)⁷ pero pueden ser útiles para generar hipótesis de asociación entre una intervención o exposición y efecto beneficioso o nocivo. Pueden ser experimentales (indistinguibles del anterior estudio no controlado) o bien observacionales. Estos últimos han sido muy útiles en generar “señales de alarma” respecto a efectos indeseables no descritos previamente o de baja

frecuencia con medicamentos recién comercializados. Generar señales de alarma a partir de unos pocos casos, permite generar hipótesis que sean comprobadas mediante diseños más específicos que proporcionen evidencia a favor o en contra de su asociación real⁸.

3.- Estudios observacionales transversales

En estos estudios se registran simultáneamente características de una población en un momento determinado y se busca una posible asociación entre algunas de ellas. Puede encontrarse asociación entre unas variables y otras (hábito tabáquico y nivel de ansiedad), pero no se conoce la secuencia temporal de los acontecimientos, así que no es posible establecer relaciones de causalidad (la ansiedad ¿induce el hábito de fumar o a la inversa?)

4.- Estudios observacionales ecológicos

En este caso, el punto de partida son poblaciones agrupadas por áreas geográficas o criterios temporales y permiten establecer la frecuencia de un evento en los grupos de estudio. Los estudios de estadísticas vitales pueden considerarse un subgrupo de estos estudios y han logrado establecer sospechas de relación de causalidad entre un acontecimiento y sus causas (teratogénea por talidomida, aumento de mortalidad con agonistas betaadrenérgicos en asmáticos, mortalidad por tuberculosis y aparición de la estreptomycin, etc.)⁹

5.- Otros estudios

Nos referimos a una amplia gama de estudios que consisten en obtener información mediante cuestionarios, entrevistas, revisión de historias o de recopilaciones. La clave de estos estudios consiste en asegurar el anonimato y la voluntariedad de este ejercicio por parte de los participantes.

B) La clasificación **según el punto de vista administrativo** se caracteriza por considerar al ECC como la herramienta imprescindible para la evaluación de medicamentos y productos sanitarios y su autorización para comercializarlos. Así, se establecen 4 fases claramente diferenciadas.

La fase I constituye la primera vez que se administra un fármaco o producto sanitario a la especie humana y pretende conocer su seguridad en individuos sanos y establecer una primera aproximación a la relación dosis-respuesta farmacológica y entre los parámetros de farmacocinética-farmacodinamia.

No hay grupo control y no se utiliza en fármacos intrínsecamente nocivos (antineoplásicos) cuya evaluación comienza, habitualmente, directamente en la fase II.

En la fase II tiene lugar la primera vez que se administra en enfermos de la patología diana el fármaco o producto sanitario en estudio. Pretende estudiar la seguridad y los parámetros de farmacocinética-farmacodinamia en estos pacientes, y su relación dosis-respuesta terapéutica. Tampoco suele haber grupo control. En situaciones excepcionales (por ejemplo, antirretrovirales a finales de los años 80 del siglo pasado o en la actual epidemia por coronavirus) puede absorber a la fase I y/o fundirse con la fase III.

La fase III es la que identificamos propiamente como ECC desde el punto de vista metodológico: estudio de la eficacia y la seguridad (ésta última mucho menos por lo limitado de su amplitud temporal y número de participantes) a lo largo de como mínimo 12 semanas y controlado con un grupo placebo.

Respecto a los estudios observacionales¹⁰, aquellos que tienen como finalidad complementar la información ya conocida del medicamento sin interferir con la práctica clínica habitual, se han introducido sustanciales modificaciones con la entrada en vigor del nuevo Real Decreto 957/2020, de 3 de noviembre, por el que se regulan los estudios observacionales con medicamentos de uso humano. En la actualidad se diferencia entre estudios observacionales con medicamentos (EOMs) o estudios observacionales con medicamentos de seguimiento prospectivo (EOMs-SP).

Los EOMs son las investigaciones que no cumplen los criterios para considerarse ECC, en las que se recopilan datos individuales relativos a la salud de personas y que se realizan con alguna de las siguientes finalidades:

- determinar los efectos beneficiosos de los medicamentos.
- identificar, caracterizar o cuantificar las reacciones adversas y otros riesgos para la seguridad de los pacientes relacionados con el uso de medicamentos.
- obtener información sobre los patrones de utilización de los medicamentos en la población.

Los EOMs-SP son EOMs en el que los sujetos son seguidos durante un período de tiempo hasta que acontece la variable de resultado, y ésta todavía no se ha producido en el momento del inicio

del estudio. Estos estudios deberán hacer constar explícitamente en su protocolo de investigación, los procedimientos que emplearán para garantizar que la realización del estudio no modifica los hábitos de prescripción o de dispensación de los medicamentos.

C) Clasificación según el tipo de intervención.

Para diferenciar un estudio experimental (con intervención) de uno observacional (sin ella) según la normativa, se introduce el matiz de que toda intervención que se haga no puede ser considerada práctica clínica habitual (PCH). El concepto de PCH en la práctica es más difícil de interpretar de lo que parece. Una intervención, por ejemplo, con una técnica quirúrgica o con un medicamento, puede tener un nivel de evidencia científico máximo, haber sido apoyada y protocolizada por una sociedad o grupos de trabajo científicos o ser de máxima implantación en el sistema sanitario, pero por múltiples razones, no ser PCH en un servicio concreto de un hospital y/o en un periodo concreto, que es, precisamente, el servicio, hospital y periodo donde se va a realizar este estudio en particular. En ese caso, el CEI consideraría este estudio como de intervención; y más importante, es exigible que el investigador informe a los participantes en el estudio que la intervención se le hace exclusivamente por participar y que no la recibiría si no participara en el estudio. Es el investigador quien declara, en el protocolo y en la Hoja de Información al Participante (HIP), que la intervención a estudio es o no PCH; en consecuencia, debe informar detalladamente de las características de la intervención en ambos documentos para que puedan ser evaluados y aprobados en su caso por el CEI correspondiente.

3.1.2 Normativa actual en investigación clínica

Investigación experimental:

- Reglamento (UE) 536/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo de 16 de abril de 2014, sobre los ensayos clínicos de medicamentos de uso humano, y por el que se deroga la Directiva 2001/20/CE.
- Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos y, específicamente, lo dispuesto en su artículo 38 sobre buenas prácticas clínicas.
- Ley 14/2007 del 3 de julio de Investigación Biomédica.

Investigación Observacional:

- Real Decreto 957/2020, de 3 de noviembre por el que se regulan los estudios observacionales con medicamentos de uso humano.

Protección de datos:

- Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016, relativo a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de estos datos y por el que se deroga la Directiva 95/46/CE (Reglamento General de Protección de Datos).
- Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales.
- Instrucción de la Conselleria de Sanidad 2/2020 relativa al protocolo para el tratamiento de datos de salud en estudios de investigación biomédica.
- Instrucción de la Conselleria de Sanidad 7/2019 relativa al protocolo para el tratamiento de datos complementarios a los registros de historias clínicas. Regulación del acceso a la historia clínica y consentimiento informado.
- Ley 3/2001, de 28 de mayo, reguladora del consentimiento informado y de la historia clínica de los pacientes. Ley 03/2005 de 7 de marzo, de modificación de la Ley 3/2001 del consentimiento informado.
- Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica.
- Decreto 29/2009, de 5 de febrero, por el que se regula el uso y acceso a la historia clínica electrónica (DOG de 18 de febrero de 2009) (Galicia). Y Decreto 164/2013, de 24 de octubre, por el que se modifica el Decreto 29/2009, de 5 de febrero, por el que se regula el uso y acceso a la historia clínica electrónica.
- Instrucción de la Conselleria de Sanidad 6/2007 del 1 de marzo de 2007 por el que se establecen normas de acceso a la historia clínica electrónica.

Regulación de la investigación con muestras biológicas:

- Ley 14/2007 del 3 de julio de Investigación Biomédica.

- Real Decreto 1716/2011, de 18 de noviembre, por el que se establecen los requisitos básicos de autorización y funcionamiento de los biobancos con fines de investigación biomédica y del tratamiento de las muestras biológicas de origen humano, y se regula el funcionamiento y organización del Registro Nacional de Biobancos para investigación biomédica.

Regulación de la investigación con productos sanitarios:

- Reglamento (UE) 2017/745 del Parlamento Europeo y del Consejo de 5 de abril de 2017 sobre los productos sanitarios, por el que se modifican la Directiva 2001/83/CE, el Reglamento (CE) n.º 178/2002 y el Reglamento (CE) n.º 1223/2009 y por el que se derogan las Directivas 90/385/CEE y 93/42/CEE del Consejo.
- Real Decreto 1591/2009, de 16 de octubre, por el que se regulan los productos sanitarios (vigente en todo lo que no se oponga al Reglamento (UE) 2017/745).
- Real Decreto 1616/2009, de 26 de octubre, por el que se regulan los productos sanitarios implantables activos (vigente en todo lo que no se oponga al Reglamento (UE) 2017/745).

Red Gallega de CEIs:

- Decreto 63/2013 del 11 de abril que regula los CEI gallegos.

Otros relacionados:

- Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios.

3.2 Investigación biomédica cualitativa

3.2.1 Descripción y principios:

En un sentido amplio del concepto, la investigación cualitativa (ICU) es un tipo de investigación empírica de tipo descriptiva no basada en la recopilación de datos numéricos. Los datos se recogen de los hechos narrados o escritos (discurso) por cada una de las personas (informante) y de la conducta observable (actos). La ICU, desde el ámbito de ciencias de la salud, es un tipo de investigación cuyo objetivo es la comprensión de las realidades individuales con una experiencia de vida concreta, más que identificar el fenómeno del estudio o relaciones de causa-efecto.

Una de las desventajas que generalmente se le ha atribuido a la ICU es la falta aparente de validez y confiabilidad que tiene respecto a los estándares de la investigación cuantitativa. Guba y Lincoln¹¹ describen los criterios que se utilizan para evaluar la calidad científica y rigor metodológico en proyectos ICU. Estos incluyen factores como el grado de similitud de los datos recogidos por diferentes investigadores en el mismo estudio o en circunstancias similares, la veracidad de los resultados finales del estudio a ojos de sus participantes, la confirmabilidad de la neutralidad del análisis de datos y la posibilidad de extender o generalizar los resultados del estudio a otras poblaciones o grupos.

3.2.2 Requisitos y obligaciones éticas:

La ICU debe cumplir el conjunto de requisitos éticos comunes a cualquier investigación biomédica. Sin embargo, en la ICU el fenómeno de estudio, los diseños metodológicos de captación de datos y la interpretación de los resultados plantean peculiaridades que deben ser tenidas en cuenta.^{12,13}

En primer lugar, los datos recogidos son específicos del grupo estudiado y su contexto social, por lo que pueden ser difícilmente replicables y/o extrapolables. El interés de los hallazgos se sitúa más en la “transferibilidad” entre contextos, de ahí la importancia de hacer explícitos los métodos y los procesos de cada apartado de la investigación.

Martín Arribas et al.¹⁴ plantean trece “Recomendaciones sobre aspectos éticos de la investigación cualitativa en la salud” (algunas comunes con la investigación cuantitativa), entre las que destaca el consentimiento informado (CI) del individuo estudiado como requisito indispensable de la ICU.

3.3 Marco normativo en investigación biomédica

La investigación biomédica en España está regulada por un amplio y diverso número de textos normativos, tanto desde el ámbito específico de la propia actividad (investigación, salud, protección de datos) como desde el tipo de estudios que se regulan (ensayos clínicos con medicamentos, estudios observacionales con medicamentos, investigación con procedimientos invasivos en seres humanos o con muestras biológicas humanas).

Las novedades establecidas para el desarrollo de ensayos clínicos con medicamentos por el Reglamento (UE) No 536/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo de 16 de abril de 2014 sobre los ensayos clínicos de medicamentos de uso humano, y por el que se deroga la Directiva 2001/20/CE exigieron la

adaptación del ordenamiento jurídico español a través del Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos (CEIm) y el Registro Español de Estudios Clínicos. Entre otras cuestiones era necesario adaptar el sistema de evaluación por parte del CEI a la modalidad de dictamen único, es decir, un único CEI evaluará la participación de todos los centros españoles en el ensayo clínico planteado. Además, se reguló el procedimiento de constitución y acreditación de los CEIm, CEIs habilitados para emitir un dictamen en un estudio clínico con medicamentos y en una investigación clínica con productos sanitarios. Como novedad relevante, el Real Decreto 1090/2015 regula lo que ha denominado "Ensayo clínico de bajo nivel de intervención", un ensayo clínico que cumpla todas las condiciones siguientes:

1.º Que los medicamentos en investigación, excluidos los placebos, ya estén autorizados.

2.º Que según el protocolo del ensayo clínico:

a) los medicamentos en investigación se utilicen de conformidad con los términos de la autorización de comercialización, o

b) que el uso de los medicamentos en investigación se base en pruebas y esté respaldado por datos científicos publicados sobre la seguridad y eficacia de dichos medicamentos en investigación en alguno de los Estados miembros implicados, o

c) que los procedimientos complementarios de diagnóstico o seguimiento entrañen un riesgo o carga adicional para la seguridad de los sujetos que sea mínimo comparado con el de la práctica clínica habitual en alguno de los Estados miembros implicados.

Este tipo de estudios clínicos quedarán exentos de la obligación de disponer de un contrato de seguro o garantía financiera específica para el ensayo, siempre y cuando esta actividad esté cubierta por el seguro de responsabilidad civil profesional individual o colectivo o garantía financiera equivalente del centro sanitario en el que se lleve a cabo la investigación.

En lo que respecta a los ensayos clínicos con productos sanitarios, si bien la fabricación y comercialización de los mismos está regulada en la actualidad por el Reglamento (UE) 2017/745 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 5 de abril de 2017, sobre los productos sanitarios, por el que

se modifican la Directiva 2001/83/CE, el Reglamento (CE) n.º 178/2002 y el Reglamento (CE) n.º 1223/2009 y por el que se derogan las Directivas 90/385/CEE y 93/42/CEE del Consejo, la Disposición adicional tercera del Real Decreto 1090/2015 establece que las investigaciones clínicas con productos sanitarios se regirán por los principios éticos, metodológicos y de protección de los sujetos del ensayo contemplados en este real decreto, teniendo en cuenta lo establecido en la reglamentación de productos sanitarios. Además, el CEIm emitirá dictamen sobre las investigaciones clínicas con productos sanitarios y para ello, se tendrá en cuenta, en particular, lo establecido en el artículo 16.4.a) RD1090/2015 (Cuando el comité evalúe protocolos de investigación clínica con procedimientos quirúrgicos, técnicas diagnósticas, productos sanitarios o terapias avanzadas, contará con el asesoramiento de al menos una persona experta en el procedimiento o tecnología que se vaya a evaluar). Cuando estas investigaciones se realicen en varios centros, el dictamen será emitido por un CEIm del territorio nacional y será único y vinculante. El inicio de investigaciones clínicas con productos sanitarios que ostenten la marca CE y se utilicen en las mismas indicaciones contempladas en el procedimiento de evaluación de la conformidad se notificará a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios siempre y cuando en estas investigaciones se practique alguna intervención que modifique la práctica clínica habitual.

En lo que respecta a los estudios observacionales de medicamentos, la regulación básica estatal se encuentra en el Real Decreto 957/2020, de 3 de noviembre, por el que se regulan los estudios observacionales con medicamentos de uso humano en vigor desde el 2 de enero del 2021 y que deroga expresamente la Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre, por la que se publican las directrices sobre estudios postautorización de tipo observacional para medicamentos de uso humano. Se entiende por estudio observacional con medicamentos aquellas investigaciones que tienen como finalidad complementar la información ya conocida del medicamento sin interferir con la práctica clínica habitual. Tal y como hemos descrito con anterioridad, el Real Decreto 957/2020 establece que los estudios observacionales con medicamentos (EOMs) son aquellos en los que se recopilan datos individuales relativos a la salud de personas y que se realizan con alguna de las siguientes finalidades:

- determinar los efectos beneficiosos de los medicamentos.
- identificar, caracterizar o cuantificar las reacciones adversas y otros riesgos para la seguridad

de los pacientes relacionados con el uso de medicamentos.

- obtener información sobre los patrones de utilización de los medicamentos en la población.

Así mismo, también se regulan los EOMs de seguimiento prospectivo (EOMs-SP) estudios en los que durante un período de tiempo determinado, se observa a los sujetos del estudio, hasta que se produce la variable de resultado.

Entre otros aspectos relevantes introducidos por el nuevo Real Decreto 957/2020 cabe destacar que se prohíbe planificar, realizar o financiar estudios observacionales con la finalidad de promover la prescripción de los medicamentos objeto de estudio, debiéndose describir explícitamente en el protocolo los procedimientos que se emplearán para garantizar que la realización del estudio no modifique los hábitos de prescripción o de dispensación de los medicamentos.

En lo que respecta a la investigación biomédica en general no comercial, tanto básica como clínica, hasta el año 2007 con la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica (LIB), no se había aprobado una normativa reguladora específica. Una ley que se desarrolló posteriormente, en algunos de sus apartados, con el Real Decreto 1716/2011, de 18 de noviembre, por el que se establecen los requisitos básicos de autorización y funcionamiento de los biobancos con fines de investigación biomédica y del tratamiento de las muestras biológicas de origen humano, y se regula el funcionamiento y organización del Registro Nacional de Biobancos para investigación biomédica. La LIB regula, con pleno respeto a la dignidad e identidad humanas y a los derechos inherentes a la persona, la investigación biomédica en general (tanto básica como clínica) y, en particular:

- a) las investigaciones relacionadas con la salud humana que impliquen procedimientos invasivos.
- b) la donación y utilización de ovocitos, espermatozoides, preembriones, embriones y fetos humanos o de sus células, tejidos u órganos con fines de investigación biomédica y sus posibles aplicaciones clínicas.
- c) el tratamiento, el almacenamiento y movimiento de muestras biológicas.
- d) los biobancos.

Se excepcionan del ámbito de esta ley los ensayos clínicos con medicamentos y productos sanitarios, que se regirán por su normativa específica, salvo en lo que respecta al tratamiento de muestras biológicas humanas, en cuyo supuesto tendrán que atender a lo establecido por el RD1716/2011.

Asimismo, exclusivamente dentro del ámbito sanitario, la LIB regula la realización de análisis genéticos y el tratamiento de datos genéticos de carácter personal.

Por otro lado, es relevante tener en consideración que en su Disposición final segunda establece como aplicación supletoria para lo no previsto en ella, la Ley 41/2002, de 14 noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica, siempre que no sea incompatible con los principios de esta Ley, y la normativa reguladora de la protección de datos de carácter personal.

Teniendo en consideración que en todo estudio de investigación es necesario trabajar con datos de salud de los participantes en el mismo, y que todos los textos regulatorios de los diferentes tipos de investigación de salud en personas así lo estipulan expresamente, es necesario aplicar en el desarrollo de estas actividades todos los preceptos establecidos por la normativa específica reguladora de la protección de datos de carácter personal. En la actualidad, las normas vigentes que regulan las actividades de tratamiento de datos de personas son el Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016 relativo a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de estos datos y por el que se deroga la Directiva 95/46/CE (Reglamento general de protección de datos - RGPD) y la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales (LOPDGDD).

El RGPD establece como novedades que los tratamientos de datos de salud, que por norma general están prohibidos, se admiten cuando la finalidad del tratamiento sea la investigación científica, permitiendo, entre otras cuestiones, que el plazo de conservación sea mayor al habitual pero estableciendo la necesidad de implementar medidas técnicas y organizativas que garanticen el principio de minimización de los datos personales y el tratamiento de los datos de manera seudonimizada o anonimizada, siempre que sea posible.

Adicionalmente, la LOPDGDD incluye una regulación específica para el tratamiento de datos de

salud, en su Disposición adicional decimoséptima, en donde entre otras novedades incluye:

- a) La posibilidad de disponer de consentimientos amplios para el uso de datos en investigación de áreas generales de especialidad médica o investigadora.
- b) La realización, por parte de las autoridades con competencia en salud pública, de estudios científicos sin consentimiento en situaciones de excepcional relevancia y gravedad.
- c) La reutilización de datos en investigación biomédica, cuando se disponga de un consentimiento previo para un estudio inicial que encaje en la finalidad o área investigación del nuevo estudio. Debiéndose cumplir en este caso unos requisitos como publicar información del nuevo tratamiento en la web corporativa del centro y obtener un informe previo favorable del CEI correspondiente.
- d) El uso de datos seudonimizados en investigación siempre que exista separación técnica y funcional entre quien seudonimiza y el grupo de investigación, se firmen acuerdos de confidencialidad y no reidentificación, se establezcan medidas de seguridad para evitar reidentificación y accesos indebidos y se efectúe una evaluación de impacto. Además, será necesario contar con el informe previo del CEI y/o del delegado de protección de datos (DPD) correspondiente.

Junto a todas estas normas jurídicas descritas es necesario tener en consideración los principios básicos establecidos en los códigos éticos internacionales que establecen las pautas éticas a respetar en el desarrollo de estudios de investigación con seres humanos, en especial:

- a) Declaración de Helsinki sobre los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos, aprobada por la Asamblea General de la Asociación Médica Mundial 1964.
- b) Convenio de Oviedo para la protección de los derechos humanos y la dignidad del ser humano con respecto a las aplicaciones de la Biología y la Medicina.
- c) Pautas éticas internacionales para la investigación relacionada con la salud con seres humanos Elaboradas por el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) en colaboración con la Organización Mundial de la Salud (OMS).

3.4 Responsabilidad de los Comités éticos de investigación

3.4.1 Marco normativo que regula los CEI

La LIB establece en su art 16 que “toda investigación biomédica que comporte algún procedimiento invasivo en el ser humano deberá ser previamente evaluada por el Comité de Ética de la Investigación”. Asimismo “la evaluación deberá ser previa a la autorización, favorable y debidamente motivada y tendrá en cuenta la idoneidad científica del proyecto, su pertinencia, factibilidad y la adecuación del investigador principal y del equipo investigador”. De este modo, los CEI garantizan la adecuación de los aspectos metodológicos, éticos y jurídicos de las investigaciones que impliquen intervenciones en seres humanos o la utilización de muestras biológicas de origen humano. Asimismo, la realización de estudios postautorización de tipo observacional con medicamentos de uso humano también requerirá la evaluación por parte del CEI. No obstante, en el caso de estudios clínicos con medicamentos o en investigación clínica con productos sanitarios, será preciso el dictamen de un CEIm.

La definición de CEI y CEIm se encuentra en el “Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos” (RDEC). El CEI es un “órgano independiente y de composición multidisciplinar cuya finalidad principal es la de velar por la protección de los derechos, seguridad y bienestar de los sujetos que participen en un proyecto de investigación biomédica y ofrecer garantía pública al respecto mediante un dictamen sobre la documentación correspondiente del proyecto de investigación, teniendo en cuenta los puntos de vista de las personas legas, en particular, los pacientes, o las organizaciones de pacientes” y el CEIm es un “CEI que además está acreditado de acuerdo con los términos de este real decreto para emitir un dictamen en un estudio clínico con medicamentos y en una investigación clínica con productos sanitarios”.

En lo que se refiere a normativa autonómica, en el “Decreto 63/2013, de 11 de abril, por el que se regulan los comités de ética de la investigación en Galicia” se definen y establecen los objetivos, funciones, composición, funcionamiento y procedimiento de acreditación del Comité Autonómico de Ética de la Investigación de Galicia (CAEIG) y los comités territoriales de ética de la investigación (CTEI). En ambos casos se trata de un “órgano colegiado encargado de la valoración ética, metodológica y legal de

los estudios de investigación con seres humanos, su material biológico o sus datos de carácter personal”.

Cabe destacar que esta normativa se aplicará a la investigación biomédica y en ciencias de la salud que implique la intervención en seres humanos o la utilización de muestras biológicas de origen humano o datos de carácter personal que se efectúe en el ámbito de la Comunidad Autónoma de Galicia.

A efectos prácticos, mientras el CAEIG evaluará y efectuará el seguimiento de ensayos clínicos con medicamentos o productos sanitarios e informará sobre EOMS-SP, el CTEI evaluará y efectuará seguimiento de los estudios con seres humanos, muestras biológicas o datos de carácter personal con la excepción de ensayos clínicos con medicamentos o PS y los EOMS-SP.

La evaluación del estudio por parte de un CEI o CEIm dependerá del diseño de este. En el caso de SERGAS, la Agencia de Conocimiento en Salud (ACIS) ha establecido una serie de rutas administrativas que clarifican los requisitos de autorización e informes para cada tipo de estudio de investigación.

3.4.2 *Objetivos y funciones del CEI*

La principal responsabilidad del CEI es proteger a los participantes verificando la adecuación del protocolo a aspectos metodológicos, éticos y jurídicos. En cuanto a la adecuación a aspectos metodológicos, el CEI comprobará que el estudio evaluado presenta la calidad científica necesaria y que el equipo investigador es adecuado.

El artículo 10.2 de la LIB dispone que la investigación biomédica “deberá estar científicamente justificada, cumplir los criterios de calidad científica generalmente aceptados y realizarse de acuerdo con las obligaciones y estándares profesionales adecuados, bajo la supervisión de un investigador científicamente cualificado” No obstante, esta normativa no establece la estructura del protocolo, que será descrita en el Anexo I del Real Decreto 957/2020.

En cuanto a la independencia del investigador, el art. 7 del Real Decreto 957/2020 establece que “la remuneración de los profesionales sanitarios que participen en los estudios observacionales se limitará a una compensación por el tiempo invertido y los gastos ocasionados, sin perjuicio de la normativa aplicable a las retribuciones que perciben los empleados públicos, así como las normas internas de las entidades empleadoras de los investigadores relativas a esta cuestión. (...) las compensaciones que puedan establecerse para los profesionales sanitarios y, en su caso, para los sujetos participantes,

constarán en la documentación que debe acompañar a la solicitud de evaluación al CEIm”.

En lo referente a la adecuación de aspectos éticos, el CEI velará porque el estudio respete los principios de autonomía, beneficencia, no maleficencia y justicia. En el art 3. del RDEC se enumeran las condiciones que debe cumplir en su totalidad un ensayo clínico para poder ser iniciado tras la consideración del CEIm y la AEMPS.

La autonomía se respetará mediante la correcta solicitud del CI, el respecto de derechos a la integridad física y mental y a su intimidad, y la protección de datos de carácter personal. Asimismo, se comprobará que durante el reclutamiento del estudio no se ejerza influencia indebida y que la información al participante sea comprensible y sea posible solicitar información adicional.

Un estudio ética y metodológicamente correcto, diseñado para que se obtengan datos fiables y sólidos salvaguardará el principio de beneficencia y no maleficencia. La supervisión será constante en cuanto al balance beneficio-riesgo asociado a la participación en el estudio, prevaleciendo la seguridad, dignidad y bienestar sobre cualquier otro interés, así como que el diseño cause el mínimo riesgo o incomodidad.

Otras condiciones que debe cumplir el protocolo del ensayo son que la atención sanitaria que se dispensa y decisiones medicas sean responsabilidad de un médico, odontólogo o de otro profesional sanitarios en orden a sus competencias y se haya contratado el seguro o cobertura financiera.

En cuanto al principio de justicia, el CEI comprobará que el estudio se dirige a conseguir un bien social y que no supone en ningún caso una discriminación de algún grupo.

Finalmente, el CEI comprobará que el protocolo de estudio y, en su caso, la HIP y formulario de CI se adecuan a la normativa, especialmente la que regula el acceso a la historia clínica y consentimiento informado, la protección de datos de carácter personal, la investigación con muestras biológicas entre otras.

En numerosas ocasiones las hojas de información y consentimiento no se adaptan a la normativa, la mayoría de solicitud de aclaraciones están relacionadas con este aspecto. Iniciativas como los modelos que están accesibles en la página del ACIS¹⁵ aumentan la calidad de los documentos presentados al CEI para su evaluación, así como el dictamen favorable evitando aclaraciones. Estas herramientas tienen como objetivo también promover la formación de los investigadores en aspecto ético-legales.

3.4.3 Funciones y responsabilidades

Las funciones del CEI están descritas en el artículo 12 de la LIB y en el artículo 12 de la RDEC. Además de la evaluación de los aspectos metodológicos, éticos y legales que ya han sido expuestos y la emisión de un dictamen sobre el protocolo, en la LIB se dispone que se encargarán de: a) desarrollar códigos de buenas prácticas y gestionar los conflictos y expedientes que su incumplimiento genere, b) coordinar la actividad con la de comités similares y c) velar por la confidencialidad y ejercer cuantas otras funciones les pudiera asignar la normativa de desarrollo de esta ley.

Por otro lado, en el RDEC y Decreto Gallego, añaden a la función de evaluación del estudio, con carácter previo a su inicio, el seguimiento de este y la evaluación de las modificaciones sustanciales de los estudios clínicos autorizados, así como la emisión del dictamen correspondiente. En relación con el consentimiento informado en estudios con análisis genéticos, según lo establecido en la LIB el CEI determinará los supuestos en los que el CI podrá expresarse verbalmente.

De forma excepcional podrán tratarse muestras codificadas o identificadas con fines de investigación biomédica sin el consentimiento del sujeto fuente cuando la obtención de dicho consentimiento no sea posible o represente un esfuerzo no razonable. En estos casos se exigirá el dictamen favorable del CEI.

En cuanto a garantías de control y seguimiento, en los casos en los que no se hayan observado los requisitos que establece la ley y sea necesaria para proteger los derechos de los ciudadanos, la autoridad autonómica a instancias del CEI procederá a suspensión cautelar de la investigación autorizada.

El CEI también tiene capacidad para tomar medidas oportunas para comprobar que la continuidad del proyecto está justificada y determinar si hay que interrumpir la investigación, informar a participantes sobre acontecimiento o contar con CI adicional. El CEI comprobará que se comunica por escrito información relevante al paciente, debiendo dar cuenta de las incidencias que observe a la autoridad competente que dio la autorización para que ella pueda adoptar medidas.

La normativa establece las funciones del CEI en relación con el seguimiento y valoración final de los estudios. En la práctica, los recursos son insuficientes para hacer estas funciones. Por otra parte, se contempla la participación en el desarrollo de códigos de buenas prácticas y sería conveniente que pudieran realizar propuestas de carácter normativo.

La normativa debería incluir el desarrollo de labores de asesoramiento y formación por parte del CEI. Debería ser obligatorio informar al paciente de los resultados del estudio en términos comprensibles y la publicación de resultados negativos; actualmente solo se comunica información relevante.

3.4.4 Composición y normas de funcionamiento

La composición multidisciplinar del CEI tiene como objetivo asegurar la capacidad técnica y competencia del mismo. La presencia de un miembro ajeno a la profesión sanitaria aporta el imprescindible punto de vista de la ciudadanía. Asimismo, la investigación biomédica está dotada de un componente multidisciplinar, valgan como ejemplo ensayos con terapias avanzadas, estudios de farmacogenética, sobre aplicaciones bioinformáticas o análisis de “big data”.

La legislación establece que “La composición del CEIm deberá asegurar la independencia de sus decisiones, así como su competencia y experiencia en relación con los aspectos metodológicos, éticos y legales de la investigación, la farmacología y la práctica clínica asistencial en medicina hospitalaria y extrahospitalaria”.

Así, el RDEC dispone que el CEIm debe estar formado por un mínimo de 10 miembros: médicos (al menos 1 farmacólogo clínico), 1 farmacéutico de hospital o primaria, 1 enfermero y al menos 2 miembros ajenos a las profesiones sanitarias (1 licenciado o graduado en Derecho). Al menos uno de ellos debe ser ajeno a la investigación biomédica o a la asistencia clínica. Si en el centro existe una Comisión de Investigación o un Comité de Ética Asistencial, un miembro de cada uno de ellos deberá formar parte del CEIm. Además, al menos uno de sus miembros debe tener formación acreditada en bioética.

El decreto gallego establece la composición del CAEIG y CTEI y recoge el requisito de la representación equilibrada de hombres y mujeres.

Adicionalmente, la ley regula como se debe proceder en aquellos casos en los que se requiera asesoramiento en ensayos clínicos con menores, personas con la capacidad modificada para dar su consentimiento y protocolos con procedimientos quirúrgicos, técnicas diagnósticas, productos sanitarios o terapias avanzadas o ensayos que se refieran a sujetos con especial vulnerabilidad.

Finalmente, tras la entrada en vigor de la “Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales”, los CEI, en el ámbito de la salud, biomédico o

del medicamento, deberán integrar entre sus miembros un delegado de protección de datos o, en su defecto, un experto con conocimientos suficientes del Reglamento (UE) 2016/679 cuando se ocupen de actividades de investigación que comporten el tratamiento de datos personales o de datos seudonimizados o anonimizados.

Aunque la normativa trata de garantizar la competencia del CEI, la diversificación de los temas a evaluar indica que es preciso añadir nuevos perfiles en la composición de los CEI (expertos en genética, informática...)

3.4.5 Normas de funcionamiento

Según el RDEC y Decreto gallego los CEI deben elaborar y seguir unos procedimientos normalizados de trabajo que contemplen unos apartados mínimos. Anualmente realizarán una memoria de actividades. La normativa regula otros aspectos relacionados con el funcionamiento de los comités, como la periodicidad de las reuniones. Tanto los procedimientos normalizados de trabajo como la memoria anual “será pública y estará a disposición de las personas interesadas que quieran consultarla”.

3.4.6 Acreditación

Para asegurar su independencia e imparcialidad, los CEI deberán ser acreditados por el órgano competente de la comunidad autónoma que corresponda. El procedimiento para gestionar los potenciales conflictos de intereses será la presentación de una declaración individual de cada uno de los miembros en el momento de la solicitud de acreditación.

Los integrantes del comité están obligados a mantener la confidencialidad respecto al contenido de las deliberaciones realizadas en el seno de estos órganos y en particular, sobre el contenido de los protocolos sometidos a deliberación.

Los CEIm deberán cumplir los requisitos de acreditación específicos fijados por la AEMPS en coordinación con las CCAA, a través del comité técnico de inspección.¹⁶

4. ESTUDIOS DE CALIDAD

4.1 Estudios de calidad asistencial

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define calidad como la medida en la cual los servicios

de salud, que se ofrecen a los individuos y a las poblaciones, mejoran los resultados de salud deseados. Tiene los siguientes atributos: efectividad, eficiencia, adecuación y calidad técnico-científica.

El objetivo de la actividad asistencial se centra en mejorar la situación clínica de los pacientes, lo que incluye el acceso al diagnóstico y tratamiento de la enfermedad, su recuperación o rehabilitación y en todo caso la minoración de su sufrimiento. La primera aproximación es la medicina basada en la evidencia expresada en las guías de práctica clínica en la que la efectividad y seguridad de las decisiones médicas están demostradas previamente por el método científico y/o evaluadas por un consenso de expertos. Sin embargo, las recomendaciones de estas guías no siempre pueden ser aplicadas a todos los entornos clínicos, debido a particularidades locales en cuanto a la epidemiología y expresión clínica de la enfermedad, pero sobre todo debido a aspectos logísticos locales como pueden ser la disponibilidad de profesionales, medios técnicos o recursos socioeconómicos.

Para medir el valor de la asistencia prestada será necesario conocer la calidad asistencial conseguida, bien a través de resultados médicos directos, bien a través de resultados indirectos. A la evaluación objetiva de los resultados médicos hay que añadir la valoración subjetiva de los pacientes, ambos modos de evaluación obligan a generar indicadores específicos y adecuados. La necesidad de evaluar diversos aspectos de la asistencia sanitaria y sus consecuencias provoca que su análisis sea de una alta complejidad. Entre otros es preciso analizar diversos aspectos como son la relación médico-paciente, los resultados clínicos, la calidad de vida, la satisfacción del paciente y el coste-efectividad. Tres son los focos en los que se centran los indicadores de calidad: el análisis de la estructura, el análisis de los procesos y el análisis de resultados.

Los indicadores de calidad son instrumentos de medición basados en hechos y datos que cuantifican alguna de las dimensiones de calidad en los procesos, productos, resultados clínicos o servicios asistenciales. El análisis estructural trata de evaluar los recursos humanos, materiales y financieros disponibles. El análisis del proceso asistencial trata de evaluar el desarrollo y rendimiento de una actividad concreta de fácil identificación; por ejemplo, el tiempo de espera de una prueba diagnóstica o la medición del coste-efectividad de un determinado tratamiento. El análisis de resultados trata de evaluar los resultados en salud de los pacientes que dependen de un determinado recurso asistencial específico; esta información es la más importante pues es el resultado agregado de diferentes componentes

o niveles de asistencia. Estos resultados pueden ser finales como son las tasas de mortalidad o eventos; o pueden ser intermedios como son el control de factores de riesgo, las escalas de calidad de vida percibida o la satisfacción con la atención percibida; respectivamente mediciones de resultados o experiencia por parte del paciente.

Los indicadores deben ser definidos con precisión para garantizar que siempre se medirán de la misma manera y, por tanto, puedan ser comparables. No solamente comparables con otras instituciones sino también es prioritario comparar la tendencia a lo largo del tiempo para posibilitar a los procesos asistenciales márgenes de mejora. En su diseño es preciso expresar su fórmula, la población a la que pertenece, el estándar para comparar las medidas, las fuentes de información, la periodicidad de exploración del indicador y quién es el responsable de explotar los datos.

Los resultados en salud en un paciente, o en un grupo de ellos, dependen de múltiples variables; de factores clínicos y no clínicos (demográfico, socio-cultural, ...) así como de la efectividad de la asistencia sanitaria. Para poder realizar comparaciones de resultados entre servicios u hospitales es imprescindible hacer un ajuste por estas variables mediante modelos multivariantes que sirvan para construir indicadores de calidad como pudieran ser los índices de mortalidad. Por ejemplo, en pacientes hospitalizados, el agrupamiento en Grupos Relacionados por el Diagnóstico (GRD) añadiendo su complejidad en menor, moderada, mayor o extrema y la codificación de los datos de su historia clínica; permite el análisis fiable de resultados. Este análisis, no solo hace posible el seguimiento temporal del proceso asistencial, que a su vez sirve para hacer mejoras en la gestión clínica, sino que sirve para comparar la calidad de la asistencia con otros servicios, otros hospitales u otras poblaciones. El objetivo final es garantizar que se cumplan los estándares de cuidados definidos, cumplir con los criterios de eficiencia y calidad, y que se identifiquen áreas de mejora potencial en el denominado ciclo de calidad PDCA (Plan-Do-Check-Act).¹⁷

4.2 Registros

Los registros clínicos nacionales e internacionales son de reciente actualidad pues se organizan en torno a enfermedades médicas o segmentos patológicos, integrando diferentes hospitales, diferentes sistemas y diferentes poblaciones. Generalmente estos registros son impulsados por las Sociedades científicas con la intención de evaluar en un amplio número de pacientes con una determinada

enfermedad, su epidemiología, sus características clínicas, sus tratamientos y sus resultados en salud. Su misión es mejorar la asistencia sanitaria basada en la generación de valor, definido por un conjunto de estándares que miden los resultados que más importan a los pacientes en una amplia gama de enfermedades. Medir, comunicar y comparar los resultados en salud cumple los siguientes objetivos: mejorar la atención individual al paciente, mejorar la salud de las poblaciones que padecen las mismas enfermedades, reducir el costo de la atención y mejorar la satisfacción de los profesionales sanitarios.¹⁸

En cuanto a la calidad asistencial en la UE, los gobiernos europeos están cada vez más centrados en encontrar formas de mejorar la eficiencia de sus sistemas de atención sanitaria para hacer frente a estos desafíos. El desarrollo de métodos adecuados para medir y evaluar la eficiencia es crucial para identificar correctamente las prácticas de despilfarro y diseñar intervenciones políticas que mejoren la eficiencia. A este respecto, el Comité europeo para la evaluación del rendimiento de los Sistemas de Salud ha señalado, que, a pesar de los extraordinarios progresos en la atención sanitaria, el desarrollo de herramientas y metodologías para evaluar su eficiencia todavía está en su fase inicial, y señala también que una serie de limitaciones técnicas y analíticas hacen que el desarrollo de instrumentos para su evaluación sea dificultoso. Existen márgenes de mejora para que los sistemas de salud europeos mejoren sus herramientas y metodologías para evaluar la eficiencia en su atención sanitaria:

a) Mejorar en la medición de la salud. Se han promovido iniciativas de investigación como el EuroHOPE (European Health Care Outcomes, Performance and Efficiency), cuyo enfoque utiliza como base la enfermedad y sus datos relacionados en los registros de datos individuales; factible no solamente dentro de los sistemas de salud sino también en su examen internacional, lo que permitiría mayores avances en este ámbito.

b) Aumentar la calidad y el detalle de los gastos. El manejo de datos de gastos varía significativamente entre sistemas de salud debido a diferencias en los métodos de cálculo del coste y las normas de clasificación. En este contexto, obtener un costo consistente y detallado de la atención brindada hasta el nivel individual permitiría a los analistas utilizar datos más fiables a la hora de relacionarlos con los objetivos de salud. El rápido desarrollo continuo de los sistemas de e-salud e información puede ofrecer oportunidades para generar datos de costos por parte de cada usuario.

c) Ampliar el alcance para la medición más allá de la atención hospitalaria. La medición de la eficiencia especialmente a la atención primaria, mental y crónica permitiría a los gestores mejorar la evaluación de los resultados reales en salud, lo que también ofrecería una cierta visión de la eficiencia de la asignación de gastos a nivel de todo el sistema.

d) Diseñar herramientas de comunicación de resultados entre las partes interesadas. “cerrar brechas de comunicación” entre los intereses de los profesionales sanitarios, de los ciudadanos y de los responsables institucionales favorece políticas globales mejor basadas en la evidencia.¹⁹

Otra forma útil y complementaria de conceptualizar la eficiencia es la descripción de su antónimo: la ineficiencia de la atención sanitaria. La idea de despilfarro es similar a la de la ineficiencia técnica. Las ineficiencias se producen cuando los recursos se asignan a servicios y procesos que no son beneficiosos o no aportan valor a la salud y cuando los costos se pueden reducir con alternativas menos costosas, pero con beneficios idénticos. Sobre la base de esta definición, se distinguen tres categorías de ineficiencias por gasto innecesario en salud:

a) La “atención clínica” despilfarran cuando los pacientes no reciben el cuidado adecuado y la atención es ineficaz y/o ineficiente. Esto incluye eventos adversos, errores, decisiones subóptimas y factores organizativos. A todo ello se añade la duplicación innecesaria de Servicios.

b) La “ineficiencia operativa” se produce cuando la atención podría producirse utilizando menos recursos dentro del sistema o cuando dichos recursos se desechan sin ser utilizados.

c) La “ineficiencia relacionada con la gestión” se refiere al uso de recursos que no contribuyen a la atención del paciente, ya sea porque están destinados a apoyar la administración y gestión, o porque son desviados de su propósito, abuso o corrupción. La intención de engañar es lo que principalmente distingue este último tipo de malgasto. El despilfarro administrativo puede tener lugar desde el nivel micro (administrador) al nivel macro (regulador). La mala organización y coordinación son los principales causantes.²⁰

4.3 Gestión de la seguridad de pacientes

La seguridad del paciente se define como la reducción del riesgo de daño innecesario asociado a

la atención sanitaria a un mínimo aceptable, siendo este mínimo aceptable un contexto mutable que se refiere a las nociones colectivas en función del conocimiento actualizado, recursos disponibles y el contexto en el que la atención se administra frente al riesgo de otro tratamiento o al de no tratar. Así pues, esta definición de seguridad del paciente no es equiparable con la prevención del error; el concepto de daño innecesario es mucho más amplio pues no todo el daño es consecuencia de un error ni todos los errores se siguen de daño. Y, al fin y al cabo, es el daño lo que realmente interesa a los perjudicados.

La gestión de los riesgos clínicos para la mejora de la seguridad del paciente tiene el objetivo de identificar las situaciones de riesgo e implantar acciones para su reducción y prevención, teniendo presente la imposibilidad de conseguir alcanzar el riesgo cero. La implantación de sistemas para la gestión de riesgos intenta identificar y valorar los riesgos a los que está sometido el paciente, reducir o eliminar los peligros en su tránsito por el sistema sanitario, reducir los incidentes y los eventos adversos relacionados con la atención sanitaria, gestionar los riesgos de forma proactiva, generar una mayor confianza en el sistema sanitario y obtener mejores resultados económicos para la organización (al reducirse los gastos ocasionados por los daños producidos y mejorar la utilización de los recursos asistenciales).²¹

Para que la gestión de riesgos en una organización sanitaria tenga éxito, sea efectiva y sostenible en el tiempo, debe ser formulada de forma explícita entre los objetivos estratégicos de la organización.²² La organización sanitaria debe establecer, documentar, implementar, mantener, evaluar y mejorar continuamente un sistema de gestión de riesgos y determinar cómo se cumplirán dichos requisitos. La Institución sanitaria debe establecer, implementar y mantener documentados los objetivos de seguridad del paciente en cada servicio, unidad asistencial o proceso de atención sanitaria pertinentes dentro de ella. Estos objetivos deben estar alineados con los objetivos institucionales globales y deben ser medibles y coherentes con las políticas sobre seguridad y calidad de la organización. Para la consecución de estos objetivos se debe designar un responsable, una estructura, los medios y los plazos necesarios. Estos objetivos se renovarán periódicamente en función de los problemas detectados o el cambio en las percepciones de las partes interesadas.

El eslabón fundamental es la verificación y revisión del sistema de gestión de riesgos mediante un sistema de medición que permita obtener: medidas cualitativas y cuantitativas, adaptadas a las necesidades de la organización; seguimiento de la

consecución de los objetivos sobre seguridad; seguimiento de la eficacia de los controles; seguimiento de la eficacia de los programas de actuación; seguimiento de todos aquellos eventos que ocasionen en el paciente un daño o una modificación grave de sus resultados.

El análisis de riesgos es el proceso que tiene como finalidad comprender la naturaleza del riesgo y determinar su nivel de gravedad y frecuencia. El resultado de este análisis debe ser la toma de decisiones sobre si los riesgos tienen que ser tenidos en cuenta en base a sus consecuencias (es decir, a los daños innecesarios provocados), así como para diseñar las estrategias más apropiadas para su prevención. El objetivo de este proceso es el de diferenciar los riesgos menores y que pueden ser aceptables para la organización, de aquellos riesgos que por su potencial repercusión deben ser modificados. Como resultado de este proceso de evaluación, la organización debe estimar si el riesgo es aceptable o no, así como el grado de prioridad para su modificación. Este análisis de riesgos, en función de las circunstancias, puede ser cualitativo o cuantitativo, o una combinación de ambos. En la medida de lo posible las consecuencias se deberían expresar en términos de impactos medibles.

Nivel de Riesgo = Gravedad x probabilidad de ocurrencia x capacidad de detección.

Para estimar el grado de prioridad en las medidas de seguridad puede haber también varios criterios difícilmente medibles, tales como el impacto en términos globales de salud, los costes y los beneficios de las medidas aplicadas, los requisitos legales o estatutarios, los aspectos socioeconómicos y medio ambientales, las prioridades de la organización, las opiniones de los grupos de interés, o cualquier otro factor que se considere importante para su valoración.

En definitiva, los registros multivariantes de daños innecesarios y las políticas enfocadas a su mejora son cruciales en la gestión de la seguridad de los pacientes.

4.4 Historia clínica electrónica

Nuestra legislación actual (Ley 41/2002 de 14 de noviembre) define la Historia Clínica como el conjunto de documentos que contienen los datos, valoraciones, informes de cualquier índole sobre la situación y la evolución clínica de un paciente a lo largo del proceso asistencial, entendiéndose por información clínica todo dato, cualquiera que sea su

forma, clase o tipo, que permite adquirir o ampliar conocimientos sobre el estado físico y la salud de una persona, o la forma de preservarla, cuidarla, mejorarla o recuperarla. Por documentación clínica entendemos el soporte de cualquier tipo o clase que contiene un conjunto de datos e informaciones de carácter asistencial.

Podemos definir la historia clínica como única, integrada y acumulativa. La HC (Historia clínica) será acumulativa cuando toda la información que genera la asistencia de un paciente, sin tener en cuenta el soporte, pase a formar parte de esta. Será integrada cuando contenga los distintos contactos y/o episodios del paciente²³.

La adopción generalizada de historias clínicas informatizadas en el sistema de salud ha supuesto cambios muy importantes en el trabajo diario de los profesionales sanitarios. Entre los más destacables podemos citar el acceso inmediato y controlado a información clínica de pacientes, la superación de los problemas de ilegibilidad de los textos manuscritos, la posibilidad de registrar datos de forma estructurada y su uso posterior en investigación, y la inclusión de alertas o algoritmos de ayuda a la decisión clínica.

La utilización de la HC electrónica no solo es la base del proceso asistencial, también es la base de los proyectos de investigación clínica en la actualidad. Los beneficios de la HC electrónica para la investigación abarcan todos los aspectos de esta actividad, desde la investigación básica, permitiendo la validación de datos obtenidos mediante experimentos de genómica funcional, pasando por la farmacogenética o desarrollo de fármacos específicos para grupos de pacientes, hasta la investigación clínica en atención primaria con estudios de prescripción o de reacciones adversas a medicamentos y la investigación en salud pública, enlazando datos clínicos con información medioambiental o de hábitos de vida para avanzar en el estudio de las diferentes enfermedades.

La aplicación de la HC electrónica en investigación ha permitido mejorar el acceso del clínico a la medicina basada en pruebas y adaptar ésta a la realidad de cada paciente; en enfermería facilita la investigación en calidad de cuidados y la evaluación de resultados; facilita el desarrollo de registros de enfermedades, de tumores y de trasplantes, bancos de tejidos, bases de datos genéticas nacionales, centros de investigación y redes virtuales de investigación. En la promoción, diseminación y explotación de resultados, la HC electrónica permite una propiedad compartida de datos (clínicos, científicos, docentes) y mayor difusión de estos.

Para todo ello, es necesario que la HC electrónica cumpla una serie de requisitos tecnológicos previos, como la mejora de la entrada estructurada de datos; la creación de repositorios con grandes volúmenes de datos clínicos despersonalizados bien estructurados y de calidad; la puesta a punto de estándares de metadatos (incluyendo el grado de confianza o evidencia), de imagen y de señales biomédicas; el desarrollo de herramientas que permitan analizar el conocimiento, descontextualizar la información y construir, a partir de múltiples fuentes de datos, una vista coherente de la historia del paciente; y establecer entornos de computación distribuida que permitan el acceso a recursos complejos.

4.5 Marco normativo en calidad asistencial

La Guía para los miembros de los Comités de Ética de Investigación, elaborada por el Comité director de Bioética del Consejo de Europa, establece en su apartado 5.2 cómo diferenciar cuando estamos ante una investigación que debe ser evaluada por un CEI y cuando nos encontramos ante lo que denomina auditoría clínica. A su entender, cuando el objetivo perseguido con el estudio planteado sea intentar mejorar la calidad del cuidado de los pacientes, cuando la metodología a utilizar compare la práctica clínica habitual con los estándares establecidos y cuando no se modifique ninguna rutina asistencial, nos encontraremos ante una auditoría clínica y no ante un estudio de investigación.

Si bien no existe una normativa que regule específicamente este tipo de actividades de evaluación de calidad o auditorías clínicas, en algunas normas tanto de la salud como de protección de datos se mencionan aspectos relacionados con la calidad asistencial. Así, el artículo 8 de la Ley 14/1986, de 25 de abril, General de Sanidad establece que es una actividad fundamental para el sistema sanitario realizar estudios epidemiológicos necesarios para orientar con mayor eficacia la prevención de los riesgos para la salud, así como la planificación y evaluación sanitaria, debiendo tener como base un sistema organizado de información sanitaria, vigilancia y acción epidemiológica. Por otro lado, la Ley 41/2002 de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica, en su artículo 16 establece la posibilidad de acceder a la información de la historia clínica para comprobar la calidad de la asistencia, debiéndose aplicar las medidas adecuadas para garantizar la confidencialidad de las personas y quedando los profesionales que accedan con esa finalidad, sujetos al deber de secreto. En el ámbito de regulación de la protección de datos, el Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento

Europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016 relativo a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de estos datos y por el que se deroga la Directiva 95/46/CE (Reglamento general de protección de datos) establece, entre las bases jurídicas que legitiman el tratamiento de datos de categorías especiales estipuladas en el artículo 9.2, que el tratamiento sea necesario para garantizar elevados niveles de calidad y de seguridad de la asistencia sanitaria y de los medicamentos o productos sanitarios, sobre la base del Derecho de la Unión o de los Estados miembros, y que se establezcan medidas adecuadas y específicas para proteger los derechos y libertades del interesado, en particular el secreto profesional. Consecuencia de la adaptación de la normativa autonómica del ámbito sanitario de Galicia a los nuevos requisitos establecidos por el Reglamento General de Protección de Datos, se aprobó y publicó la Resolución de 15 de enero de 2020, de la Secretaría General Técnica de la Consejería gallega de Sanidad, por la que se da publicidad a la Instrucción 7/2019, relativa al protocolo para el tratamiento de datos complementarios a los registros de historias clínicas.

En esta instrucción se regula lo que se ha denominado evaluaciones de la calidad asistencial, la realización de evaluaciones de calidad sobre la asistencia sanitaria, para las cuales hace falta acceder y tratar datos clínicos recogidos en las historias clínicas sin contar con el consentimiento específico de los pacientes. Estas evaluaciones suelen llevar consigo la elaboración de conjuntos de datos clínicos estructurados sobre los que en ocasiones también se aplican análisis estadísticos y se estipula que tendrán la consideración de tratamientos con finalidad asistencial, complementarios a la historia clínica, siempre que se engloben en el plan de calidad global de la institución sanitaria en la que se produjo la asistencia sanitaria y sean reconocidas por la gerencia de dicha institución de acuerdo con lo previsto en las presentes instrucciones. También se establece que las evaluaciones de calidad asistencial pueden realizarse tanto por servicios clínicos de un centro sanitario como por órganos administrativos y entidades instrumentales de la Consejería de Sanidad y del Servicio Gallego de Salud.

En conclusión, teniendo en consideración todo lo descrito, se pueden entender como actividades del ámbito sanitario, aquellas evaluaciones o revisiones de información clínica que tengan como finalidad principal analizar el funcionamiento de la atención sanitaria para identificar aspectos a modificar o mejorar, no siendo adecuada su calificación como estudios de investigación.

4.6 Responsabilidad de los Comités éticos de investigación

La Guía para los miembros de los Comités de Ética de Investigación, elaborada por el Comité director de Bioética del Consejo de Europa, diferencia de los estudios de investigación, lo que se han denominado auditorias clínicas, actividades que buscan la mejora directa de la calidad en el cuidado de la salud y que quedarían fuera del ámbito de evaluación de los CEIs. Además, en el apartado 5.A.1.1 de la indicada Guía, se establece expresamente que “los Comités no son responsables de examinar los aspectos éticos de la práctica clínica habitual”. Una opinión que podemos considerar reforzada al observar la definición que el Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos, realiza de los CEIs en su artículo 2.2 y donde limita la evaluación a realizar por los Comités a los proyectos de investigación biomédica. En cuyo texto los CEIs se definen literalmente como “órganos independientes de composición multidisciplinar cuya finalidad principal es la de velar por la protección de los derechos, seguridad y bienestar de los sujetos que participen en un proyecto de investigación biomédica y ofrecer garantía pública al respecto mediante un dictamen sobre la documentación correspondiente del proyecto de investigación, teniendo en cuenta los puntos de vista de las personas legas, en particular, los pacientes, o las organizaciones de pacientes.”

5. TEMAS ESPECÍFICOS DE ESPECIAL SENSIBILIDAD Y/O COMPLEJIDAD

5.1 Consentimiento informado

El documento de CI es el método tradicionalmente utilizado en el ámbito de la investigación biomédica para que las personas manifiesten con libertad su voluntad de si quieren o no participar en el estudio planteado. Si bien habitualmente se asume que consiste en un único documento, siguiendo la regulación normativa realmente se trata de dos documentos (hoja de información y documento de consentimiento) o procesos correlativos necesarios, dado que para poder decidir con total libertad y voluntariedad se requiere disponer con antelación de la información adecuada.

El texto bioético de referencia que recopila lo principios éticos básicos que son necesarios para llevar a cabo investigaciones médicas en seres

humanos, la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial en su versión inicial del año 1964, ya estipuló la información mínima que sería necesario proporcionar a los participantes en investigaciones para posteriormente obtener su consentimiento informado libre y por escrito, preferiblemente. Estas premisas se han mantenido a lo largo de las diferentes revisiones que se han efectuado de la Declaración, adaptándose a los nuevos escenarios que han ido surgiendo en el ámbito de la investigación biomédica. En la última versión del año 2013, acordada en la reunión mantenida en Fortaleza, Brasil, se establece, entre otras cuestiones que, “en la investigación médica en seres humanos capaces de dar su consentimiento informado, cada participante potencial debe recibir información adecuada acerca de los objetivos, métodos, fuentes de financiamiento, posibles conflictos de intereses, afiliaciones institucionales del investigador, beneficios calculados, riesgos previsibles e incomodidades derivadas del experimento, estipulaciones post estudio, y cualquier otro aspecto relevante para llevar a cabo la investigación”. El participante potencial debe ser informado del derecho de participar o no en la investigación y de retirar su consentimiento en cualquier momento, sin exponerse a agravios. Se debe prestar especial atención a las necesidades específicas de información de cada participante potencial, como también a los métodos utilizados para entregar la información. Después de asegurarse de que el individuo ha comprendido la información, el médico u otra persona cualificada apropiadamente debe pedir entonces, preferiblemente por escrito, el CI voluntario. Si el consentimiento no se puede otorgar por escrito, el proceso para lograrlo debe ser documentado y atestado formalmente. Todas las personas que participan en la investigación médica deben tener la opción de ser informadas sobre los resultados generales del estudio.

Hasta la aprobación en el año 2007 de la normativa específica que regula la investigación biomédica, Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica, y en donde se regula el consentimiento específico y por escrito para cualquier estudio de investigación (artículos 4, 13, 151, 59 y 60), la única normativa que contemplaba el CI en investigación era la reguladora de los ensayos clínicos con medicamentos, la cual, en ocasiones se tomaba de modelo para elaborar documentos de CI en cualquier estudio de investigación. En otras ocasiones los profesionales adaptaban los documentos de CI a los criterios establecidos por la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica o se incluían en los consentimientos informados asistenciales la autorización para utilizar los datos en investigación.

En el año 2007 se modifica esta situación y, tanto para los ensayos clínicos como para cualquier estudio de investigación biomédica, se establece la necesidad de que se invite a participar a los sujetos objeto del estudio mediante documentos de consentimiento informado específicos, separados de los consentimientos asistenciales, que se otorgarán con carácter previo al inicio del estudio, en los que será necesario informar a los participantes como mínimo de los siguientes aspectos:

- Identidad del responsable.
- Finalidad de la investigación.
- Participación voluntaria.
- Beneficios esperados.
- Riesgos o inconvenientes de la participación.
- Contacto posterior.
- Confidencialidad y protección de datos.
- Derecho de revocación y sus efectos.

En lo que respecta a los estudios de investigación con muestras biológicas humanas, adicionalmente a los anteriores apartados también será necesario indicar:

- Derecho del donante a conocer o no los datos genéticos.
- Descubrimientos genéticos: información a los familiares del donante implicados.
- Lugar de almacenamiento de la muestra y de realización de los análisis.
- Restricciones de uso.
- Destino de la muestra finalizada la investigación.

5.2 Irregularidades del consentimiento

Incentivos desproporcionados para participar:

Los sujetos pueden ser pagados por las molestias y el tiempo invertido, y deben ser reembolsados por los gastos incurridos, en relación con su participación; también pueden recibir servicios médicos gratuitos por los posibles efectos relacionados con la investigación. Sin embargo, los pagos no deben ser tan importantes o los servicios médicos tan

amplios como para inducir a dar su consentimiento para participar (“inducción indebida”). Los pagos o recompensas que socavan la capacidad de una persona para ejercer la libre elección invalidan el consentimiento. Puede ser difícil distinguir entre una compensación adecuada y una influencia indebida, ya que una persona desempleada o un estudiante puede ver la recompensa prometida de manera diferente a una persona empleada, así como una persona sin acceso a atención médica puede ser influido indebidamente para participar en la investigación simplemente para recibir dicha atención.

Menores:

Requieren una especial protección: El investigador debe asegurarse de que los menores no participarán en investigaciones que podrían llevarse a cabo con adultos. El propósito debe ser relevante para las necesidades de salud de los niños. Un tutor legal debe dar su consentimiento por representación. El consentimiento debe obtenerse en concordancia con las capacidades del niño. La negativa del niño siempre debe ser respetada a menos que no haya alternativa médicamente aceptable. El riesgo debe ser bajo y proporcional a la importancia de los conocimientos que deben adquirirse. Las intervenciones destinadas a proporcionar beneficios deberían ser al menos tan ventajosas como cualquier alternativa disponible.

Se debe buscar la cooperación voluntaria del niño, después de que el niño haya sido informado en la medida en que su madurez e inteligencia lo permitan. La edad a la que un niño tiene esa madurez difiere sustancialmente, por lo que su consentimiento es insuficiente para permitir su participación a menos que se complemente con el consentimiento de un padre, tutor legal u otro representante debidamente autorizado. Esos niños mayores capaces de consentimiento informado deben ser seleccionados antes que los niños más pequeños, a menos que existan razones científicas importantes relacionadas con la edad para involucrarlos. Por otra parte, se precisa una justificación de riesgos. Las intervenciones destinadas a proporcionar un beneficio deben estar justificadas por la expectativa de que serán al menos tan ventajosas, considerando tanto los riesgos como los beneficios, como cualquier alternativa disponible.

Trastornos mentales o conductuales:

Antes de realizar investigaciones que involucren a personas que, por trastornos mentales o conductuales, no sean capaces de dar un consentimiento adecuadamente informado, el investigador debe

asegurarse de que: No serán objeto de investigación que también puedan llevarse a cabo sobre personas con plenas facultades mentales, en todo caso el objetivo debería ser obtener conocimientos relevantes para la mejora particular de salud de las personas con trastornos mentales o conductuales. El consentimiento se ha obtenido en la medida de sus capacidades respetando una posible negativa a participar; en el caso de sujetos incompetentes se debe obtener el consentimiento de su tutor legal u otra persona debidamente autorizada. El grado de riesgo atribuido a las intervenciones que no estén destinadas a beneficiarle sea bajo y proporcional a la importancia de los conocimientos que deben adquirirse y que las intervenciones destinadas a proporcionar beneficios terapéuticos sean al menos tan ventajosas como cualquier alternativa.

No son, en general, sujetos adecuados para ensayos clínicos formales, excepto aquellos diseñados para responder a sus necesidades particulares de salud, en cuyo caso no deben verse privadas de los posibles beneficios de las terapias en fase de investigación.

La Incapacidad anticipada es cuando se puede predecir razonablemente que una persona competente perderá la capacidad de tomar decisiones válidas sobre la atención médica, en tal caso se le puede pedir que designe las condiciones de su consentimiento al convertirse en sujeto de investigación mientras no pueda comunicarse.

Poblaciones cautivas:

Llamamos poblaciones cautivas a aquellas poblaciones o individuos que tienen una especial vulnerabilidad; y ésta, puede dificultar que su consentimiento sea totalmente libre y voluntario. En este contexto entendemos como vulnerabilidad la incapacidad absoluta o relativa de proteger sus propios intereses: presos, estudiantes y, por supuesto, los mismos pacientes que con su posible negativa tienen miedo a defraudar a los sanitarios o a sus cuidadores.

Presos:

En el caso de los presos, no sólo hay peligro de utilizarlos de forma preferente cuando la intervención del estudio conlleva riesgos, sino de no utilizarlos cuando parecen obvios los beneficios de la intervención a estudio. A los presos con enfermedad grave o en riesgo no se les debe negar el acceso a tratamientos de investigación, que pretenden demostrar beneficio, especialmente cuando no hay alternativas. Su participación en la investigación

biomédica está permitida en muy pocos países, e incluso en estos es controvertido. Los defensores de permitir la sostienen que son estudios especialmente oportunos pues son parte de un entorno físico y psicológico común, tienen tiempo para participar en experimentos a largo plazo, y consideran que su participación tiene un valor social. Los opositores afirman que su consentimiento no puede ser válido por la influencia de la esperanza de recompensas y otras expectativas. No existen propuestas acordadas internacionalmente, en lo que sí se está de acuerdo es en que los proyectos de investigación deben ser independientes y externos a los Centros penitenciarios.

Poblaciones subdesarrolladas:

Antes de llevar a cabo investigaciones el investigador debe asegurarse de que: Estas poblaciones no participarían si se pudieran llevar a cabo en comunidades desarrolladas, en todo caso la investigación debe responder a las necesidades sanitarias y a las prioridades de la comunidad en la que se va a llevar a cabo. Se deben asegurar las garantías éticas del consentimiento, que debe ser evaluado por un comité de revisión ética familiarizado con las costumbres y tradiciones de su comunidad. En el caso de una investigación patrocinada externamente debe ser aprobada por el Comité de revisión ética apropiado del país anfitrión, comprobando que la investigación no será explotadora; es más, la razón para elegir una comunidad subdesarrollada debe hacerse explícita. La investigación realizada debería responder a las necesidades y prioridades de salud de esas comunidades sin agotar los recursos que suelen dedicar a su atención sanitaria.

Por otra parte, las poblaciones necesitadas son especialmente vulnerables a varias enfermedades por lo que, su investigación puede ser especialmente necesaria. En caso de no realizarse, los países en desarrollo podrían verse privados de muchos de los beneficios de esa investigación, por lo que en muchos casos debe fomentarse la participación de los habitantes de comunidades subdesarrolladas debidamente seleccionadas, siempre que sus derechos y bienestar estén adecuadamente protegidos. Son ejemplos de ello el estudio y tratamiento de enfermedades infecciosas endémicas en países subdesarrollados. Para ello la OMS expone que los ensayos de medicamentos de fase I y de vacunas de fase I y II deben realizarse únicamente en el país del patrocinador. Los ensayos farmacológicos de fase II y III y los ensayos de vacunas de fase III deben llevarse a cabo simultáneamente en la comunidad de acogida y en el país patrocinador, pero pueden ser omitidos en el país patrocinador con la condición de que la

enfermedad sea de escasa incidencia en el país patrocinador y alta en el subdesarrollado.

Una serie de consideraciones se aplican en particular a las investigaciones realizadas en comunidades subdesarrolladas pues los sujetos y sus familias son susceptibles de explotación por diversas razones. Algunos de ellos pueden ser relativamente incapaces porque son analfabetos, otros pueden no estar familiarizados con los conceptos médicos y en algunas culturas no existe el concepto de consentimiento. También es posible que algunas investigaciones se aprovechen de la falta de legislación o inexistencia de CEIs en algunos de estos países y también es posible que se escojan porque implica menores costes. Se debe informar claramente a todos los sujetos potenciales de que su participación es totalmente voluntaria y que son libres de negarse a participar o retirar su participación en cualquier momento sin pérdida de ningún derecho.

Estudios epidemiológicos:

Para varios tipos de registros epidemiológicos, el consentimiento informado individual no es posible. En tales casos, el CEI debe determinar si es éticamente aceptable proceder sin el consentimiento y si los planes del investigador para proteger la seguridad, respetar la privacidad y mantener la confidencialidad de los datos son adecuados. Se aconseja además que los investigadores aseguren el acuerdo y la cooperación con la autoridad nacional o local responsables de la población a estudiar.

Cuando el foco de un estudio es toda una comunidad en lugar de sujetos individuales el consentimiento individual no es preciso teniendo en cuenta que hay un acuerdo de sus Instituciones o representantes. Y al revés, cuando implican contacto personal entre investigadores y sujetos individuales, los requisitos generales para el consentimiento informado son directamente aplicables. En el caso de grupos definidos únicamente en términos demográficos o estadísticos, sin Instituciones ni representantes, la investigación debería ser evaluada por un CEI que garantice la seguridad y la privacidad de los sujetos a estudio. Tampoco se requiere consentimiento para el uso de información ya pública, pero el investigador debe saber que los países y las comunidades difieren con respecto a qué información sobre las personas se considera pública.

En el caso de estudios de ciertas formas de comportamiento social, un CEI puede determinar que sería desaconsejable solicitar el CI individual porque hacerlo frustraría el propósito del estudio; por ejemplo, que al ser informados los participantes del tipo de estudio repercutiera en un cambio de

su comportamiento que invalidase los resultados. El propio CEI debe estar convencido de que habrá salvaguardias adecuadas de confidencialidad y de que la importancia de los objetivos de la investigación es proporcional a los riesgos para los sujetos.²⁴

5.3 Territorialidad (estatal y autonómica)

La Constitución Española, norma suprema del ordenamiento jurídico español, promulga en su artículo 2 que se reconoce y garantiza el derecho a la autonomía de las nacionalidades y regiones que la integran y la solidaridad entre todas ellas. Este derecho se ve complementado con el artículo 148.1, al establecerse en el mismo que las Comunidades Autónomas podrán asumir competencias en determinadas materias, entre las cuales se encuentran la investigación y la salud. Este hecho ha implicado que, dentro del ordenamiento jurídico español, dispongamos de normas básicas estatales que regulan los parámetros mínimos a cumplir tanto en el ámbito de la salud como de la investigación, y que se ven complementadas, en algunas CCAA, con textos legislativos que han añadido trámites y requisitos a los establecidos en las normas básicas. Tal circunstancia, se traduce en la práctica, en una necesidad de estar íntegramente actualizado en las regulaciones autonómicas aplicables a los diferentes centros o instituciones sanitarias o de investigación, que colaboran en el desarrollo de actividades en red o multicéntricas. Lo cual, en ocasiones, incrementa considerablemente los trámites de gestión y autorización y consecuentemente, los tiempos necesarios para iniciar la actividad pretendida.

5.4 Derecho internacional

La OMS ha sido uno de los organismos fundamentales en la confección y divulgación de los principios que debe seguir la investigación biomédica para garantizar los derechos inherentes al ser humano. Dichos principios pueden considerarse derecho natural pues sus argumentos son incontestables y carecen de contradicción. Debido a que todos esos principios son compartidos por cualquier ciudadano del mundo, los Estados quedan obligados a plasmar estos derechos en su derecho positivo. Que el derecho positivo de los estados refleje los derechos individuales consigue que los ciudadanos puedan reclamar sus derechos no solamente respecto a otros ciudadanos sino también frente al Estado.²⁵

Particularmente, cuando se revisa la legislación relacionada con la investigación biomédica, se puede comprobar que tanto la legislación supra nacional como la propia de los Estados cumple con los

estándares promulgados por la OMS. La revisión de toda esa legislación es inabarcable pero lo que sí es posible asegurar es que casi todos los Estados tienen legislaciones ad hoc. Por ejemplo, si se revisa la regulación en Liberia, Estado africano pequeño y de convulsa historia reciente, se puede comprobar que la “Ethics Committee Guidelines: Procedures for Researchers, Section 1” (2011) es derecho positivo que regula tanto las obligaciones de los investigadores como las funciones de los CEIs que los supervisan. El departamento americano de salud, anualmente, describe un listado de las diferentes legislaciones nacionales para que los investigadores que llevan a cabo investigación biomédica en otros países comprueben el cumplimiento de la normativa local antes de iniciar un proyecto de investigación. Aunque en la práctica, siguen saliendo a la luz estudios de dudosa metodología ética, la buena noticia es que al menos en teoría los derechos inherentes al ser humano son aceptados en casi todas las Naciones.²⁶

5.5 Innovación tecnológica y salud, diferentes modelos tecnológicos de gestión de datos, información y conocimiento (IA, BigData, etc.)

Los avances que se van produciendo en las tecnologías de la información y las comunicaciones (en adelante, TIC) funcionan como herramientas que hacen posible el análisis de cantidades enormes de datos que de otra forma no podrían ser analizados. Los ejemplos más recientes son los avances en las ramas de la Ciencia conocidas como “ómicas” (genómica, proteómica, lipidómica, metabolómica, epigenómica, exposómica, transcriptómica, ...), en la “medicina basada en la evidencia”, en la robotización de servicios centrales y quirófanos, en la “nanomedicina” y en las múltiples técnicas de diagnóstico por imagen (anatómica, funcional, 3D, 4D, microarrays, ...)

La intersección del uso de las TIC en el proceso asistencial, los avances en las “omics” y los conocimientos que se tienen de las Ciencias de la Vida, configuran la BIOTIC como una potente herramienta que ha permitido, y todo apunta a que permitirá, avanzar en la eficiencia de la asistencia médica, consiguiendo una asistencia cada día más diferenciada y precoz, con actos terapéuticos más personalizados y precisos.

Se trata, en definitiva, de la irrupción en el escenario de la atención en salud de lo que se denomina “Medicina de Precisión” y “Medicina Personalizada”, entendiendo por “medicina personalizada” (MPe) aquella en la que los procesos de diagnóstico, terapia, control y seguimiento se hacen “ad hoc”

para cada persona, en función de sus características “ómicas” (genómicas, epigenómicas, proteómicas, metabolómicas, exposómicas, ...) y de la interacción con su propio entorno. Asimismo, surge la “Medicina de Precisión” (MPe) cuando se opta por realizar actos asistenciales de la manera menos intrusiva y con los menores efectos colaterales adversos posibles, recurriendo incluso a técnicas de escala nanométrica; por ejemplo, administrando nanomoléculas que actúen específicamente sobre células, orgánulos, proteínas específicas; haciendo microincisiones quirúrgicas para evitar infecciones o nanointervenciones para sustituir determinadas bases génicas, etc.

A) El Reto tecnológico para la adecuada gestión y análisis de TIC en el ámbito de la salud y las soluciones aportadas: “Datawarehouse Big data” e Inteligencia Artificial (IA):

Uno de los mayores retos a los que se enfrentan los investigadores bioinformáticos en la adecuada gestión y análisis de datos, es la creación de estructuras y procedimientos informáticos que de forma eficiente integren modelos clínicos diagnósticos y predictivos. Así, todo parece indicar que, en un futuro, los diferentes datos del paciente se integrarán en plataformas informáticas, que proporcionarán un “output” diagnóstico o predictivo, que ayude al clínico y al paciente en la toma de decisiones.

Definitivamente, la generación de más TIC en el campo biomédico y su capacidad de análisis integrativo se encuentran entre los principales retos a los que se tendrán que enfrentar la Mpe y Mpr para llevarlas con éxito a la práctica clínica habitual. Su potencial se basa sobre todo en la calidad de los datos, tanto de pacientes como de voluntarios sanos. Cuánto más cantidad y calidad de datos se tengan disponibles, mejor y más reproducibles serán los resultados de las soluciones informáticas diseñadas. Y, por supuesto, debe poder garantizarse la protección de los datos ante intrusión y corrosión, lo que obligará a desarrollar normativa específica al respecto.

Es preciso desarrollar tecnologías seguras para que los resultados que se deduzcan de las TIC sean fiables. La puesta a punto de grandes bases de datos refinadas, sobre las que se han aplicado herramientas de limpieza y eliminación de datos defectuosos o corrompidos, que aquí se denominaron como “Datawarehouse Big Data” supone un avance sustancial en el proceso de desarrollar herramientas inteligentes para confirmar

la exactitud de los resultados. A todo este gran conglomerado de estructuras de almacenamiento y gestión de grandes cantidades de datos, de herramientas inteligentes para su análisis y de infraestructuras de comunicación se les está denominando sistemas o entornos “Big data”.

Para posibilitar que el mayor número de personas puedan acceder a estos avances médicos será crucial que los resultados de los experimentos sean compartidos por los diferentes laboratorios y que los datos (con su necesaria anonimización-seudonimización-codificación para preservar la identidad de los pacientes) sean puestos a disposición de los profesionales científicos y asistenciales para desarrollar nuevos protocolos de actuación. Las principales iniciativas internacionales que están investigando en este campo ya están optando por esta metodología, y los resultados de sus investigaciones están siendo sensacionales. La falta de reproducibilidad de los resultados en el campo de la biomedicina es un obstáculo, por lo que será necesario el uso de estándares y ontologías, como bien ha establecido la iniciativa FAIR, en la que se establece que los datos obtenidos con la investigación se han de basar en los 4 principios fundacionales de la iniciativa FAIR: Findability, Accessibility, Interoperability, and Reusability²⁷.

Respecto a los desafíos que se presentan en la gestión de los datos, sobre todo cuando estamos en entornos “Big data”, la IA aprovecha los enfoques de aprendizaje profundo (conocido como “Deep-learning”) para superar los obstáculos inherentes a ellos. En los entornos sanitarios la IA funciona y debe de funcionar como un asistente que ayuda a los clínicos a trabajar de forma más eficiente y a realizar diagnósticos más precisos, lo que presuntamente ayudará a mejorar la productividad de los servicios de la salud. A un nivel más amplio, la IA ayuda a las empresas relacionadas con el ámbito de la salud a acelerar y hacer más precisos sus desarrollos; un ejemplo es el caso de la Farmaindustria desarrollando técnicas y procedimientos de descubrimiento temprano y reposicionamiento de fármacos para reducir costos y lograr que estén accesibles en el menor tiempo posible. Entre los principales usos de la IA en el ámbito de la atención a la salud, se encuentran:

- Diagnóstico por imagen.
- Detección precoz de procesos cancerígenos.

- Descubrimiento temprano y reposicionamiento de fármacos.
- Predicción del riesgo de enfermedades.
- Control y seguimiento de enfermedades crónicas.

Son múltiples los ejemplos de nuevos casos de uso de productos BIOTIC para la MPr y MPe. Uno de los más prometedores en el campo oncológico es el desarrollo de “kits” de biomarcadores para el diagnóstico precoz de diferentes patologías como es el caso del cáncer colorrectal o el cáncer de mama. Ya están disponibles “kits” de este tipo que ofrecen la posibilidad de detectar mutaciones genéticas tipo KRAS, BRAF, NRAS y PIK3CA, que van a provocar una determinada elección de la terapia adyuvante para cada caso. El objetivo es tener la posibilidad de usar biomarcadores “ómicos” y del medio ambiente para establecer el diagnóstico, el pronóstico, la posible respuesta al tratamiento y el control y seguimiento de los pacientes²⁸.

B) Aspectos éticos y legales en medicina personalizada y de precisión:

Una cuestión importante está relacionada con la privacidad de los datos de las personas que colaboran en estudios de investigación, ya que si es necesario usar sus datos genéticos ya es posible identificar al individuo y no es posible tratar de forma anónima el resto de sus datos clínicos. Otro aspecto importante tiene que ver con el diagnóstico excesivamente precoz de determinadas patologías de etiología multifactorial, como el cáncer. Mediante biomarcadores, como ya se ha citado en el caso del kit de cáncer Colorrectal, se puede establecer con años de antelación a su expresión clínica que una persona va a desarrollar un cáncer, pero no se le puede ofrecer ningún tipo de solución terapéutica ya que no es posible localizarlo debido a su estadio tan inicial e insuficientemente expresado.

En este sentido, el desarrollo y evolución de las nuevas tecnologías ha dado lugar a nuevos escenarios y contextos nunca contemplados por el marco jurídico y legal actual en cuanto a la protección de los datos biomédicos, como son los datos “ómicos” (incluyendo el microbioma), que aportan información única e identificativa de cada individuo.

Teniendo en cuenta una sociedad cada vez más digitalizada, la legislación sobre derechos digitales no debería distar demasiado de aquellos

derechos fundamentales que afectan a la investigación biomédica. Dentro de las controversias que los acuerdos e intentos por partes de organismos internacionales pudieran afectar a la ciencia del “Open Access”, todas las personas deben de tener garantizada la protección de sus datos de carácter personal, tener permitido el acceso a ellos en caso de solicitarlo y poder dar su consentimiento para que, aunque seudonimizados, puedan ser de uso público.

La seudonimización debería garantizar la reutilización de la información, incluso a costa de permitir la reidentificación de las personas, siempre y cuando cumpla con todas las garantías de confidencialidad y con el respeto a su dignidad, en el caso de así precisarse para ampliar o generar nuevos estudios científicos que busquen la mejora en salud. El hecho de compartir los datos médicos no implica que se faciliten datos que permitan localizar y perfilar a las personas.

Recientemente (26 de noviembre de 2020) el Boletín Oficial del Estado español ha difundido una regulación ética sobre la realización de estudios observacionales que impliquen la utilización de medicamentos de uso humano y no solo la recogida de información médica que se venía haciendo hasta ahora ²⁹. En primer lugar, establece que los medicamentos que se utilicen para tales estudios han de estar catalogados como aptos para el uso humano y han de haber pasado los requerimientos necesarios establecidos por los Comités de Ética, previamente. También han de ser tenidas en cuenta las directrices de la Comisión Europea, y las consiguientes instrucciones, para la realización de estudios observacionales como viene publicado en la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Además, no puede haber un conflicto de intereses con los medicamentos de los que se haga uso, pudiendo existir un posible interés lucrativo en su venta en el caso de resultados positivos al término del estudio. Toda investigación de esta índole, además, contará con la obligación de un consentimiento informado a cubrir por parte de todos y cada uno de los participantes que tomen parte, con la única excepción de que los Comités Éticos de Investigación con medicamentos (CEIm) encargados de la supervisión del proyecto consideren que la investigación observacional va a tener un valor social importante, y que su realización no sería posible sin tal dispensa, entrañando riesgos mínimos para los participantes.

6. MÁRGENES DE MEJORA EN INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA Y ESTUDIOS DE CALIDAD, PROPUESTAS NORMATIVAS

6.1 investigación bioética

6.1.1 Investigación bioética cuantitativa

Es innegable que la utilización de bases de datos asistenciales propios ya existentes para realizar investigación tiene inconvenientes normativos relevantes. Por ejemplo, los servicios asistenciales de los sistemas sanitarios públicos y los centros asistenciales privados tienen dificultades para analizar los datos guardados antiguos sin pedir consentimiento a pacientes que, muchos de ellos, ya no están en seguimiento, con el único objetivo de mejorar la calidad asistencial futura. Esta carencia atribuible a la propia asistencia sanitaria debería haber organizado mecanismos de autoanálisis de resultados continuos y no puntuales y con mecanismos de retroalimentación hacia la propia asistencia.

Además, se plantea otro inconveniente importante que deriva de la interpretación que se haga de la Disposición adicional 17ª (DA17). Por ejemplo, en Galicia, los expertos en protección de datos del Servicio público de salud han determinado (y así se está llevando a cabo en algunos Comités) que en estudios ambispectivos o cuando se pretenda crear registros de pacientes a partir de bases de datos asistenciales ya existentes, la exención del deber de informar se amplía a la fase prospectiva de tal forma que un clínico puede tener delante a un paciente en seguimiento y no informarle de que sus datos clínicos van a ser utilizados en investigación. Esto, puede considerarse que es una importante sustracción del derecho legítimo de los pacientes a negarse a que sus datos se utilicen en investigación.

Ahora bien, no puede negarse la importante mejora en la asistencia sanitaria que se obtendría si se pudiera analizar críticamente qué es lo que se hace, cómo se hace y qué resultados se obtienen a partir de los datos existentes de forma continua, crítica y sin trabas burocráticas y de recursos. Sería deseable que la normativa facilitara este tipo de análisis de datos clínicos de gran importancia para la atención médica, una opción es el compromiso institucional de su vigilancia, directamente o mediante la creación de comisiones específicas, de tal forma que se supervisara quién y cómo acceder a los datos.

Los datos clínicos y las muestras biológicas son en la actualidad recursos estratégicos de primer

nivel y no parece conveniente, ni justo, ni inteligente que los datos (así como las muestras biológicas que los proporcionan) de un sistema público sean cedidas sin contrapartidas a empresas privadas, sociedades científicas, etc. cuando, a largo plazo, van a ser convertidos en tecnologías que el Servicio público de salud va a comprar a precios elevados. Por ello, sería deseable que este acceso fluido y libre a datos asistenciales para investigación quede reservado a las instituciones que los han generado. Los innegables resultados beneficiosos de la simbiosis entre los Servicios públicos de salud y la empresa privada hacen que dicha colaboración sea deseable, siempre y cuando se establezcan convenios que compartan riesgos, recursos y beneficios, con una clara finalidad cooperación.

6.1.2 Investigación biomédica cualitativa

La metodología de la ICU está cada vez más presente en las ciencias de la salud, pues esta forma de investigación lleva implícito un compromiso social y ético que influye positivamente en la credibilidad de la investigación, en la autonomía de los investigadores, en la calidad de la investigación y en los derechos de los participantes. Sin embargo, la formalización de unas directrices éticas integrales aplicadas a las ICU, a diferencia de la investigación cuantitativa, no ha tenido el suficiente respaldo a nivel nacional e internacional para potenciar su desarrollo.

Las iniciativas gubernamentales o de la comunidad científica son insuficientes para avalar la utilidad ética y psicosocial de la ICU mediante la elaboración de criterios comunes que aseguren su legitimidad y rigor científico. Se necesitaría conformar un panel de expertos de diversa procedencia profesional y generar una masa crítica multidisciplinar y multiinstitucional para conceptualizar las peculiaridades éticas que son propias de la ICU y finalmente elaborar un marco común para la investigación cualitativa. El modelo a seguir podría tomar como referencia las sugerencias éticas que propone Abad Miguélez³⁰, que implicaría sustituir o complementar el marco existente, basado en la bioética y fundado en procedimientos, con un “marco-código interpretativo” basado en procesos. O lo que es lo mismo, se trataría de pasar, para el caso concreto de la investigación cualitativa, a una “ética situada” y pragmática (basada en situaciones), centrada en el proceso de reflexión, desde el que se abordan los distintos momentos de la investigación, especialmente el trabajo de campo.

Mientras no existan políticas adecuadas, sería recomendable que los CEIs de nuestro país contasen

con profesionales procedentes de otros ámbitos, tales como psicólogos, sociólogos y/o terapeutas ocupacionales, entre otros, de manera permanente o temporal, o que el comité acreditase formación específica en metodología cualitativa, con el fin de compensar ese “vacío” de directrices en ética cualitativa. Sería también conveniente que los CEIs mejoraran su capacidad en la toma de decisiones ante proyectos de características cualitativas y que informaran de la necesidad de elaboración normativa en caso de vacíos legales.

6.1.3 Desfase entre investigadores y normativa

Existe una interdependencia vertical entre la elaboración de principios universales, la producción de directivas a nivel europeo, la elaboración legislativa a nivel nacional y la publicación de decretos o instrucciones en el terreno autonómico. Estas circunstancias favorecen que tanto los investigadores como los gestores de salud, desconozcan, parcial o totalmente, el marco normativo aplicable al desarrollo de sus actividades específicas. Esto se evidencia en la recepción por las unidades de bioestadística o de asesoramiento a la investigación de un volumen considerable de estudios que, o bien no cumplen con los requisitos normativos en lo que respecta a diseño de protocolos, información a participantes, etc. o incluso se han iniciado sin haber sido evaluados por el CEI correspondiente.

Tales situaciones identifican la necesidad de implementar mecanismos de mejora que podrían abarcar desde un incremento de actividades formativas referentes a los principios éticos y legales en el ámbito sanitario, científico e incluso social, hasta la creación de entornos colaborativos y de deliberación que promuevan el necesario “feedback” entre los miembros de los CEI y los profesionales de la salud y la investigación, en los que incluso podría ser relevante incorporar a representantes de los pacientes o de la sociedad.

6.1.4 Desánimo e inhibición investigadora

El desarrollo de nuevas herramientas de análisis de datos, cuya contribución a la investigación biomédica ya ha sido señalada, ha dado lugar a la necesidad de elaborar un marco jurídico que proteja al individuo frente a posibles vulneraciones de su privacidad. Tanto las novedades tecnológicas como normativas han supuesto un incremento en la carga de trabajo e, incluso, en las incertidumbres de los profesionales del ámbito sanitario y/o de investigación, que, en ocasiones, valoran como un esfuerzo excesivo el requisito de contar con la evaluación de un CEI para estudios no experimentales que tienen

como interés principal evaluar el funcionamiento de su trabajo habitual y cuyos resultados, de ser interesantes, querrían llegar a publicitar.

Otra complicación así identificada por muchos profesionales es la obligación de obtener el consentimiento informado de pacientes o usuarios de la Sanidad para la obtención y tratamiento de sus datos en estudios, dado que en muchas ocasiones imposibilita llevar a cabo la investigación o incluso el análisis de los resultados por parte del propio clínico. En la actualidad el nuevo marco normativo de protección de datos ha incluido alternativas a estas complicaciones, como posibilitar la realización de estudios de investigación con datos seudonimizados, sin que sea condición obligatoria disponer del consentimiento de los titulares de los datos, siempre y cuando se cumplan unos requisitos específicos, como son el de que los datos no sean seudonimizados por el mismo grupo de investigación que los analizará, o que se firmen acuerdos de confidencialidad y compromiso de no reidentificación, entre otros aspectos especificados en la DA17 de la LOPDGDD.

6.1.5 Estudios retrospectivos y escasa o confusa normativa

Un porcentaje muy significativo de los estudios de investigación que desarrollan los profesionales sanitarios se engloban en los denominados estudios de carácter retrospectivo con análisis de información clínica, que no implican ningún tipo de intervención en los participantes. Estos estudios, si bien en la actualidad estarían enmarcados en la regulación establecida en el RGPD y la DA 17ª LOPDGDD, no estaban incluidos de manera taxativa en ninguna normativa específica. Ello implicaba tener en consideración los principios generales establecidos en el Título I de la LIB, lo establecido en la Ley 41/2002, como norma supletoria de la LIB, tal y como se indica en su DF 2ª. El hecho de no disponer de una normativa regulatoria específica para esta clase de estudios ha generado confusión y ha favorecido que no existan circuitos efectivos de tramitación de estos ni en las Instituciones hospitalarias ni en las Unidades de gestión clínica.

6.1.6 Sociedades científicas y registros

Los profesionales de la salud colaboran, tradicionalmente, mediante las Sociedades Científicas correspondientes a sus especialidades, tanto en el ámbito regional como en el nacional o supranacional. Hasta la actualidad, han sido el conclave en el cual se han consensuado las pautas básicas a incorporar en guías clínicas o protocolos de actuación asistencial de cada especialidad médica, basándose,

principalmente, en la experiencia y los criterios exigidos por los textos éticos y jurídicos que regulan un ámbito de actuación concreto. Estas sociedades, que suelen organizarse en grupos de trabajo dedicados a enfermedades concretas, proponen, con el fin de avanzar en el conocimiento de las enfermedades y su abordaje, la creación de registros con información clínica de pacientes afectados. Estas iniciativas, ya convertidas en costumbre asentada, son especialmente relevantes en el desarrollo de registros de enfermedades raras o de patologías poco prevalentes, dado que el escaso número de pacientes afectados hace necesaria su agrupación en bases de datos multicéntricas que faciliten el desarrollo de estudios de gran calidad para mejorar su diagnóstico y tratamiento.

El principal obstáculo para su puesta en marcha es que, además de que las responsables de la constitución y custodia de dichos registros no son instituciones sanitarias, sino entidades privadas que adoptan el formato de constitución de sociedades científicas, es necesario disponer del consentimiento informado de los pacientes titulares de la información para poder compartir la misma con los nuevos responsables de su custodia y buen uso. En la práctica, aun siendo conscientes de que la finalidad principal de estos registros se entiende asistencial (elaboración de guías clínicas, creación o mejora de protocolos de actuación asistencial, etc.) se convierten en estudios de investigación en los que, o bien se opta por un diseño prospectivo en los que se incluya un documento de CI que será necesario firmar por los pacientes, o se opta por la vía de la seudonimización regulada en la DA17 LOPDGDD.

6.1.7 Armonización normativa autonómica

Los CEIs deben, en todo caso, ser organismos independientes de los investigadores, sus promotores o gestores, con una composición interdisciplinar y debidamente acreditada. Las recomendaciones de la CIEM (Council for International Organizations of Medical Science) de 2016³¹ establecen una composición mínima para los CEIs, pero son la legislación estatal y más específicamente la autonómica (en Galicia el Decreto 63/2013) las responsables de establecer un sistema para su acreditación y composición. Así pues, coexisten discretas diferencias normativas según la Comunidad Autónoma, aunque siempre manteniendo el mínimo de nueve miembros establecido por el RD 1090/2015 estatal, cuyos requisitos ya han sido citados (véase el apartado 3.4.4). A partir de aquí la composición final de cada CEI puede ser muy diferente, ya sea por lo establecido en el reglamento propio de cada Comunidad Autónoma, ya sea porque se deja libertad a los propios

CEI para que incorporen los miembros que deseen siempre que cumplan el mínimo exigido.

6.2 Estudios de calidad

6.2.1 Confusión entre estudios de investigación clínicos y estudios de calidad

Posiblemente, determinar cuándo nos encontramos ante un estudio de investigación clínica o cuándo ante un estudio de evaluación de calidad asistencial, sea la incógnita más relevante y novedosa que es preciso despejar para aplicar la normativa adecuada.

Buena parte de la investigación biomédica se desarrolla a través de estudios de investigación clínica o traslacional, que precisa, en su metodología, del análisis y valoración de los datos clínicos recogidos en las historias clínicas, generalmente electrónicas, y en los registros de pacientes o registros que controlan su seguridad. A su vez, los estudios de calidad asistencial precisan la utilización del método científico para que la evaluación de los resultados suponga un avance en la mejora de la salud del paciente y se puedan conseguir conclusiones fiables. Pero no solamente la metodología es la misma, resulta que los profesionales encargados de tales tareas acaban también, siendo los mismos. Si bien es cierto que algunos profesionales tienen un perfil más investigador pues son más proactivos en el análisis de resultados, la realidad es que todos los profesionales del ámbito biosanitario acaban contribuyendo en mayor o menor medida a la realización de los estudios, bien sea introduciendo datos en la historia clínica, revisando efectos adversos o cambiando la gestión asistencial de las Unidades a las que pertenecen. Esto también se llega a apreciar en el desarrollo de investigaciones que requieren mayor control y comprobación del cumplimiento de principios éticos y normativa específica, como son los ensayos clínicos, lo que reafirma la idea de que todos los profesionales del ámbito de la salud y de la investigación deben conocer perfectamente la normativa a cumplir en cada caso concreto.

La idea de fusionar los estudios de investigación “clínicos” y los estudios de calidad es una idea que ciertamente contradeciría la normativa propuesta por el Consejo de Europa si se examinara desde una perspectiva poco flexible. Sin embargo, la normativa propuesta por el Consejo se apoya en los ensayos clínicos con medicamentos, y aunque no aconseja la evaluación de las auditorías o estudios de calidad por parte de los CEIs sí que reconoce una zona gris en la que no es fácil distinguir un estudio de calidad con respecto a una investigación biomédica; y esto

pasa con frecuencia cuando se analizan los proyectos de investigación presentados para su evaluación por el CEI.

Los CEIs no son responsables de examinar los aspectos éticos de la práctica clínica pero la llamada área ‘gris’ de la auditoría clínica y su distinción de la investigación biomédica es problemática. En general, la distinción entre investigación y auditoría es como sigue: Investigar es obtener nuevo conocimiento y la auditoría clínica está relacionada con la calidad (conocer si se han adoptado las mejores prácticas asistenciales). Claramente la distinción no es absoluta, de ahí que la necesidad de la evaluación por parte de un CEI no pueda ser definida con precisión. Un posible enfoque podría ser concentrarse en tres preguntas claves: ¿El proyecto propuesto tiene como objetivo intentar mejorar la calidad del cuidado del paciente en su ámbito local?; ¿implicará el proyecto comparar la práctica con estándares de calidad?; ¿el proyecto implica hacer algo al paciente distinto de lo que hubiera sido parte de la rutina del tratamiento habitual? Si la respuesta a las dos primeras preguntas es ‘sí’ y a la tercera “no”, entonces el proyecto probablemente se tratará de una auditoría clínica; en caso contrario probablemente será investigación.

Es posible que, si se habilitan los CEIs para analizar la zona gris entre las investigaciones clínicas y los estudios de calidad, se contribuya a la mejora del análisis de los proyectos de investigación clínica en general de bajo impacto y sobre todo contribuya a aplicar principios éticos universales a los estudios de calidad necesarios para mejorar los resultados en gestión sanitaria. La fusión de los estudios de investigación y estudios de calidad podría ser una posibilidad. A esta fusión se le podría llamar CEID o “Comité ético en investigación y desarrollo”, serían comités encargados de evaluar la metodología y el cumplimiento de los principios éticos tanto de los estudios de investigación biomédica como del análisis de resultados imprescindible para la mejora y desarrollo de la calidad asistencial. El nuevo concepto consistiría en que tanto la investigación biomédica como los estudios de calidad utilizan los mismos métodos y precisan de las mismas obligaciones éticas y legales; y por ende el tipo de evaluación debería ser equivalente. Quizás no es importante el nombre que puedan recibir los CEIs (por ejemplo, la “c” de CEIc añade el adjetivo clínico o la “m” de CEIm abrevia la palabra medicamento), sino si realmente estos Comités desarrollan la función para la que han sido creados, una evaluación ética y metodológica independiente y de calidad, o si por el contrario se han convertido en un trámite burocrático al avance científico y desarrollo.

6.2.2 *Quién, cómo, cuándo y dónde se puede acceder a la historia clínica electrónica*

Son frecuentes las dudas acerca de quienes de los profesionales involucrados en las actividades de investigación tienen permiso para acceder a los datos personales y biomédicos de los pacientes. Con bastante frecuencia, en los proyectos de investigación se incluyen, dentro de los equipos, investigadores que o bien forman parte de categorías profesionales que no pueden tener acceso a la historia clínica en el desarrollo de sus actividades o bien todavía se encuentran en el proceso formativo que los llevará a obtener la correspondiente capacitación profesional. La ausencia de indicaciones específicas en la legislación sobre quién, cómo y en qué casos se puede acceder a estos datos genera confusión y errores fácilmente evitables mediante la concreción de la normativa. Sería conveniente que se concretara en las instituciones lo que se entiende por historial clínico de un paciente, para posteriormente definir rutas administrativas de acceso, obtención y uso de la información de salud con garantías y seguridad.

6.2.3 *Desfase entre Servicios centrales y Servicios clínicos asistenciales*

El cumplimiento de los estándares de protección de datos se realiza con rigor en los diferentes estamentos que son también partícipes de la elaboración normativa, como son los organismos europeos, departamentos ministeriales o las Consejerías. Sin embargo, ese rigor no es transferido con la misma eficacia a los equipos o Unidades clínicas, que son los que elaboran los proyectos específicos de investigación o los que evalúan los resultados de su trabajo diario. Hay básicamente dos explicaciones a este problema. Por un lado, el parcial desconocimiento del investigador; por otro, la falta de traslación de los recursos de gestión disponibles a nivel central hacia los Servicios clínicos responsables.

Las condiciones en las que se generan y almacenan las bases de datos en la actualidad, siguen en buena parte necesitando adaptarse a los nuevos requisitos exigidos por la normativa vigente. Esta falta de adaptación en ocasiones es causada por el desconocimiento o incluso puede ser ocasionada por una falta de dotación de recursos para tal fin. Las Unidades de estadística continúan recibiendo consultas de profesionales que almacenan la información en hojas de cálculo, incluyendo en ocasiones datos identificativos, custodiadas en dispositivos no seguros y que no permiten mantener una trazabilidad temporal ni una verificación de que el acceso y uso de la información solo se realiza por profesionales autorizados. Los Comités, al desarrollar

su evaluación sobre la documentación presentada, emiten sus valoraciones sobre la misma, lo que en ocasiones puede no ser coincidente con la realidad. Los servicios centrales y los servicios clínicos de las instituciones en las que se llevan a cabo actividades de investigación biomédica deben coordinarse y trabajar para que los dispositivos de almacenamiento de la información clínica cumplan con la normativa, teniendo en consideración los usos que se llevarán a cabo tanto en actividades de atención sanitaria, investigación, gestión o docencia.

6.3 Comités de ética de investigación

6.3.1 *Sobrecarga de trabajo de los CEIs*

La obligación de la aprobación de todos los estudios retrospectivos, la proliferación de los trabajos fin de grado o fin de máster en titulaciones de ciencias de la salud para los que se requiere el uso de información clínica, o la diversificación de las materias relacionadas con la biomedicina, han contribuido a la sobrecarga de la actividad desarrollada por los Comités.

La mayor demanda de trabajo para unos órganos independientes constituidos por miembros que participan de manera totalmente voluntaria ha agudizado los problemas ya existentes en cuanto a su funcionamiento y recursos. El progresivo aumento de trabajo se compensaría idealmente si con dicho incremento se aumentaran los recursos de forma proporcional a la demanda. En caso contrario, la situación puede conllevar consecuencias como la aparición de listas de espera para la evaluación de proyectos, una evaluación de los estudios menos sosegada y profunda o la renuncia de los miembros evaluadores del Comité por un esfuerzo no recompensado.

Por otro lado, otra de las circunstancias que incrementa el esfuerzo de los CEIs, es la necesidad de solicitar a los investigadores modificaciones, aclaraciones o concreciones (en ocasiones, en más de una vez) con el fin de entender al detalle el protocolo de investigación, donde se exponen la finalidad perseguida y la metodología de trabajo a implementar para alcanzar tal fin. Esas concreciones se ven extendidas en la mayoría de las circunstancias al documento de consentimiento informado que le será presentado a los participantes y que, no pocas veces, presenta grandes deficiencias como la no correspondencia con los objetivos y metodología descrita en el protocolo, el déficit de información que es necesario proporcionar, o incluso la poca claridad en el lenguaje. Todo ello lleva a un incremento del cometido de forma inversamente proporcional a la calidad del proyecto, por lo que la elaboración de

ciertas exigencias a la hora de admitir a trámite una solicitud de evaluación al Comité es imprescindible para mejorar el funcionamiento del propio CEI.

A todo ello se suma que la actual normativa establece las funciones del CEI en relación con el seguimiento del proceso de la investigación y con la valoración final de los resultados. Sería deseable poder completar estas funciones pues la retroalimentación investigador-Comité y Comité-investigador enriquecería sobremanera la actividad científica. Sin embargo, en la práctica diaria, los recursos son insuficientes para hacer estas funciones ya normativizadas.

6.3.2 Saturación formal de los CEIs

La evaluación ética de los Comités está cada vez más enfocada a la vigilancia del cumplimiento de la normativa, habitualmente centrada en los requisitos formales para la presentación del proyecto de investigación y en el cumplimiento de la legislación sobre tratamiento de datos de carácter personal. La dedicación a los requisitos formales puede restar tiempo y recursos a la evaluación del contenido de los métodos empleados en la investigación, para lo que se precisa una lectura detallada del proyecto. En los últimos tiempos, la deriva de verificación de cumplimiento legal que están tomando las deliberaciones de los Comités evidencia el abandono de la finalidad por la que se constituyeron, que no era otra que analizar el cumplimiento de los principios naturales reflejados adecuadamente en la Declaración de los Principios de Helsinki. Sería deseable que las instituciones responsables de las actividades de investigación a desarrollar por sus profesionales establecieran sistemas de elaboración de protocolos adecuados a los requisitos de la normativa aplicable a cada caso concreto y con diseños metodológicos enfocados correctamente a los objetivos perseguidos, para permitir así que los Comités pudieran centrar su valoración en aquellos aspectos que podrían suponer un riesgo real para los participantes.

6.3.3 Dictamen único

Aunque existen diversas recomendaciones y guías orientadas a dotar de consistencia y coherencia a las evaluaciones éticas, metodológicas y legales de los CEI, en la práctica se deciden dictámenes que con frecuencia no se han consensuado por unanimidad de los miembros del propio Comité. Se da también el caso de que un mismo estudio, evaluado por dos o más CEIs puede recibir valoraciones divergentes por unos y otros.

Una causa de tal divergencia podría ser la heterogeneidad en la composición de los Comités, en

relación con la proporción de miembros más relacionados con los conceptos metodológicos y otros más implicados en la actividad clínica y asistencial. Otra causa puede ser que tanto los principios éticos, como las metodologías y, principalmente, la normativa son interpretables y conllevan la introducción de valoraciones subjetivas que incrementan las divergencias. También es necesario tener presente la diferente dinámica de grupos en la consecución de conclusiones que pueden variar en función de la diferente solidez de la formación y sentido común de aquellos miembros más influyentes en el proceso de discusión.

El objetivo principal de los Comités es buscar la protección, el bienestar y el respeto de los participantes en la investigación; pero dictámenes dispares de diferentes comités pueden influir en la desprotección de unos frente a la protección de otros, incluso en ámbitos geográficos y culturales equivalentes. Ante esta diatriba hay que preguntarse cuál de los Comités está desarrollando más adecuadamente su función, aquel que lo aprueba o aquel que lo rechaza: ¿pone en riesgo a los pacientes aquel que lo aprueba o les priva de una buena oportunidad aquel que lo rechaza? Si generalizamos aún más este dilema, ¿están ayudando los Comités a que se realice una investigación de calidad o sencillamente son un obstáculo más?

Las Directivas y Reglamentos europeos han intentado simplificar y armonizar las disposiciones administrativas relativas a los ensayos clínicos en los diferentes Estados miembros, estableciendo los mecanismos que deben hacer posible la obtención de un dictamen único en cada país participante. Este avance en el proceso de evaluación de los ensayos clínicos multicéntricos que permite una mayor rapidez en el proceso de evaluación y homogeneidad en el protocolo a seguir se ha visto reflejado en la regulación estatal de ensayos clínicos con medicamentos aprobada en el año 2015 (Real Decreto 1090/2015) y que ha adaptado los procedimientos generales de autorización de ensayos clínicos al Reglamento Europeo. Un cambio que se ha introducido para los estudios observacionales con medicamentos regulados por el nuevo Real Decreto 957/2020, pero que desgraciadamente no se ha visto reflejado en los estudios de investigación regulados por la Ley de investigación biomédica, es el establecimiento de la necesidad de dictamen favorable de los Comités de cada uno de los centros en los que se obtengan muestras biológicas humanas para su utilización en estudios de investigación.

Pero este escenario normativo europeo y estatal que regula e implementa el dictamen único se complica cuando las CCAA hacen uso de sus

competencias en materia de salud o investigación y establecen normativas autonómicas propias que incrementan los trámites burocráticos o administrativos que incluso pueden llegar a establecer la obligatoriedad de obtener una evaluación adicional de determinados aspectos de la investigación, por parte del CEI de cada una de las instituciones implicadas.

6.3.4 Promoción de mínimos y máximos: la normativa y la ética

A partir de la publicación del Informe Belmont en 1978³², los códigos de buenas prácticas en investigación humana se han ido transformado en leyes y, en la actualidad, un amplio arsenal normativo sobre esta actividad está incluido en el ordenamiento jurídico vigente de la gran mayoría de los países. Esto, que obviamente es positivo desde un punto de vista de protección de derechos, sólo lo es hasta cierto punto, dado que, si bien es cierto que las penalizaciones favorecen el cumplimiento, no hay que olvidar que las leyes son normas que persiguen conseguir unos mínimos, mientras que la ética no tiene, al menos establecido, un umbral superior y permite que cualquiera, en conciencia, piense en el beneficio y en los derechos de los que le rodean. Un ejemplo de esto son los Comités que, hay que recordar, se llaman Comités de Ética de la Investigación y, sin embargo, en la práctica, como se ha mencionado con anterioridad, son más eficientes en la aplicación de la normativa que en la evaluación propiamente ética dirigida a la protección de los participantes en los proyectos de investigación.

En cuanto al principio de autonomía, cuyo “buque insignia” es el consentimiento informado, la normativa ha conseguido que la mayoría de las investigaciones no se realicen sin que todos los participantes firmen un consentimiento informado, lo cual constituye un gran logro. Por otro lado, todavía hay un amplio margen de mejora, porque “informado” no significa que un papel contiene toda la información necesaria y que el participante puede acudir a él; el consentimiento debería ser la herramienta “comprobable” de que el investigador cumple con la finalidad de que los posibles participantes entienden en qué consiste la investigación en la que participan, sus riesgos, sus molestias, sus implicaciones... En la práctica, los investigadores, que además suelen tener una importante carga asistencial, no siempre disponen de ese tiempo por posible participante, necesario para cumplir con los aspectos éticos de ese imperativo, pero paradójicamente sí consiguen el tiempo necesario para que el protocolo cumpla con la normativa.

Hay que añadir que el CEI no tiene ni la competencia ni los recursos para asegurarse de que, además de la ley, se sigue el imperativo ético de informar adecuadamente. No se vislumbra una solución fácil ni evidente; el asunto es complejo, comentar este hecho es plenamente pertinente para señalar el largo camino que queda para conseguir una investigación clínica eficiente, poderosa pero también plenamente ética.

6.3.5 Debate público en derechos humanos y biomedicina

El Comité de Bioética del Consejo de Europa ha desarrollado, durante el último año, la guía para el debate público sobre los derechos humanos y la biomedicina. En base al artículo 28 de la Convención de Oviedo, que promueve los derechos humanos, la democracia y la hegemonía del derecho en lo que respecta a la investigación biomédica y a la práctica de la medicina, se crea la obligación de los Estados miembros a ofrecer a sus ciudadanos la oportunidad de expresar sus opiniones respecto a los diferentes temas relacionados con la biomedicina. El artículo establece, textualmente: “Las Partes en el presente Convenio velarán por que las cuestiones fundamentales planteadas por la evolución de la biología y la medicina sean objeto de un debate público adecuado, en particular, a los recursos médicos, sociales, económicos, éticos y jurídicos, y que su posible aplicación sea objeto de consulta”. Este artículo se redactó con la convicción de que la persecución y la aplicación de los avances de la biomedicina no son sólo cuestiones para expertos o autoridades, sino para la sociedad en su conjunto. El debate público es importante para la confianza pública en la administración y la formulación de políticas; y, además, legítima y apoya las decisiones éticamente difíciles de confeccionar.

Las singularidades del desarrollo biomédico repercuten en los derechos humanos porque a menudo plantean preocupaciones sobre la integridad, dignidad, autonomía, privacidad, justicia, equidad y no discriminación entre los seres humanos. Dado el efecto potencial en la vida de las personas, es importante que los ciudadanos estén informados sobre los avances biomédicos y puedan formular, comunicar e interrogar sus puntos de vista. El debate público contribuye a la introducción responsable de desarrollos y tecnologías en el sector de la salud. Los desarrollos técnicos pueden ocurrir rápidamente en el campo de la biomedicina y pueden plantear desafíos a los legisladores y profesionales de la salud. Sin esfuerzos para promover el debate público, las voces de los marginados y grupos vulnerables pueden ser pasados por alto.

El rápido desarrollo tecnológico puede ocasionar vacíos legales. Así, la combinación de las tecnologías digitales en minería de datos con los nuevos hallazgos biomédicos supone un reto para la protección de la privacidad y autonomía de las personas. De hecho, la combinación de grandes cantidades de datos de diferentes tipos de fuentes, pueden hacer posible la reidentificación de la persona interesada. El almacenamiento de los datos del genoma de una persona implica el almacenamiento de conocimientos que podrían proporcionar información sobre la predisposición a enfermedad o incluso a ciertos comportamientos, la retención de estos datos podría dejar a un individuo sin acceso al mejor estándar de atención disponible.

El desarrollo biomédico puede tener consecuencias en el acceso a la atención sanitaria para diferentes grupos, pudiendo causar inequidad. Por ejemplo, el diagnóstico prenatal ha significado una drástica reducción de las personas con Síndrome de Down. Esta reducción de la población Down ha hecho que pase a ser una población marginal y por tanto con riesgo de marginación y desatención.

En definitiva, las razones para promover el debate público abarcan el consenso de consideraciones éticas que protejan los derechos humanos de las personas, la mejor fundamentación de las políticas y normativas por parte de la administración, además de la búsqueda de su legitimidad. Se debe considerar la necesidad de informar sobre la introducción de nuevos desarrollos biomédicos y qué nivel de vigilancia, aceptación y normativa son necesarios para garantizar un amplio apoyo social.

Entre los objetivos del debate público se encuentra proporcionar información a los ciudadanos, buscando la interacción entre el desarrollo biomédico y los valores sociales. En este sentido, los investigadores biomédicos pueden desempeñar un papel importante en la explicación a la sociedad de dicho desarrollo. Otro de sus fines es la identificación de temas de preocupación. Un debate previo puede mejorar el coste-efectividad de los proyectos, adaptando el diseño de las nuevas tecnologías y su puesta en práctica. Su gestión en etapas previas hace también que los investigadores confíen en la aceptabilidad más amplia de sus objetivos.

A continuación, se enumeran los actores que deben participar en el debate público:

- Las partes interesadas.
- Todos los ciudadanos son potencialmente parte interesada en el desarrollo biomédico. Es importante evitar privilegiar injustamente las

opiniones de ciertos grupos dominantes y reconocer tanto a las personas indirecta como a las directamente afectadas. Incluso la sobrerrepresentación de los grupos desfavorecidos puede ser deseable para garantizar que sus voces sean escuchadas en los espacios públicos.

- Grupos representativos. Se deben considerar cuidadosamente los parámetros pertinentes para definir una muestra representativa de la población. Los refrendos nacionales pueden ser informativos, pero no son un sustituto del debate público; incluso pueden ser contraproducentes en ausencia de un debate público eficaz previo. Involucrar a una muestra representativa de la población puede ayudar a alertar a los responsables políticos sobre posibles distorsiones del interés público creadas por intensos grupos de presión o campañas de grupos de interés.
- Opiniones diversas: Grupos con intereses indirectos. Inclusión de niños o jóvenes con intereses particulares. Participación de jubilados y personas mayores. Opiniones minoritarias. Opiniones de grupos en posición de vulnerabilidad. Participación de distintos ámbitos socioeconómicos o geográficos.

El debate debe ser un proceso continuo. Debe, además, ser un debate público temprano “de abajo a arriba”. Es decir, la participación temprana de la ciudadanía en torno a valores, esperanzas y temores puede ayudar a los investigadores y responsables políticos a orientar en las innovaciones y los desarrollos legislativos en una dirección que sea ampliamente avalada. Debe haber tiempo suficiente para una consideración reflexiva de los dilemas y para que una variedad de opiniones y valores se debatan.

Las bases para la efectividad del debate público son:

- Recursos suficientes. Además de un apoyo financiero adecuado, es importante que se disponga de tiempo suficiente para que los ciudadanos puedan participar plenamente.
- Participación representativa. Empoderar a los participantes en el debate público para determinar qué información consideran relevante. Implicar profesionales independientes e imparciales, así como intermediarios, puede ayudar a empoderar a los participantes individuales y grupos marginados.
- Accesibilidad e inclusión. Facilitación del lenguaje técnico y comprensión de los dilemas bioéticos.

- El buen comportamiento. El debate público debe respetar los intereses y libertades de los participantes. Debe haber ecuanimidad e imparcialidad en el respeto por las diferencias étnicas, culturales, religiosas y sociodemográficas. El mismo derecho de todos los participantes a tenerse en cuenta sus puntos de vista debe estar garantizado. La participación de algunas personas en el debate público puede exponerlos a la vulnerabilidad, estigmatización o incluso daño directo. Respetar la privacidad protegiendo el anonimato de los participantes es importante; esto puede, en cualquier caso, ser un requisito legal de la ley de protección de datos. Los participantes deben ser transparentes sobre sus objetivos e intereses en el patrocinio o participación en el debate y sobre las fuentes de cualquier financiación. Esto podría declararse al presentarse por primera vez o, en el caso de los expertos, mediante una declaración de intereses escrita. Honestidad por parte de los expertos a la hora de explicar los riesgos y consecuencias conocidos de los avances científicos y participación de expertos con opiniones contrarias, pueden ayudar a lograr el equilibrio cuando se prevén diferencias.

- Debe evaluarse el proceso y el resultado de las actividades del debate público. La confianza en la buena fe de los iniciadores puede garantizarse mediante la participación de evaluadores independientes y cualificados que tengan acceso a todo el proceso. El resultado de la evaluación debe hacerse público de conformidad con el principio de transparencia para que todas las partes interesadas, no sólo los participantes, puedan ser informadas sobre la actividad.

- Promoción del debate público. La asignación de responsabilidades específicas a las instituciones como Comités nacionales de ética, organizaciones independientes, autoridades públicas, reguladores o Comités consultivos puede ayudar a promover el debate público. El debate continuo puede ayudar a cerrar la brecha entre las conductas sociales y las cuestiones políticas inaplazables que surgen en relación con los nuevos desarrollos biológicos y biomédicos. Los Comités nacionales de ética u organismos similares, con recursos adecuados y apoyados políticamente, pueden desempeñar un papel importante en el fomento, la actividad y garantías del debate público.

Ninguna actividad de debate público único, ni ninguna mezcla de procesos de debate público, puede proporcionar una solución completa a la gestión ética de la biomedicina y la biotecnología. El debate

público es una parte valiosa del proceso, pero ni suficiente ni un fin en sí mismo.³³

En Bielorrusia se promueve desde 2018 el debate de los derechos y obligaciones de médicos y pacientes en la medicina moderna. Los temas de debate son de preocupación universal: consentimiento informado, derecho del paciente a escoger médico, cómo proteger la confidencialidad en los sistemas e-Health... Para ello se promovió la discusión en medios de comunicación, encuestas a sanitarios y expertos en derecho médico, conferencias, discusiones libres y Comités éticos locales³⁴. En el debate público danés de 2008 se debatía sobre la sostenibilidad del sistema de salud y cómo decidir qué tecnologías pueden utilizarse para aumentar la productividad, en concreto la priorización de tratamientos en función de su eficacia, efectividad y eficiencia; es decir, se pretendía priorizar las novedades biomédicas y su coste en base a las evaluaciones de los ciudadanos³⁵. Especial repercusión ha tenido el debate público francés en bioética que se llevó a cabo en 2018 por parte del Comité ético nacional consultivo, donde se debatió, entre otros temas, los datos de salud y la inteligencia artificial. Fue realizado a través de una consulta nacional, “les États Généraux”, promovida por su página Web y por los foros regionales de reflexión ética³⁶. El último ejemplo es la discusión alemana en que diversos colectivos, incluidos los estudiantes, debaten sobre dilemas éticos, sociales y legales relacionados con los nuevos métodos tecnológicos relacionados con la ingeniería genética.³⁷

6.3.6 Comités éticos y compromiso público

En octubre de 2005, la Conferencia General de la UNESCO adoptó la Declaración sobre Bioética y Derechos Humanos. Más de 193 Estados miembros se comprometieron a respetar y aplicar los principios fundamentales de la bioética, que acordaron e integraron en un único texto. Su artículo 19 sobre los Comités éticos declara que «Deben establecerse comités de ética independientes, multidisciplinares y plurales, promovidos y apoyados institucionalmente con el fin de:

- Evaluar las cuestiones éticas, jurídicas, científicas y sociales relevantes relacionadas con proyectos de investigación en los que participan seres humanos.
- Asesorar sobre dilemas éticos en entornos clínicos.
- Evaluar los avances científicos y tecnológicos, formular recomendaciones y contribuir a la preparación de directrices o normativas.

- Fomentar el debate, la educación, la conciencia y la participación pública en bioética.

Existen diferentes formas de llevar a cabo el debate público e involucrar al público en la elaboración política y/o normativa. Los Comités de Bioética juegan un papel clave en la promoción de estos procesos y en apoyar a los gobiernos en su papel de proporcionar información precisa y mantener una comunicación constante y transparente con los ciudadanos; hay ejemplos de Comités éticos nacionales con este propósito en varios países. La bioética debe garantizar la equidad y la justicia social a nivel global. Las recomendaciones de los comités éticos deberían servir para influenciar la elaboración de nueva legislación y contribuir al debate y a la conciencia social; para ello se precisan plataformas que hagan posible debatir las diversas controversias bioéticas.

La legitimidad social de los Comités nacionales de bioética se obtiene cuando convencen de que sus resoluciones son defendibles, legales y racionales, y que se basan en conceptos aceptados por la sociedad. Se espera que los ciudadanos y sus representantes justifiquen las leyes que se impondrían los unos a los otros. En una democracia, esta es una responsabilidad bidireccional: los líderes razonan sus decisiones, y responden a su vez a las opiniones de los ciudadanos. Además, la democracia deliberativa incluye otros principios como son la provisionalidad, el dinamismo garantizado por el respeto mutuo y el interés por el máximo acuerdo. Una forma de garantizar todos estos aspectos es promover la capacidad de los comités éticos con regulaciones *ad hoc* basadas en la heterogeneidad que evite dominancias o polarizaciones. Un ejemplo que destacar es el Comité Ético Consultivo Nacional francés, donde las leyes bioéticas se revisan, votan y legislan de forma regular.³⁸

6.3.7 Comités éticos como dinamizadores de la investigación y desarrollo

Los Comités deberían jugar un papel importante en el diálogo con la sociedad acerca de aspectos éticos de la investigación biomédica y además en la mayoría de los países, la conclusión de la evaluación del CEI debería servir para asesorar a las autoridades competentes que decidirán si la investigación se puede llevar a cabo. Así pues, se debería contemplar la participación por parte del Comité en el desarrollo de códigos de buenas prácticas y sería conveniente que pudieran realizar propuestas de carácter normativo. No obstante, en algunos países, las conclusiones del Comité tienen fuerza legal.

6.3.8 Profesionalización de los CEIs

La labor diaria de los Comités representa un desafío constante en un marco de pocos recursos y tiempo escaso. La mayor profesionalización de los Comités es imprescindible para mantener los estándares de evaluación de los diferentes proyectos presentados. Si una de las ideas es potenciar las atribuciones de los Comités como es la oferta docente de la divulgación de los principios éticos universales a investigadores o gestores, o participar también en la evaluación de los estudios de calidad para mejorar la gestión de resultados, todo ello pasa por otorgar recursos y tiempo a los miembros del CEI.

La normativa debería también incluir el desarrollo de asesoramiento y formación dirigidos a los miembros de los CEIs con la finalidad de que ofrezcan un mayor competencia en el análisis de todo tipo de trabajos científicos. Aunque la normativa trata de garantizar la competencia del CEI, la diversificación de los temas a evaluar indica que es preciso añadir nuevos perfiles en la composición de los Comités (expertos en genética, informática...). Hay aspectos de la acreditación que no están contemplados en la normativa, como el compromiso de los miembros con la formación continuada e independiente en cuanto a aspectos metodológicos, éticos y jurídicos. De hecho, hay autores que postulan la necesidad de una acreditación externa de los Comités por la Asociación Española de Normalización y Calificación (AENOR) y abogan también por el establecimiento de indicadores de proceso y de calidad.

7. CONCLUSIONES

Sería deseable la elaboración de una normativa propia, específica y concreta, que regule la utilización de los datos de salud en el ámbito sanitario. Sería muy útil no tener que bucear en la diversidad normativa actualmente existente y poder disponer de un marco normativo único en el que se establezcan todos los requisitos necesarios a cumplir en las instituciones sanitarias, para realizar, entre otras cuestiones, evaluaciones de resultados clínicos enfocados a la mejora de la atención sanitaria, formación de los futuros profesionales del ámbito de la salud, introducción en la práctica clínica de nuevas herramientas diagnósticas o terapéuticas dotadas de sistemas tecnológicos innovadores como puede ser la inteligencia artificial, desarrollo de estudios de investigación biomédica, etc.

Las instituciones sanitarias, si bien es cierto que tienen como actividad principal proporcionar atención sanitaria a las personas, también son centros de

formación de los futuros profesionales de la salud (medicina, enfermería, técnicos de radiología, de anatomía patológica, análisis clínicos, etc.) e instituciones de investigación biosanitaria, actividades todas ellas que, aunque parezcan independientes, están muy vinculadas entre sí. Proporcionar la mejor atención sanitaria posible a los pacientes requiere tanto disponer de profesionales muy bien capacitados como de trabajar en el avance del conocimiento de las enfermedades para poder mejorar, con la mayor calidad posible, las técnicas de diagnóstico y los posibles tratamientos.

Las instituciones sanitarias de hoy son centros de atención de la salud, centros docentes y centros investigadores y ello debe tenerse en consideración a la hora de definir el marco de actuación y los requisitos a cumplir en el desarrollo de sus actividades, de ahí la necesidad de poder disponer de un marco normativo específico que contemple las peculiaridades actuales del nuevo universo biosanitario.

Es preciso armonizar y simplificar la normativa. Al desarrollo de una actividad como la científica que, cada vez más, se organiza en amplias redes de colaboración supranacional, no le beneficia que, en un mismo país, pueda llegar a haber 17 normativas diferentes regulando la misma actividad, estableciendo requisitos similares en muchos casos, pero con matices particulares en otros. Si los principios éticos y los derechos de la persona a respetar junto al marco de desarrollo de la actividad son universales, no es fácilmente entendible que los trámites administrativos y burocráticos no lo puedan ser.

Un margen de mejora pendiente es la concienciación sobre la utilidad ética y psicosocial de la investigación cualitativa. Podría ser de interés conceptualizar las peculiaridades éticas de este tipo de estudios con la finalidad de poder desarrollar un modelo de marco regulatorio.

Esencial en el desarrollo social y democrático es la implicación de la sociedad en la deliberación sobre los avances en el ámbito biosanitario. El avance tecnológico y los cambios sociales que venimos experimentando en los últimos años se producen a un ritmo tan veloz que no es fácil encajarlo a un sistema tradicional como el del desarrollo normativo. Esta realidad se ha visto reflejada en los nuevos textos legislativos europeos en donde se establecen sistemas de responsabilidad proactiva para las instituciones o personas físicas responsables que los obligan a establecer sistemas de evaluación y auditoría continua, permitiendo así adaptar su funcionamiento y su responsabilidad a los nuevos retos o riesgos que vayan surgiendo.

Es de relevancia establecer espacios de debate o deliberación pública en los que pueda participar la ciudadanía, para que pueda manifestar su opinión respecto de aspectos que le afectarán a su esfera más íntima, la información sobre su salud, en particular ante la introducción de desarrollos tecnológicos como la inteligencia artificial, que si bien plantea un amplio listado de posibles beneficios no está exenta de un volumen nada despreciable de riesgos. Estos espacios de debate podrían constituirse al amparo de lo ya regulado por el artículo 28 del Convenio para la protección de los derechos humanos y la dignidad del ser humano *con respecto a las aplicaciones de la Biología y la Medicina*, cuyo objetivo es sensibilizar al público sobre cuestiones fundamentales de la evolución biológica y médica, pero que también busca generar espacios de debate público sobre cuestiones relevantes acerca de todos los recursos (económicos, éticos, médicos, sociales,...) que repercuten directamente en los derechos humanos. La constitución de estos espacios de debate y la selección de los participantes en los mismos tendrá que ser representativa de todos los sectores implicados evitando privilegiar la opinión de grupos dominantes. El debate público siempre fortalece la esencia democrática de las decisiones tomadas por sus representantes políticos, además pueden aparecer puntos en común para conseguir un adecuado pacto social al respecto. Uno de los obstáculos a los estudios de investigación o calidad es la protección de los datos personales, es posible que la Sociedad esté dispuesta a permitir el uso de información biosanitaria si se consigue una pseudonimización o anonimización adecuada y controlada por una Institución pública cimentada para tal fin.

Los Comités de Ética de la Investigación son las entidades independientes, responsables de velar por el respeto de los principios éticos en el desarrollo de actividades de investigación, en especial, del respeto a las personas que participan en los estudios. Es necesario disponer de un marco normativo común que permita establecer criterios armonizados en lo que respecta a su constitución y funcionamiento, pero que no los convierta en meros “revisores” de cumplimiento de requisitos administrativos o legales, sino que les refuerce en las funciones para las que fueron creados, órganos de deliberación independientes, responsables de desarrollar evaluaciones éticas y metodológicas de calidad en base a la participación de seres humanos en los estudios de investigación en el ámbito de la biomedicina. Por otro lado, no se puede obviar que, la carga de trabajo cada vez mayor, que vienen teniendo los Comités, tanto en lo referente al volumen de estudios de investigación a evaluar como en la actualización de conocimientos por parte de sus miembros, consecuencia de los avances constantes que estamos

viviendo, hacen necesario valorar la profesionalización de los comités para poder mantener una actividad de calidad. La voluntariedad y altruismo con la que participan los miembros de los Comités, que hacen uso de su tiempo para poder desarrollar las actividades encomendadas al Comité, no facilitan el buen desarrollo de las importantes funciones que les han sido encomendadas, como por ejemplo, la divulgación de principios éticos universales entre los profesionales del ámbito de la investigación biomédica, o la participación en los espacios de debate dirigidos a definir la incorporación de los avances tecnológicos en el ámbito de la salud.

En definitiva, la elaboración de una normativa sencilla y adaptada a las diversas y nuevas metodologías en investigación biomédica debe garantizar los derechos fundamentales de las personas participantes. A su vez, la protección de los derechos de los participantes en proyectos de investigación debe ser inequívoca, elaborando normativa que a su vez permita el máximo progreso científico.

8. BIBLIOGRAFÍA

- 1 Artículo 44.2 de la Constitución Española. En: Agencia Estatal Boletín Oficial del Estado. Constitución Española. Aprobada por Las Cortes en sesiones plenarias del Congreso de los Diputados y del Senado celebradas el 31 de octubre de 1978. Madrid: Catálogo de Publicaciones de la Administración General del Estado; 1978. NIPO: 007- 14-093-3.
- 2 Porta M, Ibáñez Ll, Carné X, Laporte JR. Principios del ensayo clínico Med Clin (Barc) 1983; 80: 768-771.
- 3 Álvarez-Dardet C, Bolúmar F, Porta M. Tipos de estudios. Med Clin (Barc) 1987; 89: 296-301.
- 4 The Royal College of General Practitioners. Oral contraceptives and health: an interim report from the oral contraception study of the Royal College of General. London: Pitman; 1974.
- 5 Kauffman DW, Kelly JP, Levy M, Shapiro. The drug etiology of agranulocytosis and aplastic anemia. New York: Oxford University Press, 1991.
- 6 Bonfill X, Porta M. ¿Es necesario un grupo control? Med Clin (Barc) 1987; 89: 429- 435.
- 7 Jovell AJ, Navarro-Rubio MD. Evaluación de la evidencia científica. Med Clin (Barc) 1995; 95:740-743.
- 8 Baños JE, Farré M. Epidemiología del medicamento. En: Principios de Farmacología Clínica - Bases científicas de la utilización de medicamento. Barcelona: Masson; 2002. p.217-32.
- 9 Laporte JR, Tognoni G. Estudios de utilización de medicamentos y de farmacovigilancia. En: Principios de epidemiología del medicamento. 2ª ed. Barcelona: Masson-Salvat; 1993. p.1-24.
- 10 Cabrero Feliu et al. Rutas administrativas y requisitos éticos y legales en la investigación biomédica con seres humanos en España: una guía para investigadores. Med Clin (Barc). 2012;139(3):118-125.
- 11 Guba EG, Lincoln YS. Fourth generation evaluation. Newbury Park (California): SAGE Publications, Inc; 1989.
- 12 Calderón C. Criterios de calidad en la investigación cualitativa en salud (ICS): apuntes para un debate necesario. Rev Esp Salud Pub. 2002; 76(5): 473-82.
- 13 Ramcharan P, Cutcliffe JR. Judging the Ethics of Qualitative Research: Considering the Ethics as Process' Model. Health and Social Care in the Community. 2001; 9(6): 358- 66.
- 14 Martín Arribas MC, Feito Grande L, Júdez Gutiérrez J, de Abajo Iglesias FJ, a Pàmpol Ros T, Benedetto Terracini J. Recomendaciones sobre aspectos éticos de la investigación cualitativa en la salud. Metas de Enfermería. 2012; 15(4): 58-63.
- 15 Acis.sergas.es [Web]. Santiago de Compostela: Xunta de Galicia, Consellería de Sanidade; 2020. [Acceso 29/12/2020]. Redes de comités de ética da Investigación. Disponible en: <https://acis.sergas.es/cartafol/Redes-de-Comites-de-Etica-daInvestigacion>
- 16 Agencia Española de medicamentos y Productos sanitarios (AEMPS), Grupo de Buena Práctica Clínica (BPC). Criterios específicos comunes para la acreditación, inspección y renovación de la acreditación de los CEIm. Madrid: AEMPS; 2017.
- 17 Smoller WE, Embi PJ, Moffatt-Bruce S. Creating Local Learning Health Systems. Think Globally, Act Locally. JAMA. 2016 December 20; 316(23):2481-2.
- 18 Donabedian A. Quality assurance. Structure, process and outcome. Nurs Stand. 1992 Dec 2-8;7(11 Suppl QA):4-5.

- ¹⁹ Cylus J, Papanicolas I, Smith PC. Health system efficiency: How to make measurement matter for policy and management. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2016.
- ²⁰ Organisation for Economic Cooperation and Development (OECD). Tackling Wasteful Spending on Health. Paris: OECD; 2017.
- ²¹ Kohn LT, Corrigan J, Donaldson MS, (Editors). To Err Is Human. Building a Safer Health System. Washington, DC: Institute of Medicine (IOM), National Academy Press; 1999.
- ²² Leape LL, Brennan TA, Laird N, Lawthers AG, Localio AR, Barnes BA, Hebert L, Newhouse JP, Weiler PC, Hiatt H. The nature of adverse events in hospitalized patients. Results of the Harvard Medical Practice Study II. *N Engl J Med.* 1991 Feb 7;324(6):377- 84.
- ²³ Sabartés Fortuny R. Historia clínica electrónica en un departamento de obstetricia, ginecología y reproducción: desarrollo e implementación. Factores clave [Tesis Doctoral]. Barcelona: Universitat Autònoma de Barcelona; 2013.
- ²⁴ Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS), in collaboration with the World Health Organization (WHO). International ethical guidelines for biomedical research involving human. Geneva; CIOMS; 1993.
- ²⁵ WHO. Operational Guidelines for Ethics Committees. That Review Biomedical Research. Geneva: World Health Organization; 2000.
- ²⁶ Office for Human Research Protections, U.S. Department of Health and Human Services. International Compilation of Human Research Standards. USA: DHHS Office for Human Research Protections; 2020.
- ²⁷ Wilkinson MD, et al. Comment: The FAIR Guiding Principles for scientific data management and stewardship. *Sci. Data*,2016; 3(1):1–9.
- ²⁸ Vacante M, Borzi AM, Basile F, Biondi A. Biomarkers in colorectal cancer: Current clinical utility and future perspectives. *World J Clin Cases.* 2018; 6(15):869–81.
- ²⁹ Real Decreto 957/2020, de 3 de noviembre, por el que se regulan los estudios observacionales con medicamentos de uso humano. BOE núm. 310, de 26 de noviembre de 2020.
- ³⁰ Abad Miguélez B. Investigación social cualitativa y dilemas éticos: de la ética vacía a la ética situada. *EMPIRIA.* 2016; 34: 101-120.
- ³¹ CIOMS. International Ethical Guidelines for Health-related Research Involving Humans. Ginebra. 2016.
- ³² Observatorio de Bioética y Derecho. El informe Belmont: Principios y guías éticos para la protección de los sujetos humanos de investigación comisión nacional para la protección de los sujetos humanos de investigación biomédica y del comportamiento. *Bioética y Derecho* [online]; Disponible en: <http://www.bioeticayderecho.ub.edu/archivos/norm/InformeBelmont.pdf>
- ³³ Guide to Public Debate on Human Rights and Biomedicine. Adopted by the Committee on Bioethics (DH-BIO) at its 16th meeting (19-21 November 2019).
- ³⁴ Belarus – the rights and responsibilities of doctors and patients in modern healthcare systems (legal and ethics issues) (2018).
- ³⁵ Fonden Teknologirådet (Board of Technology Foundation) – Danish organisation supporting technology assessment and foresight, public engagement, Responsible Research and Innovation (RRI), and new forms of governance (in Danish and English, <http://www.tekno.dk/?lang=en>).
- ³⁶ Les États généraux de la bioéthique (« Bioethics Forum ») is a form of citizen consultation provided for by law, (hearings, events in the regions, consultation on the Internet, citizen committee) to gather the opinion of citizens before the re-examination and possible modification of existing French bioethics law (in French, <https://etatsgenerauxdelabioethique.fr>)
- ³⁷ Genomchirurgie.de [Sede Web]
- ³⁸ UNESCO. Comités éticos y compromiso público. Paris: United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization (UNESCO 2019), ISBN 978-92-3-100338-7.