

Recomendaciones de los comités de ética de la investigación sobre la comunicación y colaboración en los proyectos de investigación. Lecciones aprendidas tras la actividad de investigación sobre COVID-19

Cristina Avendaño Solá (CEIm Hospital Puerta de Hierro), Itziar de Pablo (CEIm Hospital Ramón y Cajal), Alexis Rodríguez (CEIm Hospital Universitari Vall d'Hebron), Francisco Abad (CEIm Hospital de La Princesa), Lourdes Cabrera (CEIm Hospital Clínico San Carlos), Miguel Ángel Lobo Álvarez (CEIm-Regional de la Comunidad de Madrid), Paula M. López Vázquez (CEIm Autonómico de Galicia), Lucía Llanos (CEIm Fundación Jiménez Díaz), Iciar Alfonso (CEIm de Euskadi), María C. de la Cruz (CEIm Hospital General Universitario Gregorio Marañón), Neus Riba (CEIm Fundació Sant Joan de Deu), Ana Aldea, Cristina Llop Julià (CEIm Parc de Salut Mar), M^a Belén Vidriales (CEIm Área de Salud de Salamanca), Beatriz Alcayde Torres (CEIm del Hospital Universitario y Politécnico la Fe), Àngels Fortes Villegas, Anna López Andrés (CEIm Hospital Universitari Germans Trias i Pujol) Emma Fernández de Uzquiano (CEIm Hospital La Paz), María Ugalde Diez (CEIm Hospital Universitario 12 de Octubre), Coloma Moreno, Marcela Manríquez (CEIm Parc Taulí), Milagros Alonso (CEIm Fundació de Gestió Sanitària Hospital de la Santa Creu i Sant Pau), Montse Granados (CEIm Grupo Hospitalario Quirónsalud-Catalunya), Alfonso Moreno (CEIm HM Hospitales), Vanesa Carretero López (CEIm Hospital Clínico Universitario de Valencia), Ana Lucía Arellano y Pau Alcubilla (CEIm Hospital Clinic de Barcelona), Olga Díaz de Rada (CEIm de Navarra), Belén Ruiz Antorán (CEIm Hospital Puerta de Hierro).

ANTECEDENTES

La enfermedad COVID-19 y las medidas tomadas para la lucha contra el SARS-CoV-2 han generado nuevas situaciones para las que los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos acreditados (CEIm) han tenido que acordar directrices y nuevos procedimientos. Ha sido necesario revisar aspectos relacionados con la obtención del consentimiento informado, la protección de datos personales, el tratamiento de muestras biológicas en régimen de colección o biobanco, el funcionamiento interno de los comités, la minimización de los desplazamientos de los pacientes, la paralización de actividades de monitorización in situ y otros.

Estos aspectos, que han sido objeto de recomendaciones publicadas, en España y en la UE, se han tratado en el Grupo de Coordinación de Ensayos Clínicos y han originado directrices sobre medidas excepcionales aplicables a los ensayos clínicos durante la emergencia por COVID-19. Sería bueno no perder la oportunidad de que, en determinados casos, las adaptaciones realizadas con urgencia den paso a cambios estables en nuestra manera de funcionar, por ejemplo, en lo relativo al impulso a las tecnologías de la información y la comunicación y otras que supongan una mejora en los procedimientos, manteniendo el cumplimiento de los principios éticos.

Hay un aspecto adicional que ha sido motivo de preocupación tanto para los CEIm como para todos los Comités de Ética de la Investigación (CEI), que se refiere al modo en el que se ha generado y organizado la investigación. Este reto concreto es el que motiva este documento de reflexiones y recomendaciones.

La irrupción súbita en nuestro medio de una enfermedad poco conocida, sin tratamiento, que ha afectado a un número importante de personas, muchas de ellas de forma grave, ha generado una actividad de investigación masiva en nuestros centros sanitarios. Y esta eclosión de proyectos ha puesto de manifiesto ciertas limitaciones en la coordinación de la actividad de investigación, con potenciales repercusiones sobre los aspectos éticos de las investigaciones que eran objeto de revisión. Algunos de los hechos que nos han preocupado han sido los siguientes:

- Aparición de múltiples estudios pequeños, en un solo centro, con limitaciones para alcanzar conclusiones, en lugar de estudios multicéntricos con mayor capacidad para alcanzar conclusiones útiles para la sociedad. Incluso en ensayos con medicamentos, que no son precisamente los más fáciles de organizar, el registro público de la AEMPS muestra esta dispersión¹.
- Falta de información públicamente accesible sobre gran parte de los proyectos que se estaban planificando, revisando, financiando e incluso realizando, que hubiera ayudado a evitar la repetición de estudios y hubiera favorecido la colaboración en estudios de mayor envergadura.
- El sistema de revisión por los CEI/CEIm o las autorizaciones por las administraciones competentes no han funcionado como una herramienta útil para potenciar la colaboración entre investigadores con preguntas relacionadas o similares. Los autores conocen casos en los que desde los CEIm, la AEMPS, o el ISCIII se ha puesto en contacto a investigadores con iniciativas muy similares sin que ello haya terminado en una colaboración entre proyectos.
- Dificultad para alcanzar convergencia entre estudios similares, tanto por la falta de información precoz sobre los estudios, como por la resistencia del investigador a renunciar al proyecto propio e incorporarse al estudio iniciado por otro. Esta resistencia está en gran parte relacionada con el método de valoración de los méritos profesionales que se viene utilizando, que de hecho favorece el protagonismo individual frente a la colaboración. Por otro lado, la realización de estudios multicéntricos promovidos por los investigadores clínicos sigue suponiendo un esfuerzo muy importante y puede ser un reto inalcanzable en momentos de sobrecarga asistencial.
- La falta de información y la repetición de estudios ha aparecido incluso dentro del mismo hospital, donde distintos grupos han planteado estudios similares de forma independiente. Se ha puesto de manifiesto la realización de múltiples revisiones de los mismos casos por distintos investigadores con extracción de unos mismos datos.
- Se ha generado agravio a los profesionales con mayor responsabilidad o carga asistencial, que en alguna ocasión se han visto excluidos de la comunicación, realización y publicación de proyectos de investigación que utilizaban los datos por ellos generados y por ellos recogidos en las historias clínicas de los pacientes.
- Ha habido un predominio de los estudios observacionales retrospectivos de tipo descriptivo, de limitada utilidad para responder determinadas cuestiones que necesitaban al menos estudios observacionales de tipo analítico o, preferiblemente, estudios de intervención o ensayos clínicos.

¹ <https://www.aemps.gob.es/la-aemps/ultima-informacion-de-la-aemps-acerca-del-covid%e2%80%9119/informacion-sobre-investigacion-clinica-sobre-la-covid-19/> (Acceso 3 de julio de 2020)

- Participación de un mismo paciente en varios proyectos de investigación, sin una identificación rigurosa de su participación, de modo que se evite la duplicación de casos en las cohortes publicadas o confusión en los procedimientos diagnósticos, terapéuticos o de seguimiento aplicados a los pacientes.

Estos problemas se han hecho muy evidentes en el contexto de una crisis sanitaria en la que han coexistido un reto asistencial colosal y una necesidad perentoria de evaluar la asistencia y de generar nuevo conocimiento. Debemos reflexionar sobre las causas subyacentes e intentar corregirlas, no sólo como preparación para una nueva crisis sino también para mejorar el desarrollo de la investigación en tiempo de normalidad.

1 Recomendaciones sobre aspectos a vigilar en materia de comunicación y organización local de los estudios.

- 1.1. **Es responsabilidad de todas las partes implicadas en el proceso de investigación contribuir activamente a mejorar el conocimiento público sobre la investigación que se realiza. Se recomienda especialmente que los CEI/CEIm y la AEMPS recuerden a los investigadores, durante el proceso de revisión de los estudios y de acuerdo con lo previsto en la Declaración de Helsinki, que han de inscribir el estudio en registros públicos, con el objetivo de facilitar el conocimiento de los proyectos en evaluación y en marcha por parte de la comunidad científica y la sociedad.**

Todos los ensayos clínicos con medicamentos quedan registrados, por requerimiento legal, en el Registro Español de Estudios clínicos (REec) de la AEMPS y en el registro europeo de ensayos clínicos (EU CTR). En el caso de los ensayos clínicos que no estudian medicamentos, muchos se registran también, en otros registros públicos, por requerimiento de las revistas científicas. Sin embargo, el registro es muy escaso en los estudios de tipo observacional. Existen algunos registros útiles para este último tipo de estudios, como son:

- ENCEPP, de la Agencia Europea de Medicamentos, para estudios observacionales sobre medicamentos
- ISRCTN o Clinicaltrials.gov, para todo tipo de estudios

- 1.2. Consideramos que tanto los CEI/CEIm como las distintas administraciones deben promover el registro de todos los estudios y proponemos que la AEMPS desarrolle su previsión inicial de ampliar el registro REec a otros tipos de estudios². O al menos, a los observacionales sobre medicamentos y estudios con productos sanitarios, que son intervenciones que están bajo su competencia.

- 1.3. Los CEI/CEIm deben colaborar para que los responsables de los Hospitales, Fundaciones e Institutos de Investigación faciliten el conocimiento público de los estudios en marcha en cada centro. Asimismo, podría ser útil que el listado de proyectos presentados para revisión por el Comité y el listado de proyectos aprobados fueran accesibles públicamente. En ambos casos, puede ser necesario que las secretarías técnicas de los Comités evalúen las posibles limitaciones a la difusión de información que se solicite por parte de los promotores, atendiendo a la

² AEMPS. Nota informativa sobre la puesta en marcha del registro español de estudios clínicos, 20/mayo/2013.

Acceso en https://www.aemps.gob.es/informa-en/ni-muh_07-2013-reec/?lang=en

justificación de información confidencial por motivos de propiedad intelectual o industrial, en la línea de las directrices establecidas en la UE para la información pública sobre ensayos clínicos con medicamentos.

1.4. Los CEI/CEIm deben reclamar que las administraciones responsables de la investigación biomédica pongan en marcha y mantengan un sistema que permita compartir la información sobre los proyectos evaluados, en línea con el sistema de información que ya se usa por los CEIm para la evaluación y seguimiento de ensayos clínicos con medicamentos y que ha permitido la implantación exitosa del dictamen único para este tipo de estudios.

1.5. Los CEI/CEIm deben requerir que en los proyectos que se les presenten se justifique su pertinencia tras haber realizado una revisión de las bases de datos de estudios clínicos y haber identificado los estudios clínicos completados y en marcha. En su justificación, los investigadores y promotores deben tener en cuenta la necesidad de potenciar la investigación colaborativa y no redundante.

2 Se debe contribuir desde los CEI/CEIm a mejorar la colaboración en la investigación así como su integración con la actividad asistencial.

2.1. Es necesario garantizar, en todos los estudios, que el equipo investigador es adecuado.

Recomendamos que los CEI/CEIm preserven activamente que los profesionales con mayor responsabilidad en la generación de la información sobre la que se investiga lideren o al menos participen en los proyectos de investigación que se realizan utilizando dicha información.

En los ensayos clínicos con medicamentos y, por extensión, en todos los estudios de intervención, los CEI/CEIm y otras unidades responsables del hospital deben asegurarse de que se garantiza la competencia del investigador principal y sus colaboradores para prestar la atención médica que el participante pueda necesitar. Asimismo, el CEI/CEIm debe velar por que el equipo investigador integre a todos los profesionales que deben realizar procedimientos propios del estudio. Por ello, los promotores que solicitan un dictamen único al CEI/CEIm, deben entender su responsabilidad en cuanto a la presentación de documentos que acreditan la idoneidad de las instalaciones y los equipos de investigación en los distintos centros. Por otro lado, los propios investigadores son responsables de estimar la participación y la carga extraordinaria que los procedimientos del estudio generen en otros profesionales de su servicio o unidad asistencial así como en profesionales de los servicios centrales o de otros servicios y tenerla en cuenta en la organización del equipo.

En lo que se refiere a estudios observacionales, en los que la investigación utiliza las historias clínicas u otros registros de datos asistenciales, la norma general es que un investigador no debe realizar proyectos de investigación sobre los datos que han sido generados por otros profesionales, sin que estos profesionales participen en el proyecto de investigación o al menos lo conozcan y estén de acuerdo. Parece obvio, y sin embargo, la fácil accesibilidad a las historias clínicas electrónicas y compartidas, la multidisciplinariedad de la investigación o la frontera a veces desdibujada entre actividad asistencial e investigación, son fuente de confusión y, en ocasiones, de conflicto o duplicidades.

Los profesionales acceden legítimamente a las historias clínicas y registros de los pacientes individuales, para el desempeño de su actividad profesional asistencial. También realizan a veces actividades de revisión global de historias clínicas en el marco de su actividad profesional propia.

Ejemplos de estas actividades de revisión de historias pueden ser las actividades de Medicina Preventiva para estudiar y documentar un brote epidémico, la revisión del consumo o uso de medicamentos por parte de los servicios de Farmacia o Farmacología Clínica, los estudios de validación de una prueba diagnóstica por parte del laboratorio que la realiza o la realización de auditorías o estudios de adecuación a los estándares de calidad por parte de los responsables de calidad. En estos casos, muchos CEI/CEIm, tras revisar los proyectos, a petición del profesional que realiza el estudio, emiten un certificado de exención de aprobación por el Comité al considerar que no es un proyecto de investigación sino una actividad de evaluación propia del servicio en cuestión.

Ahora bien, el marco conceptual es distinto cuando la actividad de revisión de las historias se concibe como un proyecto de investigación, para generar nuevo conocimiento científico. **En estos casos, el CEI/CEIm revisará el proyecto antes de su realización y debe velar por que el grupo de investigación que lo realiza tenga la competencia adecuada para que el diseño, extracción, análisis e interpretación de los datos sean correctos y acrediten la calidad y credibilidad científica necesaria. Esta competencia está íntimamente relacionada con la lógica general de que sean responsables, participen o acepten la investigación aquellos profesionales que han generado la información sobre la que se investiga.**

En general, debe ser motivo de alerta un estudio en el que unos profesionales investiguen sobre una población sobre la que no tienen competencias asistenciales o sobre el contenido de informes o notas clínicas que no han sido generados por ellos y lo hagan sin la participación de los profesionales que las han generado. Algunos ejemplos de situaciones de alerta en cuanto a la calidad del estudio serían : 1) un servicio clínico realiza una investigación en la que es crucial la interpretación de los informes de anatomía patológica o de radiología y los profesionales que generan dichos informes no participan; 2) un estudio en el que un servicio central investiga utilizando el seguimiento clínico recogido en la historia clínica sin la participación de los médicos que han generado dichas notas clínicas o 3) un profesional realiza un proyecto de investigación sobre una enfermedad mientras que el seguimiento de los pacientes con dicha enfermedad está a cargo de otros médicos que no participan en el proyecto.

El hecho de que los CEIm **velen por la participación en la investigación de los profesionales con mayor responsabilidad en la generación de la información sobre la que se investiga** tiene varias ventajas: 1) ayuda a preservar la calidad de la investigación que se realiza; 2) evita duplicidades de proyectos de investigación; 3) mejora el respeto a la actividad y competencia de los distintos profesionales responsables de la actividad asistencial evitando malentendidos y 4) facilita la revisión por el CEI/CEIm de las garantías de manejo de la información de carácter personal de los pacientes, focalizando el acceso a la información necesaria para la investigación concreta por parte de los profesionales responsables de generar la información y sujetos al deber de confidencialidad y estandarizando los procedimientos locales de obtención de la información codificada o, si es posible, anonimizada.

En los estudios con *big data* pueden surgir consideraciones especiales, pero se debe aplicar la misma filosofía general.

Los procedimientos locales a implantar para preservar que la investigación sobre datos asistenciales cuenta con los profesionales que los han generado pueden ser diversos. La exigencia por los CEI/CEIm o por otras unidades responsables en el centro, del visto bueno del responsable de los servicios o unidades implicadas es el método más común. En ocasiones, puede existir una revisión por parte del comité científico de la Institución o incluso, como ha sucedido en algunos grandes hospitales durante la reciente pandemia, un comité científico *ad hoc*, para evaluar la pertinencia y adecuación de los proyectos. **En cualquier caso, es importante que los procedimientos que se establezcan no se conviertan en mera burocracia que entorpezca la investigación biomédica necesaria sin aportar el valor añadido que se persigue.**

CONSIDERACIONES FINALES

La situación vivida durante y tras la pandemia en relación con la importante y sin duda bienvenida actividad investigadora, ha puesto de manifiesto la necesidad de establecer mecanismos que velen por el buen uso de los recursos disponibles para investigación y que fomenten la investigación cooperativa en nuestro país, evitando duplicidades y fragmentación indebida, e integrando adecuadamente la investigación y la responsabilidad asistencial.

Estas recomendaciones parten de un grupo de Comités de Ética de la Investigación acreditados como CEIm pero somos conscientes de que solo son posibles contando con todos los agentes implicados: profesionales sanitarios, investigadores, promotores, CEI/CEIm, AEMPS, administraciones responsables de los centros asistenciales, administraciones responsables de la investigación, entidades gestoras de la investigación biomédica, entidades financiadoras públicas y privadas, y en general todos los agentes responsables de que, también en los momentos difíciles, se desarrolle la mejor investigación biomédica y el mejor uso de los recursos, con el debido respeto a los pacientes, a los profesionales y a la sociedad en general.