

Estàndards ètics i legals de la recerca en biologia i biomedicina

Núria Terribas

Càtedra de Bioètica, Fundació Grífols, Universitat de Vic-Central de Catalunya

Correspondència: Núria Terribas. Fundació Grífols. Carrer de Jesús i Maria, 6. 08024 Barcelona.
Adreça electrònica: nuria.terribas@grifols.com.

DOI: 10.2436/20.1501.02.169

ISSN (ed. impresa): 0212-3037

ISSN (ed. digital): 2013-9802

<http://revistes.iec.cat/index.php/TSCB>

Rebut: 01/02/2016

Acceptat: 04/03/2016

Resum

Des de fa dècades la preocupació creixent pel control ètic de l'activitat investigadora, en especial aquella que es materialitza sobre persones, ha generat documents, guies de recomanacions i normativa a escala internacional i nacional dels diferents països del nostre entorn. Probablement l'experiència de la història en va ser el detonant, i és un dels camps del coneixement que més s'ha regulat i que té més instruments de supervisió, i té com a exponent el desenvolupament que s'ha fet a escala europea i també en el context espanyol. El rerefons sempre ha estat la protecció dels drets de les persones, o dels éssers vius en el seu cas, el respecte a la seva autonomia i dignitat personal i l'honestat en els plantejaments de l'investigador en la millora del coneixement i validació d'hipòtesis. En aquesta tasca de supervisió ètica els comitès d'ètica de la investigació, en les seves diferents modalitats o àmbits d'actuació, s'han mostrat com una eina necessària que requereix, però, dotar-la dels mitjans adequats per poder fer bé la seva tasca. Dia a dia la recerca obre nous horitzons i es fa més complexa, fet que suposa un repte ètic constant a les societats i als països que hauran de saber afrontar consensuant criteris.

Paraules clau: ètica de la recerca, comitè d'ètica, consentiment, risc-benefici, confidencialitat.

Ethical and legal standards in biology and biomedicine research

Summary

Over the last few decades, a growing concern with the need for the ethical supervision of research in biology and biomedicine, and in particular of research involving human beings, has led to the development of documents, guidelines and regulations at both the national and the international level. This has probably been driven by our historical experiences, and it has made such research one of the most highly regulated fields of knowledge, with an extensive array of supervisory instruments, as is evidenced both at the European level and in the Spanish context. The background to this has always been the need to protect people's rights (and those of animals), to respect their independence and personal dignity, and to ensure that the work of investigators in the pursuit of knowledge and the validation of working hypotheses is characterized by honesty. Research ethics committees – operating in a variety of forms and contexts – have shown themselves to be an essential means of delivering such ethical supervision, but one that requires the provision of the necessary resources if they are to perform their job well. Every day, research pushes back the boundaries of knowledge and becomes more complex, and this poses a constant ethical challenge to societies and to states, a challenge that requires them to agree on the criteria that govern such activities.

Keywords: research ethics, ethics committees, informed consent, risk-benefit, confidentiality.

Introducció

Fa ja unes quantes dècades que es parla dels requisits ètics i legals que ha de complir la recerca en el camp de la biologia i la biomedicina, que s'han establert normes de bona pràctica en investigació i que, almenys en els països del nostre entorn i més desenvolupats, s'han creat estructures per supervisar el compliment d'aquests requisits i s'han desenvolupat normatives pel que fa a això.

Amb tot, el temps i la intensitat amb què s'ha entrat en la qüestió ha estat desigual entre el camp de la biologia, més ampli, i el camp biomèdic, més específic. Podríem dir clarament que la primera preocupació i màxim interès es va mostrar en la investigació amb subjectes humans a partir de la segona meitat del segle xx. Amb tot, la investigació no purament clínica, sinó biomèdica bàsica i en biologia, en

el context de l'experimentació amb éssers vius (animals i plantes), ha estat també objecte de reconeixement i regulació en les darreres dècades, i ha intentat consensuar marcs comuns de bones pràctiques, com criteris de precaució en la ponderació del risc i preservació dels drets dels éssers vius, però sense renunciar a l'avenç del coneixement i a la millora, tant de les espècies com del coneixement bàsic de les malalties cercant noves teràpies. En aquest terreny, la velocitat amb què l'estudi de la genètica s'està desenvolupant fa que els marcs reguladors hagin de ser dinàmics per no quedar ràpidament obsolets, característica força incompatible amb els sistemes legals dels països del nostre entorn, i més encara amb els mecanismes dels organismes internacionals per consensuar pautes.

Precisions conceptuals de l'activitat investigadora

Anant primer a analitzar qüestions més conceptuals, val la pena parar-nos un moment en la reflexió sobre els termes d'ètica i investigació. La vocació científica i el desig de saber com a tal no és quelcom que tingui una intencionalitat moral en si mateixa i, per tant, que pugui tenir una qualificació ètica d'antuvi. Podríem dir que la vocació científica és ètica-ment «neutra». El que cal analitzar és el com d'aquesta activitat investigadora, amb quins objectius o finalitats es du a terme, quina aplicació es fa del coneixement científic, i, en definitiva, si respecta o no les «regles del joc» consensuades d'aquest «com», i mai justificar-la sota la premissa que «el fi justifica els mitjans», per legítim que aquest pugui ser, si assolir-lo suposa vulnerar drets o menystenir la dignitat

de les persones o dels éssers vius. Això ens porta a plantejar-nos en quines condicions és lícita la recerca, sabent que l'ideal del coneixement, que hauria de rebutjar tot risc per petit que fos, és utòpic.

La recerca sempre té un punt d'incertesa en el que s'esdevindrà i en el que en pot comportar la implementació. Alhora, l'avenç del coneixement sempre té una dimensió social i d'utilitat sovint terapèutica que implica assumir un cert risc. El punt clau és com es pondera aquest risc i fins quin nivell de risc estem disposats a acceptar per entendre que èticament és correcte assumir-lo com a part del procediment d'experimentació. Per tant, per assolir el coneixement no tot s'hi val i cal definir una ètica del mètode científic i dels procediments.

D'altra banda, cal fer esment també al vessant de responsabilitat social de la ciència, en especial aquella que té finançament públic, procurant sempre que no pateixi biaixos ideològics o polítics, i que alhora respongui a criteris de prudència, necessitat i transparència en les línies de recerca, en els mètodes aplicats i en els resultats obtinguts i en el retorn d'aquests a la societat, amb honestat i generant confiança però no falses expectatives.

La necessitat d'establir pautes ètiques que siguin de consens en tot això ha dut històricament a elaborar grans documents de referència, com els que s'esmentaran, tot i que insuficients per marcar taxativament unes normes de conducta de compliment obligat sobre la manera de fer investigació. Per això esdevé imprescindible emprar la llei com a eina coercitiva per regular aquests requisits ètics en la pràctica investigadora, si bé amb l'avantatge, respecte a altres àmbits de regulació, que la norma s'ha desenvolupat a partir dels criteris ètics, prèviament establerts, malgrat que a vegades sigui des d'una ètica de mínims per impossibilitat d'accedir a consensos més amplis. Amb tot, com veurem, el marc regulador de la recerca en el nostre entorn proper és força homogeni i exhaustiu.

Breu apunt històric

Com és ben conegut, fruit de l'experiència viscuda durant la Segona Guerra Mundial amb els experiments fets pels metges nazis del III Reich sobre col·lectius vulnerables (jueus, discapacitats, etc.), contravenint els drets humans i les pautes més elementals de consentiment i informació a les persones, s'inicia la concreció de les pautes ètiques de la recerca amb subjectes humans. Fou el 1947, després

dels processos de Nüremberg contra els metges del nazisme, quan es va elaborar el primer document que pretenia ser un marc de referència obligat dels mínims ètics exigibles per dur a terme recerca amb persones, el *Codi de Nüremberg* (Tribunal Militar Internacional, 1947). Aquest document, universalment conegut, establia la premissa bàsica del consentiment informat i la llibertat de les persones, plenament capacitades, per involucrar-se en un procés d'experimentació, l'adequat balanç risc-benefici, la protecció i cobertura davant els possibles perjudicis de l'experiment, la lliure retirada en qualsevol moment, etc. Tots elements que han estat la base essencial del que actualment configuren les bones pràctiques en recerca i la majoria de les normatives nacionals i internacionals, com veurem. Després de Nüremberg, no serà fins al 1964 que l'Assemblea Mèdica Mundial aprovaria la coneguda Declaració de Hèlsinki (World Medical Association, 1964), en la seva primera versió, que es va convertir en un referent de tota la normativa sobre recerca clínica desenvolupada tant a Europa com als Estats Units i Àsia. La virtut d'aquest text és que ha estat dinàmic, ja que la redacció i els criteris orientadors s'han anat revisant en les diferents versions, segons l'evolució de les pràctiques de recerca i ponderació dels interessos en joc; la darrera és la de 2013 a Fortaleza, Brasil (World Medical Association, 2013), que introdueix canvis importants pel que fa a la necessitat de més cauteles però alhora incentivant la recerca en col·lectius vulnerables (menors, persones no competents, etc.), la necessitat que els resultats de la recerca s'adrecin a les persones i col·lectius sobre els quals s'ha fet la investigació, especialment quan són països del Tercer Món, i en relació amb l'ús del placebo, debatut fins a l'extrem.

Malauradament, però, malgrat la formulació de Nüremberg i la Declaració de Hèlsinki de 1964, no tota la recerca desenvolupada durant aquelles dècades es va dur a terme respectant els drets de les persones. A tall de mostra cal esmentar un article publicat al *New England Journal of Medicine*, de Henry Beecher (Beecher, 1966) de la Universitat de Harvard, on publicava amb tota mena de detalls vint-i-dos treballs de recerca fets als Estats Units, alguns de molts anys de durada, en els quals de manera manifesta s'havia procedit sense respectar l'autonomia i els drets bàsics de la persona, i s'havia actuat únicament en nom de la ciència i pels suposats beneficis a la humanitat. Podríem esmentar entre aquests casos com el Tuskegee, el

Willowbrock State School Study o el Jewish Chronic Disease Hospital, dels quals hi ha molta literatura escrita. Igualment, durant l'anomenada *Guerra Freda* els governs dels Estats Units i el Japó van dur a terme pràctiques d'experimentació amb presoners de guerra i soldats dels seus propis exèrcits, per perfeccionar tàctiques bèl·liques (resistència de l'home en aigües glaçades, inoculació de radiació, plutoni, agents bacteriològics, etc., per estudiar-ne la reacció en el cos humà). Per descomptat, sense cap tipus de consideració per la seva voluntat a participar-hi ni explicació, i només sota un criteri de sotmetiment forçós per poder i autoritat.

L'any 1978 la National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research, assessora del president dels Estats Units, formula el conegut Informe Belmont (National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research, 1979), que recull els tres principis ètics bàsics que han de regir la investigació amb subjectes humans: principi d'autonomia —mitjançant el consentiment informat—, principi de beneficència —a través de la ponderació correcta de riscos i beneficis— i principi de justícia —a partir de l'adequada selecció dels subjectes. Alhora, el document analitza la distinció entre investigació clínica i pràctica mèdica, frontera sovint borrosa, atès que moltes vegades es donen simultàniament sense una distinció correcta entre *investigació* i *pràctica experimental*. Cal dir que l'Informe Belmont ha estat considerat com el primer referent en la formulació dels principis sobre els quals s'ha desenvolupat la bioètica en els darrers trenta-cinc anys, no solament en recerca sinó també, i molt especialment, en el context clínic i assistencial.

Finalment, i fruit també d'aquesta evolució històrica i cultural, juntament amb els textos esmentats cal incloure també la *International ethical guidelines for biomedical research involving human subjects*, text elaborat l'any 1982 per la CIOMS (Council of International Organizations of Medical Sciences). Aquest document ha estat també objecte de revisions posteriors i refosa la redacció, fins a la versió final de l'any 2002 (Council for International Organizations of Medical Sciences, 2002).

Podríem dir que la Declaració de Hèlsinki i el document CIOMS són els dos grans marcs de referència, molt paral·lels entre si, sobre els quals s'han desenvolupat i normativitzat les bones pràctiques en recerca, i que van culminar l'any 1997 amb la *Guia ICH de bones pràctiques clíniques (ICH harmonised tripartite*

guideline for good clinical practice) (International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, 1996), document de consens internacional molt rellevant per a la regulació de la recerca amb humans en el context de la Unió Europea, els Estats Units i el Japó, amb iguals estàndards de qualitat pel que fa al disseny, desenvolupament i comunicació de resultats dels projectes d'investigació que es duïen a terme.

Marc legal europeu i referents normatius al territori espanyol

Tenint en compte els antecedents històrics esmentats, en el context de la Unió Europea, de la qual Espanya forma part des de 1986, la recerca clínica amb subjectes humans ha preocupat des dels seus inicis. Juntament amb altres qüestions, referents als drets de la persona, el Consell d'Europa l'any 1991 encarrega al seu Consell Assessor de Bioètica l'elaboració d'un document que estableixi el marc de requisits ètics mínims que tota normativa dels països membres haurà de recollir en les seves lleis internes. Després de cinc anys de debats, discussions i intents de consens, el 1996 s'aprova el Conveni Europeu sobre Drets Humans i Bioètica (Council of Europe, 1997), que dedica una part del seu contingut als aspectes de recerca. La transcendència d'aquest text estava en la seva força vinculant per als estats que finalment el signessin i ratifiessin en els seus respectius parlaments nacionals, i es va convertir ja llavors en norma d'obligat compliment, a diferència de la resta de documents i guies internacionals esmentades, que no tenen força vinculant. A Espanya, el Conveni entra en vigor l'1 de gener de l'any 2000 («Instrumento de Ratificación del Convenio para la protección de los derechos humanos y la dignidad del ser humano con respecto a las aplicaciones de la Biología y la Medicina», 1999), tot i haver estat signat a l'abril de 1997 però no ratificat pel Parlament fins més tard. Un cop signat, calia revisar si la normativa nacional sobre la matèria de recerca s'adequava als seus continguts. En aquells moments Espanya disposava només de la Llei 25/1990 del medicamento («Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del medicamento», 1990) i del Reial decret 561/1993 («Real Decreto 561/1993, de 16 de abril, por el que se establecen los requisitos para la realización de ensayos clínicos con medicamentos», 1993), que la desenvolupava en relació amb els requisits per dur a terme assaigs clínics amb medicaments d'ús humà,

però no una altra normativa que regulés la recerca bàsica.

Els continguts del Conveni en aquesta matèria es concretarien a establir un principi general de llibertat d'investigació en l'àmbit de la biologia i la medicina, i amb requisits especials a observar quan aquesta recerca es dugui a terme sobre persones, que hauran de donar el seu consentiment exprés si tenen capacitat per fer-ho, haver-se descartat un altre mètode experimental d'igual eficàcia, que hi hagi una adequada ponderació dels riscos i beneficis esperats per la persona i que el projecte de recerca sigui aprovat per un ens que en validi la correcció ètica i científica. D'especial importància és el fet que el Conveni preveu la possibilitat que es pugui fer recerca sobre persones sense capacitat per atorgar el seu consentiment (nens, persones discapacitades, etc.), sempre que es donin uns requisits específics: que la mateixa recerca no es pugui fer amb igual eficàcia amb persones competents, que els representants legals dels afectats donin el seu consentiment i no hi hagi un rebuig exprés dels subjectes d'assaig i que participar-hi suposi un benefici directe per a la persona o almenys que impliqui una millora substancial sobre la malaltia o estat que s'investiga, amb resultats beneficiosos per al col·lectiu, sempre que el risc a assumir sigui mínim. Cal dir que aquest capítol del Conveni i el tractament de la persona no competent va ser motiu de desacord entre alguns dels estats, com Alemanya, que finalment no va signar el Conveni per entendre que era excessivament permissiu en aquest punt.

Uns anys més tard s'aprova el protocol addicional al Conveni que regula la recerca biomèdica (2005) (<http://www.coe.int/en/web/conventions/full-list/-/conventions/treaty/195>), protocol que Espanya no ha ratificat, i que desenvolupa amb més detall alguns aspectes que el conveni inicial mateix no havia pogut aprofundir, com ara els requisits de la informació a donar als subjectes de recerca, abans d'obtenir-ne el consentiment, requisits més específics sobre la possibilitat de fer recerca amb persones que no poden donar el consentiment (nens petits o persones discapacitades, situacions d'urgències o emergències, etc.) o en grups vulnerables per la seva condició (dones embarassades, presoners, etc.).

Amb posterioritat al Conveni de 1996, Europa elabora ja més específicament, per a l'àmbit de la realització d'assaigs clínics amb medicaments, la Directiva 2001/20/CE sobre aplicació de bones pràctiques clíniques («Di-

rectiva 2001/20/CE del Parlamento Europeo y del Consejo de 4 de abril de 2001 relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas de los Estados miembros sobre la aplicación de buenas prácticas clínicas en la realización de ensayos clínicos de medicamentos de uso humano», 2001), normativa vigent fins al maig de 2014, en què s'aprova el Reglament (UE) 536/2014 («Reglamento (UE) No 536/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo de 16 de abril de 2014 sobre los ensayos clínicos de medicamentos», 2014) sobre la mateixa matèria, que deroga la Directiva. Aquest reglament no entrarà en vigor de manera obligatòria en els estats fins al maig de 2016.

Pel que fa a Espanya, cal dir que els primers antecedents de regulació sobre el control ètic de la investigació els trobem en el Reial decret 944/1978 («Real Decreto por el que se regulan los ensayos clínicos de productos farmacéuticos y preparados medicinales», 1978) pel que fa als assaigs clínics amb productes farmacèutics i preparats medicinals, que ja establia la necessitat de crear «comitès d'assaigs clínics» per a la supervisió, en els centres on es fes recerca amb fàrmacs. Posteriorment, la promulgació de la Llei del medicamento 25/1990 establia ja més exhaustivament els requisits ètics i legals de la recerca amb medicaments, i disposava taxativament que cap assaig clínic no es podria dur a terme sense l'informe previ d'un comitè d'ètica de la investigació, independent dels promotors i investigadors, i degudament acreditat per l'autoritat competent. Igualment, en regulava la composició i les normes bàsiques de funcionament. El seu desenvolupament reglamentari posterior, per integrar la directiva comunitària del 2001, es duria a terme amb l'aprovació de l'RD 223/2004 («Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos», 2004). Poc més tard es promulga la Llei 29/2006 («Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios», 2006) de garanties i ús racional de medicaments i productes sanitaris —actualment vigent, i que derogava la de 1990—, i ben recentment s'ha aprovat el nou Reial decret 1090/2015 («Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos», 2015) de 4 de desembre, que revisa de nou el desenvolupament reglamentari de la llei, tot ajustant-lo al nou reglament europeu 536/2014 sobre assaigs clínics de medicaments d'ús humà (<http://www.aemps.gob.es/informa/>

notas Informativas/medicamentos Uso Humano/inv Clinica/2014/NI-MUH_15-2014-regla-EU-ensa Clin-MUH.htm). A efectes pràctics, doncs, la regulació de la investigació clínica a Espanya ja té un marc normatiu adaptat i exhaustiu, que es completa amb altres normes inferiors.

No obstant això, tota aquesta evolució normativa únicament cobria la recerca amb medicaments i productes sanitaris i deixava un buit legal pel que fa a tota aquella recerca no inclosa en el context del medicament. Així, per cobrir aquesta mancança l'any 2007 es promulga la Llei 14/2007 de recerca biomèdica (LRB) («Ley 14/2007, de 3 de julio, de investigación biomédica», 2007), que pretén donar cobertura a tota la investigació que no encaixi sota els paràmetres de la llei del medicament i promoure la recerca científica en àmbits d'avantguarda del sector biomèdic, alhora garantint que aquesta es faci seguint el respecte més estricte als drets i llibertats fonamentals de les persones i béns jurídics que es puguin veure implicats en la investigació. Aquests àmbits d'investigació inclouen la recerca relacionada amb la salut humana i que comporti procediments invasius (no amb fàrmacs ni productes sanitaris), la recerca amb gàmetes, embrions i les seves cèl·lules o teixits, la recerca amb ús de mostres biològiques i la recerca genètica.

Finalment, cal fer referència també a tot un altre àmbit de recerca, que cauria fora del terme *biomèdica*, com pot ser la que es du a terme amb animals d'experimentació o en altres contextos universitaris amb dades personals, en l'àmbit de la psicobiologia, etc. Pel que fa a l'experimentació animal, la regulació es troba continguda a escala estatal en la Llei 32/2007 («Ley 32/2007, de 7 de noviembre, para el cuidado de los animales», 2007) per a la cura dels animals, l'explotació, transport, experimentació i sacrifici (modificada en quatre articles per la Llei 6/2013), i desenvolupada pel recent Reial decret 53/2013 («Real Decreto 53/2013, de 1 de febrero, por el que se establecen las normas básicas aplicables para la protección de los animales utilizados en experimentación y otros fines científicos, incluyendo la docencia», 2013) (que deroga l'anterior 1201/2005), aquest darrer en aplicació de la normativa europea continguda en la Directiva 2010/63/UE («Directiva 2010/63/UE del Parlamento Europeo y del Consejo de 22 de septiembre de 2010 relativa a la protección de los animales utilizados para fines científicos», 2010), relativa a la protecció dels animals utilitzats per a finalitats

científiques. Aquesta normativa marca els criteris a complir per ser èticament i científicament acceptable. Essencialment, estableix com a criteris bàsics que han de ser respectats els principis que anomena de substitució, reducció i refinament dels procediments. L'objectiu primordial és poder evitar treballar en recerca amb animals si hi ha mètode alternatiu que ho pugui substituir; en segon lloc, reduir al màxim el nombre d'animals que s'hagin de fer servir, i finalment millorar al màxim els procediments a fi de minimitzar-ne el patiment, aplicant les cures que calgui per procurar-ne el confort màxim.

Cal dir, però, que en l'àmbit de Catalunya ja des de l'any 1995 teníem la Llei 5/1995 catalana («Llei 5/1995, de 21 de juny, de protecció dels animals utilitzats per a experimentació i per a altres finalitats científiques», 1995) sobre protecció dels animals utilitzats per a experimentació i altres finalitats científiques, que ja preveu la creació dels comitès ètics d'experimentació animal.

A tall de resum, podríem dir que la normativa que avui regula a Espanya el control de l'activitat de recerca en biologia i biomedicina es recull en més de cent textos legals de diferent rang normatiu i àmbit d'aplicació (lleis, reials decrets, decrets autonòmics, ordres, circulars, etc.).

Requisits eticolegals a Espanya en investigació clínica i biomèdica

Sense pretendre fer una rèplica del contingut de la normativa esmentada, ni tampoc una identificació literal en els articles respectius, d'altra banda accessibles per al lector a partir dels seus textos íntegres publicats al BOE, sí que esmentaré els elements bàsics des d'un punt de vista ètic als quals la norma dona caràcter coactiu i, per tant de compliment obligat.

Respecte a la dignitat personal i a l'autonomia de l'individu.

Tota recerca que es dugui a terme sobre persones cal que observi uns requisits bàsics com són el dret a rebre una informació completa i suficient sobre diferents aspectes del projecte o experimentació a la qual es proposi sotmetre's, així com a atorgar el consentiment corresponent a formar-ne part, respectant la decisió de retirar-se en qualsevol moment. La informació ha de concretar la naturalesa del projecte i els objectius que persegueix, riscos i potencials beneficis, cobertura de possibles danys, accés als resultats que se'n derivin, possibilitat de contactar posteriorment en cas de troballes accidentals

que puguin afectar el subjecte o els seus familiars (d'especial importància en recerca genètica), etc.

Per donar compliment correcte a la premissa de la informació, abans d'emetre un consentiment cal verificar que estigui expressada de manera comprensible, que sigui donada per una persona vinculada al projecte de recerca i sense interferències o conflictes d'interès (caldrà evitar que el mateix professional que porta l'atenció clínica del pacient sigui l'investigador que li demana consentiment per entrar en un assaig o projecte de recerca) i que la persona pot prendre una decisió amb coneixement de causa perquè n'ha entès tot el contingut. Precisament, la informació prèvia i el consentiment de l'interessat van ser els primers punts que recolliren els documents històrics referenciats com a essencials per entendre èticament acceptable la implicació en investigació de les persones.

Per tant, doncs, un procediment d'informació i consentiment correctes és el primer element essencial per poder validar èticament un projecte de recerca, sigui del tipus que sigui, si implica persones.

Cal destacar que, de conformitat amb la normativa comunitària, la llei espanyola preveu la possible implicació en recerca de persones sense possibilitat d'emetre un consentiment vàlid, sempre que es compleixin els requisits ja esmentats, a fi de promoure la recerca en col·lectius en els quals és necessari també investigar per avançar més en el coneixement de malalties i nous tractaments, sense haver d'atendre'ls a partir d'evidències obtingudes en altres perfils de pacients, com ha passat durant dècades, per exemple en pediatria o psiquiatria. En aquestes situacions cal, doncs, traslladar aquesta informació als representants legals però alhora fer l'esforç de compartir-la amb l'afectat, en la mesura que pugui entendre i assimilar.

Respecte a la confidencialitat de les dades.

També forma part del respecte necessari a la dignitat personal el fet de protegir adequadament les dades del subjectes, relacionades amb un determinat projecte de recerca, en tant que formen part de la seva privacitat. Han de poder-se donar garanties suficients a les persones que la gestió de la informació, que es genera a partir d'un projecte de recerca, es farà per a les finalitats estrictament vinculades a l'objecte de la investigació i que seguiran els requisits de consentiment per al tractament, confidencialitat, seguretat i traçabilitat que la

norma específica estableix pel que fa a això i la igualtat de garanties per a la comunicació internacional de dades, aspecte especialment rellevant en projectes de recerca d'abast plurinacional. En aquest sentit, ens remetem a la Llei 15/1999 («Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal», 1999) de protecció de dades personals, que regiria també en els projectes d'investigació, així com a les previsions que recull la Llei 29/2006 del medicament i la 14/2007 de recerca biomèdica («Ley 14/2007, de 3 de julio, de investigación biomédica», 2007). Mereix ser destacat un punt en l'aplicació de la normativa en matèria de protecció de dades, com és el fet que al titular li correspon també en recerca l'exercici dels drets ARCO (accés, rectificació, cancel·lació i oposició), amb la dificultat que això comporta quan aquestes dades incorporades en un fitxer de l'investigador o en una història clínica es demana que siguin cancel·lades o esborrades, potser ja iniciat el projecte de recerca i ja processades; de la mateixa manera es pot produir amb la gestió de les dades genètiques, de les quals pot derivar interès per a l'afectat mateix o per a tercers. No entrarem en el fons de la qüestió, per manca d'espai, però és un dels reptes que actualment està damunt la taula amb la gestió de les dades que genera la recerca i els seus possibles usos i drets del seu titular.

Adequada ponderació risc-benefici.

Aquest criteri ètic essencial en recerca és l'expressió més clara del principi de no-maleficència, ja que implica la necessitat de mesurar bé la proporció entre riscos previsibles i beneficis potencials de manera que sempre prevalgui el segon element. En tot projecte de recerca en biologia o biomedicina, tingui per objecte actuar sobre persones o éssers vius, o el medi ambient, sempre cal mesurar bé aquests dos elements, inherents a tota activitat investigadora, tal com apuntàvem a l'inici de l'article, ja que el risc zero no existeix. Si com a societat assumim el deure de progressar en qualitat de vida, és un deure també entrar en la ponderació del risc i renunciar a aquelles activitats en què aquest sigui superior o de prou gravetat per superar el benefici esperat potencial. Sovint aquesta mesura no és clara o s'amaga o entorpeix per interessos d'altra naturalesa, com ara assolir uns resultats molt esperats, el rendiment econòmic o el prestigi professional. Els conflictes d'interès al darrere de la recerca són un dels esculls ètics més rellevants, contra el qual no és fàcil batallar.

Altres vegades, un excés de zel en la ponderació del risc, i per tant, una excessiva precaució, pot paralitzar la recerca o impedir l'avenç del coneixement en un àmbit determinat. És important, per tant, fer un ús adequat del criteri de precaució i prudència a l'hora de ponderar el risc inherent a l'activitat investigadora. Hauria de ser exigible que en el projecte de recerca mateix estigui descrit adequadament el balanç risc-benefici, i així ho especifica l'exigència legal pel que fa a això.

Disseny metodològic correcte. Sovint, quan es parla d'aspectes ètics de la recerca, es fa referència a la informació i al consentiment, a la cobertura de possibles danys i a la protecció de dades, i no tant a la revisió metodològica, entenent que s'enquadra en aspectes més tècnics en mans dels especialistes en estadística o en mètode científic. Perdem de vista que un projecte de recerca amb un disseny inadequat no seria científicament correcte i, per tant, èticament tampoc. En el disseny hi ha l'essència del principi de justícia en investigació, ja que una distribució mal equilibrada, per exemple entre dos branques d'un projecte de mètode comparatiu, implica que no respecta l'equitat de les dues parts, i per tant hauria de ser rebutjat. És també tasca essencial, doncs, vetllar per la correcció metodològica dels projectes d'investigació, ja que fàcilment amb el disseny es pot pretendre un biaix de resultats, cosa que el faria èticament inacceptable.

Protecció davant possibles danys o efectes adversos.

Un altre dels elements bàsics per formular un projecte èticament acceptable és que prevegi la protecció suficient dels afectats —siguin persones o éssers vius o béns intangibles com el medi ambient—, en cas que es produeixin danys o efectes adversos, fruit de la materialització dels riscos previstos o d'uns altres potser no previstos. Sigui com sigui, aquesta protecció i assegurament haurà de descriure's i concretar-se mitjançant les cobertures mercantils corresponents que donin resposta indemnitzatòria o d'altra índole al possible dany, si aquest es dona. Tal resposta correspon a la responsabilitat inherent a la gestió del risc, com a acció ètica ineludible, que no implica culpabilitat respecte al dany però sí assumir-ne una compensació, en aplicació del principi de no-maleficència. En aquest terreny, però, cal tenir present l'interès subjacent de les asseguradores, habitualment grans companyies que donen cobertura als projectes de recerca, a fi d'evitar possibles clàusules «tram-

pa» que pretenguin evitar donar resposta en cas de dany. Els riscos inherents al projecte, degudament informats, no poden ser exclosos de la cobertura si succeeixen, pel fet que la persona hagi acceptat l'assumpció d'aquest risc en donar el seu consentiment. És deure ètic informar-ne i també donar-hi resposta si es produeix.

Responsables de la validació de tots aquests requisits

L'assumpció de responsabilitats pel que fa a la correcció ètica i legal d'un projecte de recerca, sigui bàsica o clínica, correspon en primera instància a l'investigador principal i al promotor, si n'hi ha, atès que són els primers que han intervingut en el disseny i la descripció i han d'haver previst tots els elements esmentats abans.

Amb tot, no n'hi ha prou a confiar en el bon fer de l'investigador o promotor d'un projecte com a únic avaluador de la correcció ètica i legal d'aquest, tal com ens ha demostrat la història. Cal que algun altre ens extern el validi, a fi de donar les màximes garanties als implicats, siguin persones, éssers vius o béns col·lectius com el medi ambient. Per aquest motiu, ja els documents i guies internacionals referenciades estableixen des de fa dècades la necessitat que comitès independents puguin assumir aquesta validació, sense pressions externes ni conflictes d'interès entre els seus membres i els interessats en la recerca a validar. Així ho recull també la normativa al territori espanyol, ja inicialment des de 1978 en matèria d'assaigs clínics amb medicaments, que exigeix la supervisió de tot projecte d'un comitè d'ètica d'investigació clínica (CEIC) independent, relleu que recull també la Llei de 1990 i la vigent Llei de 2006 i el seu Decret de desenvolupament. Amb tot, la tasca d'aquests comitès es limitava sobre el paper a supervisar i aprovar assaigs clínics amb medicaments i per extensió en productes sanitaris o estudis observacionals. En canvi, no queia dins del seu camp de competència la revisió de molts altres projectes de tipus bàsic, amb material biològic, estudis genètics, investigació no patrocinada i impulsada des de les universitats, etc., que en canvi requeria el vistiplau d'un comitè d'ètica.

Tinguem present que cada vegada és més freqüent que siguin demanats dictàmens de validació ètica en tot tipus de projectes de recerca que pretenen accedir a convocatòries de finançament públic, com passa en els programes marc de la Unió Europea o amb algunes convocatòries d'ajuts públics a Espanya. En tots

aquests casos, però, no hi ha una norma que clarifiqui quin tipus de comitè ha d'emetre aquest dictamen, de manera que els darrers anys bona part d'aquesta tasca de validació —en especial relacionada amb el món biomèdic— ha recaigut sobre els CEIC hospitalaris mateixos, sense disposar ni de la preparació, ni dels temps o professionalitat que seria necessària per poder-ho assumir en condicions, que ha desbordat els comitès que, de manera voluntarista, ho han anat resolent com han pogut.

Quan l'any 2007 es promulga la LRB, s'estableix la distinció necessària entre els CEIC existents fins llavors, amb una tasca limitada als medicaments i productes sanitaris, i els comitès d'ètica de la investigació, als quals s'atorgava la responsabilitat de validar tota la resta de projectes de recerca biomèdica que quedaven sota l'empara de la nova llei i fora de l'abast de la llei del medicament. Els CEIC havien de desaparèixer, si bé no quedava clar en quin règim transitori havien de funcionar. La llei deixava la regulació d'aquesta qüestió al desenvolupament reglamentari posterior, que no ha vist la llum fins vuit anys més tard. Durant aquests anys, els CEIC han continuat fent la seva tasca de validació dels assaigs clínics, més tota l'altra part de projectes de recerca que se sotmetien a aprovació.

Finalment, ha estat el Reial decret 1090/2015 de 4 de desembre («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», 2015) que ha regulat els assaigs clínics amb medicament i els comitès d'ètica de la investigació amb medicaments, i ha derogat l'anterior RD 223/2004. El que abans coneixíem com a CEIC ara ho hem d'anomenar CEIM, i el que estableix la nova normativa és que els comitès d'ètica d'investigació, si volen avaluar assaigs clínics amb medicaments o productes sanitaris, hauran de rebre una acreditació especial. El més curiós és que la realitat és la contrària. Tenim ja molts CEIM —abans CEIC— que fa dècades que treballen amb medicaments i productes sanitaris, i ha estat en els darrers anys que els han afegit tot l'altre vessant de recerca que abans no revisaven. Probablement només els caldrà passar una enèsima acreditació administrativa amb petits ajustos segurament poc rellevants.

Sigui com sigui, no varia substancialment la seva tasca de la que tenien establerta fins ara i el que s'ha pretès és ajustar la normativa interna al nou Reglament europeu —ja comentat—,

alhora que complir molt tardanament amb el mandat de la llei de 2007, i donar més i més protagonisme en l'avaluació dels assaigs clínics a l'Agència Espanyola del Medicament i Productes Sanitaris (AEMPS). En essència, la tasca d'aquests comitès queda en el mateix terreny on estava ja acotada, i per tant els correspon:

— Avaluar els aspectes metodològics, ètics i legals del projecte i emetre el dictamen corresponent, favorable, desfavorable o amb esmenes.

— Avaluar les modificacions substancials dels estudis clínics autoritzats i emetre el dictamen corresponent.

— Fer un seguiment de l'estudi, des de l'aprovació inicial fins a la recepció de l'informe final.

La nova normativa preveu un aspecte rellevant com és exigir requisits de funcionament i dinàmica d'aquests CEIM més professionals, com ara una secretaria tècnica específica i dedicada íntegrament a la tasca del comitè, integrada en l'estructura de la institució i dotada dels mitjans tècnics i econòmics necessaris. Veurem, en el procés d'acreditació que ara els CEIC actuals hauran de fer per reconvertir-se a CEIM, com es concreten aquests requisits. La competència per a aquesta acreditació correspon a les comunitats autònomes, si bé en coordinació amb l'AEMPS.

Amb tot, si malgrat aquesta nova disposició legal sobre els comitès no es fa un esforç important per dotar-los dels recursos necessaris a tots nivells (materials, de suport tècnic, de temps professional alliberat, etc.), es capacita suficientment els seus membres per valorar tot tipus de projectes que passen per la seva mà i es disposa dels experts necessaris, no haurem avançat gens i continuarem ofegant els actuals comitès, generant males dinàmiques de treball, en perjudici de la qualitat ètica dels projectes de recerca, i només complint una formalitat sobre el paper.

Pel que fa a la *recerca biomèdica bàsica*, que no té per objecte el medicament ni el producte sanitari, tal com hem dit quedaria sota l'empara de la Llei de recerca biomèdica de 2007, que preveu igualment la competència dels comitès ètics de la investigació (CEI) per fer-ne la tasca d'avaluació. Els seus requisits de composició, finalitats, pautes d'actuació, etc. són molt similars a les dels CEIM, ja que el model va ser agafat del que ja regulava la Llei del medicament de 2006, ajustat a un altre context de la investigació, raó per la qual no reiterem el que ja s'ha exposat i que consta detallat en la norma. Se cita específicament com

a tasca que els correspon «informar, amb avaluació prèvia del projecte de recerca, tota investigació biomèdica que impliqui intervencions en éssers humans o utilització de mostres biològiques d'origen humà, sense perjudici d'altres informes que hagin de ser emesos», a excepció dels projectes que siguin amb fàrmacs o productes sanitaris. Igualment, atorga als CEI la tasca de desenvolupar codis de bones pràctiques en recerca. Avui dia, tots els centres de recerca de prestigi disposen ja del corresponent CEI per validar els seus projectes i han elaborat a escala interna o institucional codis de bones pràctiques en recerca.

Finalment, pel que fa a la *investigació i experimentació amb animals*, tal com també s'ha esmentat, es troba regulada a escala estatal per la Llei 32/2007 i pel recent RD 53/2013 (que deroga l'anterior 1201/2005).

Els projectes de recerca hauran de ser avaluats per un comitè d'ètica d'experimentació animal, CEEA, organismes que ja fa anys tenen les universitats i centres de recerca bàsica arreu del país, que hauran de donar el vistiplau a tota activitat investigadora que comporti la utilització o sacrifici d'animals. Pel que fa a Catalunya, i segons hem dit, disposem des de l'any 1995 de la Llei 5/1995 de protecció dels animals utilitzats per a experimentació i altres finalitats científiques, que es regeix per criteris similars i preveu explícitament que els centres que utilitzin animals d'experimentació estan obligats a crear CEEA, que han de vetllar per la cura i el benestar. Aquests comitès han d'elaborar també un reglament intern i unes pautes de treball (PNT, procediments normalitzats de treball), en els quals se'n descriu la dinàmica.

De la mateixa manera que hem explicat per a la recerca biomèdica que es fa amb persones o no directament sobre aquestes però sí amb material biològic humà, en la recerca amb animals tenim el deure d'avaluar curosament la correcció ètica de tot projecte, evitant la maleficència gratuïta o prescindible, la redundància de treballs no útils i en definitiva vetllant pels drets dels animals, éssers especialment vulnerables atesa la impossibilitat d'implicar la seva voluntat en el procés.

En darrer terme, i per tal de completar aquesta breu descripció de les instàncies ètiques de supervisió de la recerca, cal fer referència a la tasca que ja fa uns anys estan desenvolupant els comitès d'ètica universitaris. Amb el creixement de la recerca a diferents nivells i l'augment d'exigència de controls ètics per accedir a finançament o a convocatòries

competitives, a poc a poc les universitats s'han anat dotant de comitès d'ètica de la recerca, a fi de poder donar-hi resposta sense haver de dependre d'estructures hospitalàries o biomèdiques poc adequades. Així, amb la finalitat de garantir el respecte i la protecció dels drets bàsics de les persones, el benestar dels animals i

del medi ambient, i el respecte als principis i compromisos bioètics assumits per la comunitat científica, s'han anar creant i organitzant aquests organismes en el territori, malgrat no haver-hi criteris clars per a l'acreditació (composició, objectius, mètodes de treball, etc.), atès que no hi ha normativa pel que fa a això.

Segons dades de la Xarxa de Comitès d'Ètica de les Universitats i Organismes Públics de Recerca d'Espanya (http://www.ub.edu/rceue/archivos/Miembros_RCEUE_10.pdf), són quaranta-dos els comitès ja creats i que ofereixen el seu servei als investigadors de la comunitat científica a la universitat.

Bibliografia

- BECK, U. (1998). *La sociedad del riesgo*. Barcelona: Paidós.
- BEECHER, H. K. (1966). «Ethics and clinical research». *N. Engl. J. Med.*, 274: 1354-1360.
- CANIMAS BRUGUÉ, J. [et al.] (2013). *Guía investigación clínica 2013: Aspectos éticos y jurídicos a tener en cuenta en los estudios clínicos en Fase II y III*. Girona: Documenta Universitària.
- COMITÈ DE BIOÈTICA DE CATALUNYA (2014). *Qüestions sobre la recerca biomèdica: Què n'ha de saber el ciutadà?* Barcelona: Comitè de Bioètica de Catalunya.
- COUNCIL FOR INTERNATIONAL ORGANIZATIONS OF MEDICAL SCIENCES (2002). *Pautas éticas internacionales para la investigación biomédica en seres humanos*. Ginebra: CIOMS.
- COUNCIL OF EUROPE (1997). «Convention for the protection of human rights and dignity of the human being with regard to the application of biology and medicine: convention on human rights and biomedicine» [en línia]. Oviedo: Council of Europe. <<http://www.coe.int/es/web/conventions/full-list/-/conventions/rms/090000168007c998>>.
- DAL-RÉ, R. [et al.] (2013). *Lucas y sombras en la investigación clínica*. Madrid: Triacastela.
- «Directiva 2001/20/CE del Parlamento Europeo y del Consejo de 4 de abril de 2001 relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas de los Estados miembros sobre la aplicación de buenas prácticas clínicas en la realización de ensayos clínicos de medicamentos de uso humano». *Diario Oficial de la Unión Europea*, L 121 (1 maig 2001): 34.
- «Directiva 2010/63/UE del Parlamento Europeo y del Consejo de 22 de septiembre de 2010 relativa a la protección de los animales utilizados para fines científicos». *Diario Oficial de la Unión Europea*, L 276/33 (20 octubre 2010): 33-79.
- ESQUIROL, J. M. (2002). «Ètica de la ciència i de la tècnica». A: GARCÍA GÓMEZ-HERAS, J. M. (coord.). *Ètica en la frontera: Medio ambiente: Ciencia y técnica: Economía y empresa: Información y democracia*. Madrid: Biblioteca Nueva, p. 149-170.
- «Instrumento de Ratificación del Convenio para la protección de los derechos humanos y la dignidad del ser humano con respecto a las aplicaciones de la Biología y la Medicina (Convenio relativo a los derechos humanos y la biomedicina), hecho en Oviedo el 4 de abril de 1997». *Boletín Oficial del Estado*, 251 (20 octubre 1999): 36825-36830.
- «Instrumento de Ratificación del Protocolo Adicional al 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, por el que se prohíbe la clonación de seres humanos, hecho en París el 12 de enero de 1998». *Boletín Oficial del Estado*, 52 (1 març 2001): 7671-7672.
- INTERNATIONAL COUNCIL FOR HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE (ICH) (1996). *Guía de buena práctica clínica*. Ginebra: ICH.
- «Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica». *Boletín Oficial del Estado*, 159 (4 juliol 2007): 28826-28848.
- «Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento». *Boletín Oficial del Estado*, 306 (22 desembre 1990): 38228-38246.
- «Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios». *Boletín Oficial del Estado*, 178 (27 juliol 2006): 28122-28165.
- «Ley 32/2007, de 7 de noviembre, para el cuidado de los animales, en su explotación, transporte, experimentación y sacrificio». *Boletín Oficial del Estado*, 268 (8 novembre 2007): 45914-45920.
- «Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal. Jefatura del Estado». *Boletín Oficial del Estado*, 298 (14 desembre 1999).
- «Llei 5/1995, de 21 de juny, de protecció dels animals utilitzats per a experimentació i per a altres finalitats científiques». *Diari Oficial de la Generalitat de Catalunya*, 2073 (10 juliol 1995): 5172-5175.
- NATIONAL COMMISSION FOR THE PROTECTION OF HUMAN SUBJECTS OF BIOMEDICAL AND BEHAVIORAL RESEARCH (1979). *Informe Belmont: Principios éticos y orientaciones para la protección de sujetos humanos en la experimentación*. Washington: National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research.
- NICOLÁS JIMÉNEZ, P. [et al.] (2015). «Gestión de datos genéticos con finalidad clínica y de investigación» A: *Grupo de Trabajo en Gestión de Datos Genómicos (gen&data)*. Madrid: Instituto Roche.
- «Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comitès de Ètica de la Investigació amb medicaments i el Registre Espanol de Estudios Clínicos». *Boletín Oficial del Estado*, 307 (24 desembre 2015): 121923-121964.
- «Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos». *Boletín Oficial del Estado*, 33 (7 febrer 2004): 5429-5443.
- «Real Decreto 53/2013, de 1 de febrero, por el que se establecen las normas básicas aplicables para la protección de los animales utilizados en experimentación y otros fines científicos, incluyendo la docencia». *Boletín Oficial del Estado*, 34 (8 febrer 2013): 11370-11421.
- «Real Decreto 561/1993, de 16 de abril, por el que se establecen los requisitos para la realización de ensayos clínicos con medicamentos». *Boletín Oficial del Estado*, 114 (13 maig 1993): 14346-14364.
- «Real Decreto por el que se regulan los ensayos clínicos de productos farmacéuticos y preparados medicinales». *Boletín Oficial del Estado*, 108 (6 maig 1978): 10683-10684.
- «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». *Diario Oficial de la Unión Europea*, L158/1 (27 maig 2014): 1-76.
- ROMAN, B (2002). «Ètica y situaciones de riesgo». A: GARCÍA GÓMEZ-HERAS, J. M. (coord.). *Ètica en la frontera. Medio ambiente: Ciencia y técnica: Economía y empresa: Información y democracia*. Madrid: Biblioteca Nueva, p. 123-148.
- ROMEO, C. M. (2007). «La Ley de Investigación Biomédica: pros y contras». *Bioética & Debat*, 50: 22-28.
- SOMO (2008). *Documento informativo sobre ética en los ensayos clínicos: 1 Ejemplo de los ensayos clínicos no éticos*. Amsterdam: SOMO.
- TERRIBAS I SALA, N. (2009). «Los comitès de ètica asistencial». A: GRUPO DE TRABAJO CONTROL ÈTICO EN LA ACTIVIDAD BIOMÈDICA (CEAB) (ed.). *Controles ètics en la investigació biomèdica: anàlisi de la situació i recomenacions*. Madrid: Instituto Roche, p. 53-61.
- (2007). «New Spanish legislation for biomedical research». *Journal of International Biotechnology Law*, 4 (3): 111-112.
- TRIBUNAL MILITAR INTERNACIONAL (1947). *Código de Nuremberg*. Washington, DC: US Government Printing Office.
- WORLD MEDICAL ASSOCIATION (1964). *Declaración de Helsinki: principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos*. Paris: World Medical Association.
- (2013). «Declaration of Helsinki. Ethical principles for medical research involving human subjects». *JAMA*, 310 (20): 2191-2194.