

---

# QUESTIONS SOBRE LA RECERCA BIOMÈDICA:

---

QUÈ N'HA DE SABER EL  
CIUTADÀ?

---

Febrer 2015

---



Generalitat de Catalunya  
**Comitè de Bioètica de Catalunya**



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

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

**JMV Pons** coordinador

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

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

## Índex

Pròleg .....	9
1. Què és la recerca i què és la recerca biomèdica? .....	12
2. Quins són els objectius i les motivacions de la recerca biomèdica? Per què és necessària? .....	14
3. Quines són les prioritats de la recerca en humans? Com es determinen? .....	17
4. Quins són els límits/diferències entre recerca, innovació i assistència habitual? ....	20
5. Quins aspectes ètics s'han de considerar en la recerca en humans? .....	22
6. Quins beneficis pot esperar l'individu i quins són per a la societat? .....	24
7. Quines acostumen a ser les principals motivacions per participar en un projecte de recerca? .....	26
8. Quins tipus de recerca biomèdica hi ha? .....	29
9. Quins tipus d'estudis es duen a terme en recerca biomèdica? Quina és la participació del ciutadà? .....	31
10. Què són els estudis observacionals? .....	34
11. Com es comprova l'eficàcia dels medicaments? .....	36
12. Què és un assaig/estudi clínic? Quines són les seves fases i què signifiquen? .....	39
13. Què vol dir un estudi aleatori? Per què és necessari? .....	41

14	Per què és important l'emascament de la intervenció i la seva avaluació amb cegament? .....	43
15	Quins efectes s'examinen en la recerca terapèutica? Quins importen als pacients? ....	45
16.	Què són els efectes adversos? Com s'avalua la seguretat dels medicaments? .....	46
17.	Per què és necessària una assegurança suplementària per als participants en un assaig clínic? .....	47
18.	En quins casos es busquen o són necessaris voluntaris sans per participar en un assaig clínic? .....	48
19.	Què vol dir promotor, investigador principal i monitor? I patrocinador d'un estudi? .....	50
20.	Què és el consentiment informat? Quins grans tipus de consentiment informat hi ha? .....	52
21.	Per què el consentiment informat és imprescindible? Quan podria no ser-ho? .....	56
22.	Puc estar participant/inclòs en un projecte de recerca clínica sense el meu coneixement? .....	59
23.	Què vol dir incertesa terapèutica ( <i>equipoise</i> )? Totes les persones que participen en un estudi assumeixen el mateix risc? .....	60
24.	Què s'entén per equívoc terapèutic? Qui participa en un estudi rep sempre tractament eficaç? .....	62
25.	Què és el placebo? Per a què s'utilitza? .....	63
26.	Com es poden sospesar els beneficis i riscos de participar en un projecte de recerca? .....	66
27.	Què s'entén per poblacions vulnerables? .....	68
28.	Quins són els trets distintius de la recerca en salut mental? .....	71

29.	Què cal saber sobre l'ús en la recerca de les mostres de teixits? Què són els biobancs?.....	73
30.	Què cal conèixer en els estudis amb mostres d'ADN? .....	75
31.	Es pot fer o s'ha de fer recerca en les anomenades <i>medicines complementàries o alternatives</i> ? .....	77
32.	Què vol dir integritat dels investigadors i per què és necessària?.....	80
33.	Què és el biaix de publicació i per què no es publiquen tots els estudis? .....	82
34.	Per què està regulada la recerca en humans?.....	86
35.	Què són els CEIC/CEI?.....	89
36.	Qui supervisa els CEIC/CEI?.....	92
37.	Què són les anomenades <i>agències reguladores</i> i quines són?.....	95
38.	Què ha de saber el participant sobre l'investigador o investigadors?.....	97
39.	Què són els conflictes d'interessos? Quins altres n'hi ha a part dels financers?.....	98
40.	Quan és un incentiu indegut la remuneració dels individus participants en un projecte de recerca? .....	101
41.	Quines són les implicacions econòmiques de la recerca? .....	104
42.	Hi ha assaigs clínics no promoguts per la indústria?.....	106
43.	Què són els costos indirectes de la recerca clínica? Qui afecten i per a què serveixen? .....	108
44.	Podria ser obligatòria la participació del ciutadà en els estudis de recerca?.....	110
45.	Quines són les preguntes clau que hom ha de plantejar sobre un assaig clínic per decidir si hi participa? Llista de verificació.....	113

Epíleg .....	116
Bibliografia .....	120



## Pròleg

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

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

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

La recerca biomèdica i els temes de la salut en general ocupen un lloc privilegiat en els mitjans de comunicació (premsa, ràdio i televisió) i a Internet. No deixa de

ser paradoxal que, sent l'època actual el període en el qual els humans vivim més anys i amb millor salut, les nostres preocupacions sobre les malalties i els factors de risc estiguin més presents que mai. Així com abans els dies estaven dedicats a sants o santes del calendari religiós, ara no hi ha dia que no estigui consagrat a una malaltia o patiment, sobre el qual s'ha d'actuar, començant per sensibilitzar la població per aconseguir més recursos per a la recerca i l'atenció sanitària.

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

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

Ens referirem tant a la recerca biomèdica com a la recerca en ciències de la salut, ja que el document tracta de la recerca clínica en la qual participen humans, però

no exclusivament de l'assaig clínic amb medicaments, sinó també de tota aquella recerca en què se sol·liciten persones (sanes o malaltes) per a la seva participació voluntària. Una recerca en què, malgrat que sovint es faci referència al metge al qual habitualment correspon la responsabilitat legal com a investigador principal, no necessàriament sempre ha de ser així. De fet, actualment no es pot concebre la recerca sense equips multidisciplinaris en els quals els infermers i altres professionals tenen tanta o més responsabilitat que els metges.

Cal aclarir finalment que si bé s'intenta respondre a preguntes sobre aquella recerca que utilitza material biològic, ja sigui d'ADN, cèl·lules o teixits, no es tracta, atesa la seva complexitat, la recerca en cèl·lules embrionàries o cèl·lules mare, que de fet ja han estat objecte d'altres documents del Comitè de Bioètica de Catalunya (clonació terapèutica o reproductiva).<sup>1, 2</sup> Tampoc no es tracta aquella recerca que es podria considerar indirecta, que utilitza i encreua informació provinent de diferents bases de dades de contingut sanitari, que haurà de ser objecte d'un altre document que l'estudiï amb més profunditat.

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

La recerca és l'activitat central de la ciència. En termes molt genèrics es pot dir que la recerca científica és la cerca del coneixement en el món natural. Aquesta activitat respon a una de les motivacions més arrelades en l'ésser humà, una de les seves característiques intrínseques, que ha determinat la seva peculiar evolució i allò que, amb més o menys encert, anomenem *progrés* al llarg dels segles: el gust pel coneixement, la curiositat. Aquesta curiositat, insaciable i innata, li ha permès, per exemple, trobar les regularitats de la natura que anomena *lleis*, crear la teoria matemàtica i imaginar un ordre plausible de l'univers. Lligada a la capacitat humana de crear eines i de modificar l'entorn natural, ha permès la utilització creixent del seu entorn, des del descobriment del foc fins a l'explosió tecnològica dels darrers dos segles. Sense recerca científica no es poden entendre les formes de vida del món actual, tot i que fins a la revolució científica la tecnologia solia precedir la ciència.

Sempre s'ha fet la distinció entre recerca bàsica i recerca aplicada. La primera perseguiria el coneixement com a fi en si mateix, o coneixement teòric, mentre que l'objectiu de la recerca aplicada seria el coneixement adreçat a usos definits. Malgrat que en certs casos és evident la distinció (per exemple, no són el mateix l'estudi de l'estructura subatòmica en física teòrica que la cerca d'avenços en telefonia mòbil), en moltes situacions no és esquemàtica ni tallant: sovint ambdues branques es confonen. Per exemple, ningú no podrà mai oblidar que una innovació tan *aplicada* com la bomba atòmica va procedir del treball de físics teòrics, l'activitat fonamental del quals, per altres raons, ha fet canviar radicalment la nostra concepció de l'univers, independentment de les aplicacions que hagi pogut tenir en la vida real.

Per evitar confusions, pot ser útil recordar l'anomenat *quadrant de Pasteur*, en què l'activitat de recerca es considera també bàsica o aplicada, però la recerca bàsica se subdivideix entre aquella que no aspira a res més que al coneixement teòric pur

sense plantejar cap aplicació pràctica immediata (entre els investigadors clàssics, un físic teòric com Niels Bohr en seria l'exemple) i aquella que, tot i produir coneixement teòric, està orientada directament cap a usos i aplicacions. Un exemple clàssic d'aquesta segona seria el mateix Pasteur, del treball del qual va sorgir un gran coneixement dels microbis i les infeccions, però amb la conseqüència buscada de millorar en el diagnòstic i, si no millorar el tractament, sí en la prevenció. Per definició, la recerca aplicada estaria orientada a finalitats pràctiques i fins i tot mercantils. Thomas Edison, el gran inventor americà (entre altres ginys, de la bombeta elèctrica), en seria el millor exemple. I aquella recerca que ni produeix avenç en el coneixement ni usos pràctics, l'anomenada per alguns *recerca fútil o de rebuig*, ocuparia el quart lloc del quadrant. Una gran preocupació en el món científic actual és el volum considerable ocupat per aquest darrer tipus de recerca.<sup>3</sup>

Què és, doncs, la recerca biomèdica i en ciències de la salut? Serien totes aquelles activitats de recerca orientades al coneixement de l'organisme humà, i també la ment, en condicions de salut (sense entrar en com es defineixi la salut), dels mecanismes i manifestacions de malaltia, i del seu diagnòstic, prevenció i tractament, tant en l'individu aïllat com en la comunitat. La recerca biomèdica bàsica sovint treballa amb productes com ara cèl·lules o material genètic o amb models animals, mentre que l'aplicada utilitza generalment éssers humans íntegres. Però ja dèiem que no es tracta d'una dicotomia completa. Un laboratori d'una indústria farmacèutica té com a objectiu descobrir i desenvolupar nous fàrmacs que curin o alleugin malalties, i a més vendre'ls i lucrar-se'n. Però d'aquesta cerca se n'han pogut derivar també coneixements teòrics sobre els sistemes de funcionament de l'organisme humà sa o malalt. La situació inversa també s'esdevé: la recerca del genoma humà representa un guany conceptual immens en el coneixement teòric, però les seves aplicacions en la millora de la salut poden ser grans. Per tant, cal veure més la recerca biomèdica com una gradació segons la qual una activitat determinada té més o menys matisos de cerca de coneixement teòric o d'aplicació pràctica.

La recerca en ciències de la salut ha permès, d'una banda, assolir el gran volum actual de coneixements sobre el cos i la ment i, de l'altra, ha conduït a l'aplicació d'aquest coneixement per obtenir les eines diagnòstiques i terapèutiques existents. En el món contemporani, la recerca científica (i la biomèdica no n'és una excepció) és una font poderosíssima, essencial, de creixement i desenvolupament econòmic a curt i a llarg termini, i també de poder i enriquiment d'algunes elits que sovint estableixen les prioritats de la recerca més en funció d'aquests beneficis econòmics que no pas de les necessitats de les persones. En aquest sentit, tampoc no es pot entendre el món actual sense la recerca. Una activitat d'aquest tipus, tan vinculada als problemes de la condició humana i a les seves solucions, i també tan relacionada amb els mecanismes de l'activitat social i de producció de riquesa, genera forçosament dilemes ètics. La manera com aquests dilemes, no pas sempre fàcils de resoldre, són encarats i resolts és, alhora, un índex de la maduresa de les societats.

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

S'ha dit en un apartat anterior que la recerca biomèdica busca el coneixement de l'organisme i de la ment dels humans en condicions de salut, dels mecanismes i manifestacions de malaltia, i del diagnòstic, prevenció i tractament d'aquesta malaltia, tant en l'individu aïllat com en la comunitat. Aquests són, doncs, els seus objectius. És difícil, a primera vista, imaginar-ne de més nobles. Si hi apliquem els matisos basats en la distinció, d'altra banda sovint no categòrica, entre recerca bàsica o aplicada, veurem que tota recerca en ciències de la salut pot estar més o menys immediatament encaminada a resoldre problemes concrets o a introduir innovacions diagnòstiques o terapèutiques en la pràctica. De fet, quant al coneixement de l'organisme i la

ment humana costa imaginar un coneixement, per allunyat que sigui d'una aplicació pràctica immediata, que no sigui directament o indirectament útil per a una millor comprensió de la salut i de la malaltia i, per tant, potencialment aplicable a promoure la primera i a combatre la segona. En la pràctica, però, en moltes activitats de recerca més bàsica l'aplicació de les troballes és remota, difícil o fins i tot qüestionable, i la importància del coneixement teòric assolit pot ser difícil de valorar a curt termini.

Per tant, si els objectius de la recerca en ciències de la salut són evidents però a vegades remots o imprecisos, pot ser útil revisar quines són les seves motivacions: certament, conèixer les motivacions de qualsevol activitat social pot aportar alguna llum sobre els seus objectius reals. És freqüent pensar que, en funció de la seva motivació, l'activitat de recerca es pot considerar “moguda per la curiositat o bé moguda per satisfacció de necessitats socials”;<sup>4</sup> és a dir, hi ha científics a qui el seu afany de coneixement és el que els mou a investigar (per exemple, l'interès per conèixer la base genètica de les malalties), mentre que d'altres ho fan empesos per omplir buits de coneixement pràctic en la resolució de problemes diagnòstics, terapèutics o de mètodes d'atenció de la salut (per exemple, conèixer les causes de mortalitat en una operació quirúrgica determinada a fi de posar-hi remei). Aquesta distinció està emparentada amb la que veu la recerca com a bàsica o aplicada però no és exactament igual. De fet, les motivacions per investigar esmentades es poden completar amb d'altres com és la *pressió meritocràtica*, és a dir, l'impuls competitiu cap a la brillantor social derivada de la recerca. I cal no oblidar en absolut la recerca moguda per l'*afany de lucre*: un gran volum de la recerca biomèdica actual és promogut per les indústries farmacèutiques i de dispositius (gairebé un 75% dels assaigs clínics tenen aquest caràcter comercial). Aquest és un fet d'importància transcendental, perquè aquí el principal objectiu de la recerca és el guany econòmic, independentment dels beneficis inqüestionables que se'n puguin derivar per a la salut, i l'objectivitat i la transparència d'aquests

estudis no sempre hi és garantida.<sup>5</sup> La recerca és una de les grans fonts de riquesa i motor d'economies.

Aquesta sola consideració fa veure que, contràriament a una visió no pas exclusiva de gent innocent i poc informada, la ciència no és aliena al món dels valors. Ben al contrari, hi és immersa.<sup>6</sup> La substitució, a escala individual o col·lectiva, de la cerca del coneixement o la millora de la salut com a objectiu primordial per objectius intermedis o valors instrumentals com ara el prestigi, la riquesa o fins i tot la producció de fàrmacs representa una perversió cultural,<sup>4</sup> difícil d'evitar del tot en el món actual. Tot i el gran volum d'investigadors independents amb integritat i independència intel·lectual, l'absorció de bona part de la recerca pels grans interessos econòmics a escala mundial ha representat un risc, no tan sols per al món dels valors sinó per a la mateixa salut humana.<sup>3</sup> Gestionar bé aquesta situació és un dels grans reptes de la nostra societat, i cada cop n'hi ha més consciència.

Resulta, per tant, evident que el ciutadà ha de disposar, en els moments actuals, d'informació i criteris que li permetin encarar la part que li correspongui dels diversos reptes de caràcter ètic que, cada cop més, la recerca en ciències de la salut li planteja.

És obvi que la recerca biomèdica és necessària, malgrat les ombres que s'hi puguin projectar. La magnitud dels seus possibles —i reals— beneficis sobre la salut individual i col·lectiva n'és una raó que supera els desavantatges, fora de visions utòpiques del món, i en representa la principal justificació. La recerca biomèdica, moguda per la curiositat científica, malgrat els seus resultats sovint imprevisibles, o buscant la resolució de problemes mèdics concrets, ha facilitat històricament els avenços més transcendents per a la salut humana (higiene, antibiòtics, substitució hormonal, tècniques diagnòstiques, anestèsia, cura del dolor, cirurgia, etc.). La recerca infermera<sup>7</sup> com a cerca sistemàtica que intenta aportar nous coneixements d'infermeria per al benefici dels pacients, les famílies i les comunitats és, juntament amb la recerca en els serveis sanitaris i



altres modalitats de recerca, cada cop més desenvolupada. Són molts els problemes de salut o de la seva cura que resten plantejats i que la recerca pot contribuir a resoldre. La recerca en ciències de la salut de qualitat científica i duta a terme amb integritat ètica és encara, malgrat els seus problemes, una necessitat per a la nostra societat.

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

Prioritzar significa establir un ordre de preferència pel que fa a l'abordatge dels problemes de salut que necessiten la recerca en general i més en particular la recerca en humans. Ordre de preferència vol dir relegar alguns problemes de salut darrere d'altres que es consideren més prioritaris. Sigui per a la recerca o per a l'atenció sanitària —ambdues, activitats costoses—, els recursos són finits. S'ha afirmat fins i tot que més que seguir abocant recursos per a la recerca, aquests recursos s'haurien d'adreçar a implementar aquelles intervencions de provada efectivitat, fruit de la recerca, però infrautilitzades.<sup>8</sup>

#### *La recerca com a mètode per resoldre preguntes sobre problemes de salut*

Diem *problemes de salut* però podríem dir també *línies* o *projectes de recerca* segons la perspectiva i el detall amb què ho considerem. En efecte, la recerca s'adreça a respondre a preguntes que han de ser forçosament precises, tot i que hem de mirar que les respostes siguin tan generalitzables com sigui possible. Aquestes preguntes es formulen com a hipòtesi que l'experimentació ha de posar a prova, contrastar. Per això, malgrat que el que preocupi i motivi en la recerca sigui trobar solucions a problemes de salut reals, els experiments s'han de cenyir a uns procediments estrictes, de manera que sigui possible contrastar les hipòtesis objecte de la indagació i, si cal, la seva replicació.

### Problemes conceptuals o pràctics encara no resolts

Des del punt de vista més profà, però, potser n'hi ha prou amb una ordenació dels problemes que es poden beneficiar de la recerca, de manera que el primer criteri conceptual per establir prioritats pot ser que el problema no hagi estat resolt per d'altres. És clar que sempre hi ha matisos en el grau de resolució, atès que la recerca científica no proporciona conclusions definitives, sobretot a l'hora de rebutjar les hipòtesis nul·les (no es troben diferències entre les alternatives que es comparen), que són l'estratègia científica més bàsica. Un problema es pot contemplar des de visions diferents: d'una manera més directa, concreta, de com el pateix algú, o amb una perspectiva teòrica, més conceptual, aquella que agruparia tots els que pateixen el mateix problema o un de molt similar. Perquè el que pretén la recerca no és solament solucionar el problema d'algú, sinó també trobar una solució que serveixi per resoldre sempre i arreu aquesta mena de problema. D'això se'n diu també *validesa externa* o *generalització*.

### Importància del problema en termes de les seves conseqüències

Una vegada comprovat que el problema no ha estat solucionat, que encara no s'ha trobat resposta a la pregunta o que no s'ha pogut contrastar adequadament la hipòtesi o hipòtesis, el criteri principal de prioritització seria la importància del problema en termes de les seves conseqüències, sigui sobre la supervivència, la qualitat de vida o la comunitat (perquè els provoca preocupació, temor, etc.), és a dir, quins beneficis s'espera que s'esdevinguin si s'aconsegueix una contrastació convincent, o sigui, una resposta útil.

### Qui i de quina manera es beneficiarà dels resultats?

Cal preguntar-se qui es beneficiarà dels resultats i qui serà capaç de fer les inversions o de mobilitzar els recursos necessaris per obtenir-los, perquè si ha

de participar en el procés l'empresa privada entrarà en joc un altre criteri, que és el de la rendibilitat. Independentment de la valoració ètica que li pertoqui, aquesta rendibilitat dependrà d'altres factors, ja que pot comportar més èmfasi en la quota de mercat aconseguida si es treu un altre antidiabètic oral o una nova estatina per reduir el colesterol, quan són més que abundants els productes d'aquesta mena. S'haurà de veure si els productes que se'n derivin els ha de pagar la societat o cadascun dels consumidors pel seu compte, la qual cosa pot comportar, d'una banda, excloure dels beneficis aquells que no s'ho poden pagar i, de l'altra, afavorir-ne per part de la indústria i per a segons quins productes (per exemple, antiinflamatoris, estatines) la compra lliure a les farmàcies sense necessitat de prescripció. A qui es demana participar en un treball de recerca se l'hauria d'informar de la transcendència social probable d'aquesta recerca i de qui en resultarà beneficiat econòmicament.

És per aquest factor de la rendibilitat que s'han hagut d'introduir legislacions que atorguin certs privilegis als que investiguin i patentin productes per a malalties rares o oblidades. Ben cert que amb el preu que un producte surt al mercat els fabricants volen no sols rescabalar-se d'aquella recerca que, sent costosa, no ha donat fruits, sinó també proveir-se de nous fons per invertir en recerca. Però el preu d'un producte no està determinat per aquests factors, sinó més aviat pel mercat potencial, el caràcter de la malaltia a qui s'adreça, l'existència d'altres alternatives terapèutiques semblants i, no s'ha d'oblidar, els guanys per repartir entre accionistes i alts executius. No deixa de cridar l'atenció que molta de la costosa recerca bàsica que ha donat lloc a noves terapèutiques hagi estat finançada amb fons públics, se n'hagin patentat els resultats o hagi generat una empresa emergent (*start-up*) i posteriorment s'hagi alliberat el producte o l'empresa hagi estat adquirida per una gran corporació internacional. Com si les patents es paguessin dues vegades.<sup>9</sup>

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

És important diferenciar-los per raons ètiques i científiques. L'assistència habitual fa que les intervencions sanitàries (preventives, diagnòstiques, terapèutiques, pal·liatives o rehabilitadores) es fonamentin en un coneixement, tot i que probabilístic, de la seva efectivitat i seguretat, i això es deu a la recerca realitzada anteriorment. En canvi, la recerca proposa buscar nou coneixement i potencials aplicacions futures com a innovacions, les quals presenten un grau més alt d'incertesa pel que fa als potencials beneficis i riscos que tenen. Malgrat que l'atenció sanitària pugui estar cada dia més estandarditzada (protocols i guies de pràctica clínica) d'acord amb el coneixement científic més actualitzat aplicable a un conjunt de malalts semblants, sempre caldrà traspasar (interpretar) l'abstracció general al malalt concret, però, pel que fa a aquesta diferenciació entre assistència i recerca, no hi ha dubte que en la primera hi ha aquest focus personal (ajudar un malalt particular), mentre que la recerca no parteix d'aquest propòsit.<sup>10</sup>

És també una raó científica que tant la recerca com la innovació han de ser avaluades de manera fiable a fi que els seus resultats, positius o negatius, siguin útils als individus a qui s'adreça i a la societat.<sup>11</sup> Les raons ètiques obliguen, tant en la recerca com en la innovació, a una revisió externa de la proposta que es fa a l'individu subjecte a aquesta recerca i al seu consentiment explícit. El problema rau en el fet que, mentre que la recerca està força regulada, la innovació, especialment la innovació quirúrgica (podríem afegir altres innovacions de procés i organitzatives), no ho està. És més, hi ha formes d'innovació que difereixen poc de la pràctica comunament acceptada, mentre que d'altres impliquen canvis notables. El grau en què divergeixen indica la necessitat més gran de prevencions ètiques i científiques, ja que s'aproxima

molt més al que es considera recerca i, per tant, hauria d'estar sotmesa a les regles que la regulen.<sup>12</sup>

Alguns parlen de la innovació com d'una recerca informal, quan es parteix d'una tècnica força establerta que es pretén millorar o quan s'està desenvolupant un dispositiu que s'ha d'anar perfeccionant. Posem el cas de petites modificacions en una via d'abordatge (d'entrada al cos) o de la introducció de canvis en el disseny o material d'un catèter a fi de millorar-lo. També es parla d'innovació, quirúrgica en especial, quan s'aplica a un pacient individual en el qual es pensa que la intervenció usual no serà favorable, però que una modificació d'aquesta intervenció pot donar uns millors resultats.

Una de les raons de la confusió rau en el fet que tant la recerca com la innovació poden estar presents dins del marc assistencial habitual: sota un mateix sostre, en la mateixa persona i per part del mateix professional de la salut. Hi ha d'haver, tanmateix, una diferenciació tan explícita com sigui possible i correspon als professionals fer-la patent al pacient, que ha de ser informat i informar-se sobre el grau de coneixement (beneficis i riscos) en què es fonamenten les intervencions que rep.

Seria il·lusori pensar que les innovacions s'adopten sols pel que representen per als malalts. L'aversion al risc o conservadorisme enfront de la temeritat o el desig d'estar a l'última moda (prestigi, carrera professional, atracció de clients), la pressió dels pacients i associacions, la ressonància que els mitjans de comunicació aporten (remarcant guanys sense considerar efectes adversos o costos), la mateixa influència de la indústria o el clima ètic de la institució són elements influents en la difusió i l'adopció de les innovacions quirúrgiques. Hi ha també raons econòmiques que s'han de considerar, atès que moltes d'aquestes innovacions, a diferència de la recerca, que sol tenir pressupostos propis, són finançades dins dels pressupostos assistencials. Això genera no sols qüestions de cost-oportunitat, encara més quan la innovació ha estat

escassa o nul·lament avaluada, sinó també d'eficiència i justícia distributiva. S'ha plantejat en aquest sentit el dilema entre seguir invertint en progrés (recerca i innovació) o consolidar aquelles pràctiques de provada efectivitat i seguretat i escassament utilitzades.<sup>9</sup>

El metge/cirurgià innovador ha d'assumir, com a responsabilitat professional, aprendre i educar sobre l'impacte dels canvis que introdueix en la seva pràctica. És necessari que un grup de professionals, aliens a la pràctica innovadora, avaluïn la plausibilitat científica de la innovació i vetllin per la protecció del pacients. Igualment, s'ha d'assegurar el recull precís, complet i honest dels seus efectes beneficiosos o adversos i que aquests efectes es difonguin entre la comunitat científica. Factors de tipus ètic, econòmic i social s'han de tenir també en compte, com també l'existència de potencials conflictes d'interès (financers o d'altra mena). Ni la institució on el professional exerceix ni l'asseguradora que cobreix el cost de l'atenció sanitària no poden ser aliens a la innovació que es desenvolupi o s'adopti.<sup>9</sup>

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

Hi ha qui pensa que la recerca en humans només és èticament acceptable si no hi ha alternativa, una actitud que accentua la necessitat de prevenir els efectes potencialment perjudicials per als subjectes de recerca. Mai no es pot garantir de manera absoluta que aquests efectes no apareguin, ni tampoc que hi hagi un risc zero. Però també hi ha qui creu que, com que la vida mateixa comporta inevitablement riscos, exposar-s'hi conscientment és una decisió no solament acceptable, sinó fins i tot positiva. En qualsevol cas i atès que a vegades no hi ha més alternativa a l'hora de trobar respostes a qüestions rellevants des del punt de vista del coneixement i de les seves aplicacions,

paga la pena considerar els aspectes ètics que són exigibles per a la pràctica de la recerca en éssers humans.

Abans, però, cal preguntar-se si qualsevol recerca que involucri persones ha de respectar els mateixos requisits ètics. Hi ha estudis que poden ser qualificats com a recerca, sovint de caràcter epidemiològic, la naturalesa dels quals és observacional. És a dir, no comporten una modificació volguda del que se suposa que és la causa d'una conseqüència determinada, habitualment una malaltia. En canvi, altres estudis es basen precisament en l'alteració voluntària de la suposada causa, anomenada *variable independent*, per veure com es modifica llavors la suposada conseqüència, *variable dependent* o *efecte*. Són precisament aquesta mena d'estudis els que requereixen una consideració ètica específica i que abasta diversos aspectes, els més fonamentals dels quals s'anomenen *principis de la bioètica*, i han estat formulats com a conseqüència d'un procés històric que s'inicia amb el Codi de Nuremberg el 1947 i culmina amb la redacció de l'Informe de Belmont, l'any 1979

El primer d'aquests principis és el de beneficència, segons el qual perquè qualsevol recerca sigui èticament acceptable ha de comportar, ni que sigui potencialment però de manera versemblant i prou raonable, un efecte positiu i benèfic. Però que la intenció sigui benèfica no és suficient, perquè això no garanteix la manca d'efectes indesitjables. Per aquesta raó, cal observar també el principi de no-maleficència, que obliga els investigadors a evitar fer mal, en primer lloc als investigats i després als que seran objecte de l'aplicació dels resultats de la recerca. Un principi que la medicina reconeix tradicionalment com a *primum non nocere*. Però com esmenta l'Informe de Belmont, de l'any 1979, per evitar el dany cal saber què és el que el provoca i, quan ho mirem d'esbrinar, podem exposar les persones a perjudicis.

El tercer dels principis és el de justícia, que, en el context de la recerca, té a veure amb no bloquejar l'accés als beneficis potencials a ningú i encara menys

als que més els puguin necessitar, aplicant el conegut aforisme que ens diu que cal tractar igual els iguals i desigualment els desiguals, és a dir, equitativament. Si algú en necessita més ha de rebre'n més. De la mateixa manera i pel mateix principi, els subjectes de recerca no poden ser aquells més vulnerables i desprotegits.

Però el més directament relacionat amb les persones que són objecte de recerca és el principi d'autonomia, segons el qual la decisió de participar ha de ser plenament lliure, sense que la persona resti sotmesa a cap mena de coacció ni que sigui només com a percepció. En el cas dels presoners, no seria èticament acceptable una redempció de part de la pena per participar en un projecte de recerca, com tampoc no ho serien els possibles premis acadèmics o altres formes de coerció que poden patir els estudiants o joves investigadors. De la mateixa manera, a l'hora de retribuir la participació cal evitar que això impliqui un estímul poc rebutjable en la pràctica per a les persones amb dificultats econòmiques.

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

Proporcionar benefici individual al participant no constitueix l'objectiu directe de la recerca clínica, la qual, en essència, busca generar coneixement que, indirectament, podrà beneficiar la societat o futurs pacients. No es pot garantir que la persona concreta que participa en un estudi de recerca obtingui un benefici personal, més enllà de la satisfacció de contribuir a la millora del coneixement mèdic i ajudar els altres. Les motivacions que porten les persones a participar com a subjectes de recerca són diverses:

- Alguns, insatisfets amb el tractament actual de la seva malaltia, esperen accedir a nous tractaments esperant noves oportunitats de millora. Hem



de recordar, no obstant això, que participar en un estudi no garanteix rebre el nou tractament. En certes patologies intractables o de pronòstic dolent, un estudi clínic pot ser la millor o l'única opció de tractament disponible. Tant és així que en determinades patologies (per exemple, el càncer infantil), més de dues terceres parts dels tractaments practicats formen part d'un experiment clínic. Atès que en aquests casos els tractaments estàndard no són perfectes o bé són inexistents, els pacients estaran més disposats a afrontar la incertesa que implica un experiment clínic, amb l'esperança d'obtenir un millor resultat. És molt important, en aquests casos, que la desesperació no afecti la competència necessària per prendre la decisió de participar i que ningú no instrumentalitzi aquesta dramàtica situació per incrementar el reclutament. Aquest benefici individual no es pot garantir gairebé mai en recerca.

- D'altres volen ajudar els científics a desenvolupar millors mètodes per ajudar la gent, entenent i tractant millor les malalties. Encara que ells no se'n beneficiïn directament, la seva participació pot produir beneficis importants per a futurs pacients. Sense recerca seria molt difícil millorar la medicina. Per reconèixer la importància dels estudis clínics, és útil considerar que molts dels tractaments disponibles en l'actualitat són el fruit directe de la recerca clínic. De fet, les persones són condició *sine qua non* per al desenvolupament de la recerca clínic.

És a dir, el benefici primordial de la recerca és social: generar coneixement per millorar la comprensió, el tractament i la prevenció de les malalties. Encara que el tractament experimental resulti menys eficaç o segur, saber-ho evitarà a futurs pacients pràctiques de risc, ineficaces o costoses. Es podrien donar també beneficis personals, encara que no estan garantits:

- Accedir a nous tractaments encara no disponibles per al públic en general, amb la possibilitat que millorin el seu estat.

- Rebre cures mèdiques especialitzades i exhaustives en centres reconeguts mentre duri el projecte.

Però també hi ha riscos o inconvenients (com en la pràctica clínica habitual o en la vida diària), i convé destacar-ne alguns:

- Efectes secundaris dels tractaments.
- Ineficàcia dels tractaments (perquè el tractament experimental no resulti eficaç o pel fet de rebre placebo).
- Molèsties i pèrdua de temps (per augment de controls, visites, proves, ingressos, tractaments complexos, etc.).
- A vegades, no poder accedir a un tractament efectiu durant un temps una vegada finalitza l'estudi.

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

Els agents dels projectes de recerca són diversos. Des dels promotors i patrocinadors fins als professionals que la dirigeixen i, si s'escau, els subjectes d'estudi, les persones involucrades.

### A) Motivacions dels promotors

Convé distingir segons la titularitat pública o privada. Quan el promotor és una companyia comercial, junt amb l'afany de portar al mercat un producte útil que respongui a les necessitats dels malalts, hi ha també l'ànim de lucre, legítim, que sovint acostuma a ser la motivació principal, de manera que pot condicionar l'àmbit de la recerca a aquelles situacions per a les quals hi ha

mercat, o, dit altrament, els costos no solament seran recuperats, sinó que, a més, la possibilitat de generar plusvàlues serà elevada. Quan el promotor és l'administració pública, les motivacions formals tenen més a veure amb necessitats o problemes no condicionats directament pel mercat. Això no obstant, cal tenir present que, sense una política efectiva de transparència i de retre comptes, les motivacions públiques poden ser a la pràctica tan discutibles o més que les privades.

## B) Motivacions dels investigadors

Hi ha motius i raons més o menys legítims i més o menys lloables. Entre les més ben valorades èticament trobem les motivacions relacionades directament amb la importància pràctica de resoldre un problema de salut o de trobar una explicació a una pregunta rellevant des del punt de vista científic, és a dir, incrementar el coneixement biològic, de la fisiopatologia, etc. Així, la motivació podria ser, d'una banda, la satisfacció de la curiositat científica i, de l'altra, haver contribuït a curar o prevenir les malalties i ajudar els malalts.

Això no obstant, com que les conseqüències d'incrementar el coneixement científic o de millorar les aplicacions pràctiques de la medicina tenen efectes en altres àmbits com ara el prestigi i el reconeixement social, sovint aparellat amb beneficis econòmics, l'un i l'altre són incentius i estímuls més o menys potents per a la tasca d'investigar i, en alguns casos, poden esdevenir la motivació primària de la dedicació a la recerca.

Atès que la recerca ha esdevingut una activitat cada vegada més professionalitzada, tenint en compte que el grau d'excel·lència exigeix gairebé una dedicació exclusiva, ens trobem que les motivacions per participar com a investigadors són cada vegada més semblants a les motivacions de l'exercici d'una professió o dedicació laboral determinades, considerant però que l'exercici professional d'una activitat incorpora una dimensió de compromís personal davant la societat que no és imprescindible per a la pràctica

d'activitats laborals o que requereixin coneixements o habilitats especials. De la mateixa manera que la societat ha delegat en les corporacions professionals la protecció dels ciutadans davant pràctiques no deontològiques, es podria plantejar la creació d'un col·legi d'investigadors o d'una secció als col·legis existents, tot i que, al capdavant, seran les institucions on l'investigador treballa les que respondran per ell.

Finalment, una motivació real podria ser l'acompliment d'una norma estàndard de l'empresa on treballa l'investigador (institut de recerca, universitat o empresa privada) de publicar un nombre determinat d'articles científics per mantenir el lloc de treball o accedir a complements econòmics determinats.

### C) Motivacions dels investigats

Les motivacions també poden ser més interessades o més altruistes. Contribuir a la troballa d'una solució per a un problema de salut propi o d'un familiar o amic, per exemple. És clar que també hi pot haver un interès purament econòmic, en cas que el projecte de recerca compensi amb diners les molèsties i àdhuc els riscos, una situació que podria emmascarar alguna mena de coacció èticament inacceptable, ja que pot vulnerar el principi d'autonomia. No obstant això, prohibir aquestes pràctiques no resol el dilema ètic que comporta deixar sense satisfer eventuais necessitats bàsiques de persones desesperades, encara que es tracti d'una altra qüestió. En enquestes a pacients, s'ha vist que les raons principals per participar són el sentiment que d'altres es poden beneficiar dels resultats de l'estudi, la confiança en el professional i la creença que l'assaig oferirà el millor tractament disponible. En canvi, la declinació de la participació se sol explicar per la confiança posada en el doctor, la preferència que aquest doctor sigui qui esculli el tractament (i no un ordinador) i la preocupació per l'aleatorització.<sup>13</sup>

## 8. Quins tipus de recerca biomèdica hi ha?

Si ja és prou complex establir una classificació de la recerca en general (per exemple, entre bàsica i aplicada; *vegeu la pregunta 2*), classificar els tipus de recerca en ciències de la salut tampoc no és fàcil ni està lliure de confusions. Com acostuma a succeir en situacions semblants, molts casos extrems són de caràcter inqüestionable, però enmig hi ha una extensa *zona grisa* on a la dificultat es pot afegir la futilitat de l'empresa. Malgrat això, tant al professional com als organismes gestors i avaluadors i al mateix ciutadà que pot col·laborar en estudis els interessa conèixer unes normes bàsiques per situar el treball en què participen en un context més ampli.

La classificació més estesa, però tampoc lliure de possible equívoc, és la que divideix la recerca biomèdica en: *bàsica* o *de laboratori*, tant *in vitro* (és a dir, sense ús d'organismes animals vius encara que utilitzant productes biològics com ara cèl·lules, gens o teixits) com en animals d'experimentació (*in vivo*), que aspira al coneixement de l'organisme sa o dels mecanismes de malaltia; *clínica*, que pretén millorar el coneixement del diagnòstic i el tractament de les malalties, i *epidemiològica*, que busca el coneixement de la freqüència i els factors determinants de la malaltia o dels resultats del seu tractament, especialment en poblacions. La recerca en salut pública també podria ser inclosa en aquest grup. Tant la recerca clínica com l'epidemiològica es caracteritzen, en contrast amb la recerca bàsica, pel fet que són dutes a termes en éssers humans íntegres o poblacions, sans o malalts, que són els subjectes dels estudis. Aquests estudis són els que més poden afectar el ciutadà com a participant, tot i que la seva contribució a la recerca bàsica (per exemple, com a donant de productes biològics per a estudi) no és gens negligible. La recerca de tractaments, farmacològics o d'una altra mena pot ser inclosa en qualsevol dels tipus de recerca d'aquesta classificació.

Les dificultats o insuficiències d'aplicació d'aquesta classificació (i de qualsevol) poden quedar ben paleses considerant la vida real. Per exemple: a quin tipus de recerca pertany un assaig clínic que pretengui avaluar l'efecte d'un medicament? El seu nom ja inclou la menció *clínic* i, de fet, aspira a ajudar a resoldre un problema que es planteja al metge clínic, com és el tractament d'una malaltia en una situació concreta. Caldria, doncs, dir que és un exemple de recerca clínica. Però l'assaig clínic, que representa la inclusió d'un nombre sovint gran d'individus i considera l'efecte del tractament en una població, és també considerat una eina metodològica de la recerca epidemiològica, i una de les eines més refinades. Per tant, no tothom el classificaria igualment. Si es pensa, per exemple, en un estudi per identificar marcadors genètics o moleculars en un tipus de càncer que tinguin pronòstic significat, l'estudi podrà tenir tant caràcter bàsic com epidemiològic, i les dificultats seran les mateixes.

A aquests tipus clàssics de recerca en ciències de la salut, s'hi ha afegit, a les darreres dècades, un tipus de recerca biomèdica que prèviament es considerava inclosa en la recerca epidemiològica: la *recerca en serveis sanitaris*. Aquest tipus de recerca s'ha definit com la descripció i avaluació del funcionament del sistema sanitari, de la seva estructura, processos i resultats, i té com a objectiu la producció de dades fiables i vàlides en què es puguin basar serveis sanitaris apropiats, efectius, cost-efectius, eficients i acceptables. L'evolució de la sanitat, com més va més complexa i cara, fa que aquest tipus de recerca es reconegui cada cop més com una necessitat. Com que pretén avaluar les característiques i els resultats dels processos d'atenció sanitària, ha estat també anomenada *recerca avaluativa*.

Els darrers anys, ha adquirit molta popularitat en els mitjans científics, acadèmics i de gestió la denominació *recerca traslacional*. Pretén caracteritzar tant aquelles formes de recerca de laboratori encaminades a una aplicació específica en la clínica com aquelles recerques que avaluïn de quina manera els avenços i les innovacions estudiats experimentalment són aplicats a la

pràctica real de l'atenció sanitària. De fet, una de les crítiques que es fa cada cop més als processos de recerca és la llunyania creixent per part de molta recerca bàsica de les finalitats de millora del coneixement clínic (i, per tant, de la utilitat de tot el procés científic per a la salut de la població): amb el nom de *recerca translacional* es vol incloure el conjunt d'iniciatives d'orientació de la recerca que augmentin o accelerin la seva traducció en millores reals de l'atenció sanitària. En resum, per tant: més enllà d'altres subtilitats, una classificació de la recerca en bàsica, clínica, epidemiològica i en serveis i sistemes sanitaris, amb situacions mixtes, pot ajudar el professional i el ciutadà a situar els diferents contextos en què tenen lloc les diferents activitats de recerca en ciències de la salut.

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

La recerca en ciències de la salut busca resposta a preguntes que es plantegen a partir de dos enfocaments diferents: 1) l'*observació*, en la qual l'investigador no manipula ni modifica els elements estudiats (siguin cèl·lules, òrgans, animals, el cos humà o els serveis sanitaris) i es limita a observar-los (*vegeu la pregunta 10*), i 2) l'*experimentació*, en la qual l'investigador introdueix, a partir d'una hipòtesi prèvia, modificacions en condicions controlades per avaluar-ne el resultat i arribar a conclusions que confirmen (o no) la hipòtesi, o en plantegin una de nova (*vegeu les preguntes 17 i 18*). Les demandes de cada un d'aquests tipus sobre el participant són diferents, i les exigències d'aquests participants també ho han de ser.

D'altra banda, els estudis poden ser de caràcter *bàsic* (abans més sovint anomenats *de laboratori*) o *clínic*. Encara que hi ha nombroses situacions mixtes, en els primers l'objecte d'estudi sol estar orientat a aclarir el funcionament d'un òrgan o sistema, o el mecanisme d'una malaltia, utilitzant

mostres biològiques, humanes o no, o animals d'experimentació. Els segons comporten l'estudi d'éssers humans íntegres, i poden ser en *voluntaris sans* o en *malalts*. Fonamentalment estan adreçats a conèixer les característiques o el curs natural de les malalties o els efectes dels tractaments.

Combinant les dues orientacions podem tenir diferents tipus d'estudis: per exemple, estudis *observacionals* en *voluntaris sans* (com ara la determinació de la concentració de glucosa a la sang en una població, o la seva capacitat d'exercici), estudis *observacionals* en *malalts* (com, per exemple, el seguiment de persones amb una malaltia determinada per saber-ne l'evolució), *experimentals* en *voluntaris sans* (com ara l'estudi de l'efecte d'un fàrmac sobre les funcions de l'organisme normal) o *experimentals* en *malalts* (l'estudi dels efectes d'un fàrmac o una intervenció en individus afectats de la malaltia en què es vol comprovar els efectes del fàrmac o la intervenció). L'exemple més destacat d'aquests dos últims tipus és l'anomenat *assaig clínic*, que és objecte de diversos apartats ulteriors.

En tots aquests tipus d'estudis pot ser necessària la participació com a subjecte de l'individu humà no vinculat al procés de recerca: el voluntari, sa o malalt. Una noció essencial és la indicada per la paraula *voluntari*: per important que es consideri la recerca o per crucial que sigui la necessitat de tractament en cas de voluntaris malalts, la participació com a subjecte de recerca ha de ser sempre plenament voluntària, és a dir, no sotmesa mai a cap tipus de coacció, directa o indirecta; fruit d'un consentiment lliure del subjecte i, per tant, exigint la seva informació i coneixement plens del procés que s'està duent a terme per participar-hi de manera vàlida, és a dir, amb plena informació. Aquest és el sentit del terme *consentiment informat*, clau en la bioètica i que és objecte de consideració en altres apartats.

Deixant de banda les seves característiques formals i les particularitats del consentiment aplicables a cada tipus d'estudis, el que cal ressaltar aquí com a



principi és que, d'una manera o una altra, és una condició per a tots els tipus d'estudis esmentats quan es necessita la participació del voluntari, sa o malalt. És interessant observar que aquesta participació varia en rellevància, grau d'implicació personal o risc en els diferents tipus d'estudis, sense que es modifiqui l'exigència de coneixement i consentiment.

Així, en els *estudis de laboratori*, la participació del voluntari, quan és necessària (i no és el cas, per exemple, d'estudis en animals d'experimentació), s'acostuma a limitar a la cessió de material orgànic (sang, mostres biològiques, teixits o òrgans) per a finalitats diferents de l'atenció mèdica de l'individu. Encara que aquesta participació no representi cap risc ni dany per al subjecte, també és obligada la seva plena informació de les finalitats de l'estudi i el seu consentiment, amb exigències específiques de confidencialitat i relatives (en els casos de preservació de la mostra en el temps, per exemple, per congelació) als seus usos futurs.

Els estudis *observacionals* es limiten, com diu el seu nom, a l'observació d'individus sans (per exemple, estudi de la taxa de diabetis en un sector determinat de la població) o malalts (per exemple, estudi de l'evolució dels pacients ingressats en unitats coronàries per infart de miocardi). Malgrat que, en casos com el segon, el més freqüent és que no hi hagi cap manipulació del malalt diferent de la necessària per a l'assistència ni cap risc afegit, cal també que aquesta persona conegui formalment que és objecte de recerca i atorgui el seu consentiment perquè les dades clíniques de la seva malaltia siguin utilitzades amb aquesta finalitat i amb les corresponents exigències de confidencialitat. Quan (com en el primer dels exemples proposats) l'estudi comporta una manipulació, en aquest cas extracció sanguínia, el subjecte n'ha de conèixer l'existència i els riscos i, també, consentir-hi explícitament.

L'*assaig clínic* és el tipus d'estudi amb més exigències ètiques i on el ciutadà necessita més sovint uns coneixements explícits per decidir la seva participació

de manera responsable. Es tracta d'un autèntic *experiment* (cal no tenir por del nom) que comporta sempre un tipus de manipulació o una altra i el risc corresponent. L'assaig clínic representa la situació més emblemàtica de consentiment del participant (*vegeu la pregunta 20*). Cal recordar, però, que el consentiment de l'individu és una exigència en *tot* tipus de recerca en humans.

## 10. Què són els estudis observacionals?

Recollir i comunicar les observacions de l'experiència mèdica és gairebé tan antic com la mateixa medicina, i es pot considerar recerca quan es tracta d'una recollida metòdica, sistemàtica i rigorosa. S'anomenen *observacionals* aquells estudis en humans sans o malalts en els quals l'investigador no intervé sobre els subjectes estudiats i es limita a observar-los. Més enllà de les senzilles descripcions de casos aïllats o de sèries de casos amb característiques comunes, hi ha diferents tipus d'estudis observacionals.<sup>14</sup>

Els *registres* representen la recollida sistemàtica de dades seleccionades de tots els individus, sovint pacients amb una característica comuna, per exemple, una malaltia (com ara infart de miocardi), condició (com ara l'embaràs) o tractament (com, per exemple, una operació quirúrgica determinada), que són atesos en un àmbit del sistema sanitari (un hospital o tots els d'una àrea, centres de salut, etc.). Els registres es poden executar durant un període de temps estipulat o ser continus, sense límit temporal establert. Els registres permeten l'observació de diferents característiques dels processos estudiats (demografia, taxa de mortalitat, taxa de complicacions, etc.) al llarg del temps i poden ser especialment útils per conèixer el curs de la malaltia o condició i els resultats de l'atenció de la salut.

Els estudis anomenats de *cohorts* tenen un disseny més complex. Clàssicament busquen establir la possible associació entre una *exposició* (per

exemple, un suposat contaminant ambiental) i un *resultat* (per exemple, una malaltia determinada) com a possible conseqüència de l'exposició. Amb aquesta finalitat, es recull activament una població (o cohort) d'individus sotmesos a l'exposició i una altra d'individus no sotmesos i totes dues cohorts se segueixen al llarg del temps. A vegades, la recollida i el seguiment són amb caràcter retrospectiu. Al final d'un període especificat s'examina i es compara la taxa dels resultats (malaltia o esdeveniment) buscats com a possible conseqüència de l'exposició en totes dues cohorts. Amb mètodes estadístics s'analitza fins a quin punt és plausible que hi hagi una associació entre l'exposició i el resultat. També s'acostumen a anomenar estudis de cohorts, encara que no consisteixen en dos grups tan ben definits, aquells estudis similars als registres en què s'inclouen tots els pacients afectats d'una malaltia determinada o tots els individus (o una mostra representativa) d'un àmbit donat, per seguir-los al llarg del temps amb una finalitat analítica múltiple especificada entre diverses exposicions i resultats. L'estudi Framingham, en què més de 5.000 habitants d'un poble dels Estats Units han estat seguits durant més de vint anys, n'és un exemple clàssic. L'estudi (que continua encara amb cohorts subsegüents) ha permès establir la importància i l'associació de diferents factors de risc amb les malalties coronàries (hipertensió, hipercolesterolèmia, tabac, diabetis, etc.).

L'altre tipus clàssic d'estudi observacional són els estudis de *casos i controls*. Tenen alguna similitud amb els estudis de cohorts, però en difereixen en una característica essencial: els individus que ja han sofert l'esdeveniment d'interès o casos (per exemple, un càncer de pulmó) s'inclouen en l'estudi quan aquest esdeveniment ja s'ha posat de manifest, i no abans, com en els estudis de cohorts. Els individus del grup de comparació, o *controls*, són tan similars com sigui possible als casos, llevat de l'existència de la malaltia d'interès. No hi ha seguiment. La comparació dels dos grups permet veure en què difereixen els dos grups pel que fa a la variable d'exposició que es vulgui avaluar. En l'exemple posat, la proporció de fumadors seria molt més alta en els individus

amb càncer de pulmó que en el grup de persones de control, equiparables amb el primer grup de persones, fora de l'existència de càncer. Una altra vegada, la comparació entre els dos grups amb mètodes estadístics acurats permet suggerir la possibilitat d'una associació entre l'exposició i el resultat. Va ser en un estudi amb aquest disseny en què es va considerar, per primera vegada amb efectes convincents, que ser fumador predisposava al càncer de pulmó.

Tots dos tipus d'estudi, el de cohorts i el de casos i controls, permeten suggerir que hi ha una associació entre una exposició i una possible conseqüència d'aquesta exposició. Que aquesta associació sigui del tipus causa-efecte és una qüestió molt més complexa a la qual no es respon amb un simple estudi. Els estudis de casos i controls estan molt més exposats al risc de diferents biaixos que els de cohorts, però els de cohorts són molt més costosos per la seva exigència de temps de seguiment. Tots dos han estat útils per a l'establiment de l'existència de factors de risc de malalties i, especialment els de cohorts, per avaluar efectes indesitjables a llarg termini o resultats en condicions habituals de pràctica clínica. En canvi, pel que fa a l'avaluació de l'eficàcia terapèutica, representen un tipus d'evidència molt més feble que els estudis experimentals o assaigs clínics.

## **11. Com es comprova l'eficàcia dels medicaments?**

Comprovar que un medicament és eficaç (és a dir, que actua, que fa l'efecte per al qual es proposa) representa, malgrat la seva aparent senzillesa, una de les qüestions centrals i més complexes de la recerca en ciències de la salut. Per respondre-hi, hi ha molts fets establerts i unes quantes qüestions encara obertes.

Aquí entenem per *medicaments* aquells fàrmacs que ja han superat la fase de recerca preclínica (laboratori, experimentació animal) i estan disponibles

perquè el seu efecte sigui avaluat en humans. Això últim no és pas tan simple com el que moltes persones podrien pensar, per exemple dient: si després de prendre una pastilla per al mal de cap, el dolor desapareix, això vol dir que la pastilla fa efecte. Seria l'antic aforisme llatí: després d'això; per tant, a causa d'això. Però aquest raonament moltes vegades és fals: el mal de cap pot haver marxat per si sol, i sense fer més subtilitats no tenim manera de saber si el medicament hi ha intervingut. Aquestes subtilitats acostumen a ser el tipus d'estudi que s'anomena *assaig clínic*. Un assaig clínic (*vegeu la pregunta 17*) és un experiment en què, amb el consentiment de cadascun dels participants, es compara l'efecte del medicament en un grup d'individus que el reben amb un grup de control que no el rep. Diferents variacions d'aquesta idea fonamental són: un grup que rep una dosi i l'altre grup una altra, per comparar l'efecte de cada dosi; o bé, en lloc d'un grup de control, cada grup rep un medicament actiu diferent i es comparen els dos medicaments entre si, o bé, finalment, més de dos grups, cadascun amb un element diferent de comparació. Sigui quina sigui la modalitat de disseny, la característica essencial de l'assaig clínic és l'anomenada *aleatorització*, és a dir, que els participants són distribuïts en cadascun dels grups terapèutics *a l'atzar*. Distribuir un nombre suficient de participants a l'atzar és pràcticament l'única garantia que tinguin, com a mitjana, les mateixes característiques en els dos (o més) grups de l'assaig i que, per tant, només tinguin com a diferent el tipus de tractament o d'intervenció rebut. Això permet, amb una fiabilitat elevada i de manera objectiva, esbrinar quin és l'efecte d'aquest tractament, el que s'entén per eficàcia. Per dur a terme aquesta idea aparentment tan simple de manera adequada hi ha una gran riquesa d'exigències metodològiques. La interpretació dels resultats d'un assaig clínic no sempre és lineal i està sotmesa a un nombre de regles i també de limitacions, en les quals cal tenir formació i experiència a l'hora d'aplicar aquests resultats a la pràctica clínica.

L'assaig clínic és una mena de joia de la corona de la metodologia de recerca en terapèutica, l'instrument que ha permès, en teoria, assolir més certesa en el

coneixement de l'eficàcia dels fàrmacs. Actualment, no es pot introduir al mercat farmacèutic cap fàrmac l'eficàcia del qual no estigui avalada per una complexa sistemàtica reglamentada d'assaigs clínics (*vegeu la pregunta 17*). Però, paradoxalment, una gran part dels fàrmacs que van transfigurar la medicina del segle xx i millorar espectacularment la salut humana (penicil·lina, insulina i altres teràpies de substitució hormonal, etc.) van ser introduïts i acceptats sense cap mena d'assaig clínic. També ha estat així en moltes operacions quirúrgiques (apendicectomia, marcapassos) i intervencions salvadores (a ningú no li ha passat pel cap fer un assaig clínic de la transfusió sanguínia en casos de xoc hemorràgic o de trasplantaments de ronyó, cor o fetge). Encara que en absència de l'assaig clínic també es devien fer moltes provatures amb efectes fatals per als pacients, com s'explica aquesta situació aparentment contradictòria en la qual un mètode rigorós de recerca permet menys avenços?

L'explicació rau en la magnitud de l'efecte terapèutic. L'efecte de la penicil·lina, de la insulina o de la transfusió de sang en casos de xoc és tan espectacularment gran, tan *evident* per si mateix, que no necessita més proves accessòries. Amb els avenços posteriors a la seva introducció, pràcticament no hi ha terapèutiques amb efectes d'aquesta magnitud; quasi tots els fàrmacs de les darreres dècades tenen efectes petits o mitjans i la seva eficàcia no ha resultat segura i ben establerta sense l'assaig clínic. Aquesta és la situació que es pot anticipar per a pràcticament tots els fàrmacs que s'introdueixen en el moment actual.

Però l'assaig clínic, malgrat el seu rigor científic, dóna una certesa elevada de l'eficàcia d'un medicament en condicions experimentals que no necessàriament corresponen a la vida real: per participar en un assaig calen una sèrie de requisits per garantir que l'efecte buscat es posarà de manifest en condicions de la màxima puresa possible. Generalment, els pacients inclosos a l'assaig solen ser més joves (a vegades molt més joves) i més lliures de malalties

concomitants que la majoria dels pacients que a la vida real, en què sovint, especialment en malalties cròniques, són més grans i amb pitjor salut que els participants en l'experiment. L'assaig clínic, per tant, és una eina essencial que no dona resposta a totes les preguntes.

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

Aquesta és una pregunta difícil. El terme *estudi* implica un concepte més ampli, antic i genèric que la paraula *assaig*. Un estudi clínic és aquell que es duu a terme en persones malaltes (etimològicament, la paraula *clínic* vol dir "lilit", és a dir, "estudis en persones enllitades"), però amb el temps el seu significat ha englobat molts tipus d'estudis, fins i tot en persones sanes amb una finalitat última d'aplicació mèdica. L'assaig clínic va néixer oficialment bastant tard, a meitat dels anys quaranta, de la mà de *sir* Austin Bradford Hill, que va aplicar la metodologia estadística a l'estudi de l'efecte de l'estreptomocina en la tuberculosi. L'essència del mètode consisteix a escollir dos grups de pacients iguals i a un dels grups donar-li el tractament que volem provar, i a l'altre, un tractament ja conegut, que fa el paper de control o referència. Un cop acabats els tractaments, es comparen els resultats entre ambdós grups amb l'ajuda de l'estadística. A la pràctica, la qüestió és més complicada, ja que s'ha d'"aleatoritzar" i tenir en compte més coses, però d'això ja en parlarem en un altre moment.

Per acabar d'entendre què és un assaig clínic hem de buscar una perspectiva històrica. Hem de recordar que el primer medicament dissenyat químicament va ser el Salvarsan l'any 1909, per al tractament de la sífilis (encara que hi havia alguns medicaments d'origen vegetal com la cinina), que l'aleatorització va ser introduïda el 1923 per l'estadístic Fisher, que al placebo se li va reconèixer el seu rol com a eina de treball en un assaig de la sanocrisina l'any

1931, que l'emascament de les dades va ser introduïda per Dihel l'any 1938 i que les sulfamides (segon gran medicament de síntesi) havien estat descobertes per Domagk el 1935. Abans d'aquestes fites, els medicaments que s'utilitzaven no havien estat provats mai realment en malalts. El seu ús es basava en hipòtesis fisiopatològiques més o menys creïbles, en arguments d'autoritat, intuïcions i fins i tot pensaments màgics. Després del sotrac de la Segona Guerra Mundial, i seguint els ensenyaments de Bradford Hill i altres estadístics, els medicaments, cada vegada més, han hagut de demostrar la seva efectivitat mitjançant l'eina dels assaigs clínics.

En paraules de Bradford Hill, un assaig clínic és “un experiment en éssers humans, curosament i èticament planificat, amb el fi de respondre a una pregunta concreta i estructurada”. Aquesta definició molt genèrica i abstracta es concreta a la pràctica en un estudi en malalts, que es divideix en dos grups tan semblants com sigui possible, que se sotmeten a una intervenció, a un tractament, i se segueixen paral·lelament fins a arribar a un resultat predefinit, a un canvi en l'estat de malaltia, a la curació si és possible. En sentit ampli es poden considerar assaigs clínics estudis metodològicament molt diversos fets en éssers humans, però en sentit estricte un assaig clínic és un estudi d'intervenció en grups de malalts amb un seguiment paral·lel, aleatoritzat i emmascarat. Al llarg dels anys, els assaigs clínics han adquirit un gran prestigi com a eina sòlida d'adquisició de nous coneixements, però també han sofert atacs i acusacions de fer servir els malalts com a conillets d'índies. Aquest clima els resta acceptabilitat i, per això, és possible que alguns promotors n'evitin el nom, i parlin d'estudis clínics en comptes d'assaigs clínics.

Des que un medicament es comença a provar en animals fins que es pot posar a la venda per a l'ús en persones hi ha un camí molt llarg i molt car. Aquest camí es fa sobre un empedrat d'assaigs clínics de complexitat i risc diferents, segons el moment de desenvolupament del medicament. En l'avaluació de medicament, es diferencien diverses fases:



- Fase I, en la qual es vol conèixer la “dosi màxima tolerada” d’un medicament sense que provoqui efectes inacceptables. Se sol dur a terme en pacients (de càncer o infectats per VIH) que són seguits per examinar efectes adversos i no tant per si el medicament té un efecte en la malaltia. Els primers voluntaris reben dosis baixes i s’examina com el toleren, i en el grup subsegüent aquestes dosis s’incrementen. Els estudis de fase I no solen oferir cap mena de benefici als voluntaris participants.

- Fase II, que es fa quan la dosi i els efectes adversos del medicament es coneixen. A la fase II, en què participen més voluntaris, els efectes indesitjables es volen definir millor, i també es vol conèixer com el fàrmac afecta la malaltia en estudi. Els subjectes voluntaris participants poden obtenir algun benefici de la seva participació, però no es pot assegurar.

- Fase III, en la qual, en un nombre de pacients més gran que a la fase II, es compara el nou fàrmac amb un altre fàrmac comunament utilitzat en la malaltia que s’estudia o es compara amb placebo. L’assaig de fase III està dissenyat per esbrinar si el nou fàrmac és veritablement beneficiós o aporta més beneficis que riscos en la condició clínica en què es vol aplicar.

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

A la pregunta anterior s’ha procurat donar resposta a què és un assaig clínic i s’ha dit que era un estudi en grups paral·lels de malalts, en què cada grup rebia un tractament, l’experimental o el de control, i en acabat es comparaven els resultats en els dos grups, per decidir quin havia estat el millor. També s’ha dit que la qüestió era una mica més complicada i que d’això se’n parlaria més endavant. Doncs ara toca parlar de quina és la pega: es tracta de no fer trampes en aquest joc, encara que sigui sense voler.

Els humans tenim tendència a veure allò que esperem. Quan s'està enamorat es veu venir la persona estimada pel carrer i quan està a prop es veu que en realitat era una altra persona que s'hi assemblava. També quan s'està malalt es vol veure que un es cura i quan un pacient es medica el metge espera veure'l guarit. Com més intens és el dolor o més dura és la situació, més forts són aquests sentiments. Aquest preàmbul és per dir que en el context d'un assaig clínic es produeixen forces, fins i tot subconscients, que poden fer que els pacients que hagin de participar es distribueixin afavorint un grup o l'altre, segons les esperances de qui fa la distribució, l'investigador. La manera d'evitar que les preferències personals influeixin en els resultats és assignar els pacients a l'atzar en un grup o en l'altre. És el mateix que quan comença un partit de futbol i l'àrbitre reparteix el camp tirant una moneda a l'aire, per no afavorir expressament cap equip. En certa manera, es pot dir que en la distribució dels pacients a l'atzar en un grup o en l'altre no sols hi ha una qüestió científica, sinó també de justícia; cap no rep un avantatge intencionadament. El tema encara és més important: es pot dir que gràcies a utilitzar l'atzar l'investigador preserva la seva innocència, respecte als beneficis o perjudicis que pugui causar en incloure un pacient en un grup o en l'altre. Òbviament, en segons quines situacions es preferiria fer trampes assignant els pacients on sembla millor, saltant per sobre del perill d'equivocar-se, però èticament és millor evitar aquestes trampes.

Hi ha altres raons per fer una distribució aleatòria de pacients que són una mica més difícils d'entendre i que demostren la seva influència no en començar l'assaig, sinó cap al final, quan s'ha d'avaluar. En aquest moment s'han d'utilitzar mètodes estadístics que ens han de dir si hi ha diferències i si aquestes diferències tenen un valor real. Usualment es diu que les "diferències han de ser significatives" i, per afirmar-ho, els mètodes estadístics intenten demostrar que la diferència trobada no s'ha produït per casualitat, per atzar. És una situació semblant a una cursa de corredors, en la qual perquè hi hagi un guanyador just tots han de sortir de la mateixa ratlla i recórrer la mateixa

distància. En un assaig o estudi clínic, l'única manera de poder afirmar que no hi ha cap avantatge intencionat és, en el moment de començar, fer una distribució dels pacients a l'atzar entre els grups per comparar. Certament, hi haurà diferències entre uns pacients i els altres, degudes a la variabilitat biològica, però aquesta variabilitat exerceix la seva influència habitualment per atzar, especialment *a priori*. Fent la distribució a l'atzar no afegim cap factor addicional que pugui modificar les diferències entre els grups, i les proves estadístiques es podran aplicar d'una manera vàlida per excloure l'efecte de l'atzar i demostrar l'efecte farmacològic.

S'ha de tenir en compte que el que dóna valor a totes les proves estadístiques és la certesa que la distribució s'ha fet a l'atzar, que és aleatòria. No val dir que tots els pacients han vingut "per casualitat" o que no s'ha influït voluntàriament en la seva distribució. S'ha de poder afirmar amb certesa científica que la distribució és aleatòria utilitzant qualsevol mètode acreditat per fer-ho, i que sigui creïble per a la comunitat científica. Qualsevol altre mètode es considera que pot introduir biaixos inesperats o factors de confusió que invalidarien les conclusions a què es pugui arribar.

La distribució a l'atzar, l'aleatorització, constitueix un dels elements més difícils de traspasar i fer entendre als pacients. D'altra banda, aquí rau la importància de la seva comprensió, ja que constitueix una de les raons que més sovint expliquen la no-participació.

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

Quan s'ha parlat de l'aleatorització s'ha comentat que els humans tenim tendència a veure el que esperem que passi. Aquest fet és molt important en recerca, perquè pot induir a interpretacions falses. Una manera d'evitar que

s'afavoreixi prèviament un tractament o un altre, una intervenció o una altra, o algun dels grups que es comparen en una recerca, és que ningú no sàpiga què s'està donant a cada grup de pacients. Això es fa amb unes tècniques que es coneixen com a *emascament*, és a dir, com si els medicaments anessin amb una disfressa. Tècnicament, són els farmacèutics els que preparen ambdós medicaments amb la mateixa aparença i els envasen en uns flascons numerats també semblants dels quals només es pot saber el contingut pel número de l'etiqueta. La llista dels números i les composicions és secreta i sols la sap el farmacèutic; usualment es guarda en un sobre segellat que només s'obre en cas d'emergència o al final de l'assaig, quan es vol interpretar els resultats. Quan ni el pacient, ni el professional de la salut —habitualment són els infermers els que donen el producte— ni el que avalua els resultats saben la composició de les píndoles, es diu que l'assaig s'està fent “amb cegament triple”. Quan sols el pacient i el professional de la salut no saben el que s'està donant, l'assaig és “amb cegament doble”. I quan només els malalts desconeixen el contingut real de les pastilles es diu que és “amb cegament simple”. Aquesta complicació s'adopta perquè les expectatives de ningú no puguin modificar els resultats i completa el blindatge contra les influències espúries que s'estableix amb l'aleatorització. D'aquesta manera, un no pot saber si està prenent un medicament o un placebo, ja que altrament s'anul·laria l'efecte d'aquest placebo. Per fer compatible aquesta incertitud amb l'obligació ètica d'informar, en el full d'informació al pacient es diu que en algun moment podrà prendre un medicament placebo, però que no se li dirà quan.

De vegades, l'emascament és molt difícil o impossible i es busquen solucions tècniques molt complicades, com ara donar dos medicaments semblants alhora, un de real i l'altre placebo encreuadament. Les intervencions quirúrgiques o altres maniobres invasives no se solen imitar amb placebos per raons ètiques, encara que en alguna experiència s'hagin dut a terme.

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

La recerca terapèutica és una part de la recerca en ciències de la salut i resulta difícil delimitar la resposta a aquesta pregunta. Terapèutica seria la recerca que vol descobrir nous tractaments o millorar els ja coneguts. La forma que prendria en la seva realització és molt diferent segons el camp terapèutic que es vol treballar. Per exemple, una nova vacuna per al virus de l'Ebola té un perfil diferent que l'estudi d'un nou antidiabètic o la recerca d'un nou anticòs monoclonal per destruir un tipus específic de cèl·lula cancerosa que expressa un marcador determinat en la seva membrana. En general, es considera que els assaigs clínics de fase III són l'eina més emprada en la recerca terapèutica, quan el fàrmac ja ha superat les etapes de recerca farmacològica i se'n vol confirmar l'eficàcia i la seguretat enfront d'una malaltia. Usualment es comparen dos grups de tractament: a un se li dóna un tractament conegut o un placebo, el *grup control*, i a l'altre se li dóna el nou medicament, i s'anomena el *grup experimental*. Depenent de la malaltia que s'estudia s'examinen unes qualitats o quantitats diferents; per exemple, si estudiem un antidiabètic examinarem els nivells de glucosa a la sang, i si estudiem la hipertensió, els nivells de pressió arterial. També es pot mirar si la persona té urticària o mal de cap. Habitualment, s'examinen els signes i símptomes que reflecteixen més bé l'evolució de la malaltia i que en el llenguatge professional s'anomenen *variables específiques*. Moltes vegades, el malalt no entén què li estan examinant, atès que el que li interessa són les variables lligades a la qualitat de vida, a la supervivència i a l'evolució favorable de la malaltia. Quan és necessari agafar un altre variable en comptes de la que realment es voldria mesurar, es diu que s'està analitzant una variable subrogada, que reflecteix tan exactament com es pot el que realment es voldria mesurar. Hi ha diferències entre el que és l'acció farmacològica (mecanisme d'acció del medicament) i l'efecte terapèutic (disminuir el risc que comporta patir la malaltia). Es pot dir que el nivell de glucosa és una variable subrogada de l'evolució de la diabetis que mostra l'acció farmacològica i que ens permet suposar que, si es manté

normal, el malalt té menys perill de complicacions. Cada vegada més es consulta amb els pacients quan es vol dissenyar un assaig clínic, a fi de veure què els interessaria que fos analitzat amb relació a la seva malaltia. D'aquesta manera, la recerca s'aproxima més a la millora de la qualitat de vida que necessiten els pacients.

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

Tothom sap que els medicaments poden fer mal. És una experiència corrent que si es prenen massa pastilles en acabat es pot tenir cremor d'estómac. Això es pot considerar un efecte advers d'un medicament. En la realitat, les possibilitats d'efectes indesitjats són molt nombroses i es podria dir que cada medicament té un perfil d'efectes adversos bastant específic: uns fan mal d'estómac, altres produeixen anèmia, uns altres mal de cap, etc. Avui, aquests fenòmens són quasi una qüestió de salut pública i les sospites de reaccions adverses als medicaments es recullen i s'estudien epidemiològicament. Si un pacient creu que un medicament li està fent mal ho ha de dir al seu metge o al seu farmacèutic, els quals han d'omplir un fitxa que l'han de fer arribar a l'Agència de Control de les Reaccions Adverses als Medicaments. A escala europea, a Uppsala (Suècia) hi ha un centre que recull i estudia totes les reaccions adverses als medicaments que es produeixen a Europa.

El problema és complicat, perquè molta gent pren més d'un medicament alhora i és difícil saber quina ha estat la causa dels símptomes indesitjats. Les relacions de causalitat són difícils d'esbrinar. Encara és més difícil quan el medicament és nou i no se sap què pot produir. En aquests casos i quan es participa en un assaig clínic, es canvia el concepte i, en comptes d'efecte advers, es parla d'un *esdeveniment advers*. Tot allò dolent que passa a un pacient en un estudi clínic es considera un esdeveniment advers i es classifica

de la manera més exacta possible. El National Institute of Health publica un catàleg dels esdeveniments més freqüents amb el nom de *Common Toxicity Criteria for Adverse Events* [http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE\\_4.03\\_2010-06-4\\_QuickReference\\_8.5x11.pdf](http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-4_QuickReference_8.5x11.pdf).

Aquest document de 77 pàgines permet classificar els esdeveniments adversos per les seves característiques, localització a l'organisme i intensitat, s'actualitza periòdicament i permet estandarditzar l'experiència clínica. En tots els assaigs clínics es registra la freqüència de les reaccions adverses, tant en els grups experimentals com en els de control, que de manera habitual poden aparèixer en un 10-25% dels pacients que hi participen. Per establir la causalitat entre un medicament i un esdeveniment són necessaris estudis aprofundits i la col·laboració entre especialistes.

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

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

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

Hom diferencia la recerca terapèutica de la no terapèutica segons el benefici potencial, en principi incert, que en pugui obtenir la persona voluntària que hi participa. En el cas de la recerca terapèutica són malalts, però hi ha situacions i fases en el desenvolupament de nous fàrmacs en què és necessària la participació de persones sanes. Aquest és el cas dels assaigs clínics de fase I de nous fàrmacs, en què no hi ha aleatorització. Un cop s'ha superat la fase anomenada *preclínica*, de recerca de laboratori i en animals d'experimentació, s'entra en els assaigs clínics de fase I, en què s'examinen els processos bioquímics, els fisiològics, el mecanisme d'acció i, en definitiva, l'efecte del fàrmac sobre l'organisme en funció de la seva concentració i la dosi administrada. Això ha de permetre determinar el rang de dosificació del fàrmac que minimitzi el risc de toxicitat. També són estudis de fase I aquells que, també en voluntaris sans, es duen a terme per determinar la bioequivalència (equivalència biològica *in vivo*) entre un ingredient actiu d'un producte de marca i el seu genèric (és a dir, aquell producte que ha perdut la patent i és elaborat per un altre fabricant que no és el que posseïa la patent i marca). No és així en el cas dels fàrmacs per al càncer o per a la infecció de VIH, en els quals, coneixent-se la toxicitat dels fàrmacs, aquests estudis de fase I es fan en malalts.

De la mateixa manera, en algunes infeccions en què hi ha un tractament efectiu pot ser necessari induir la infecció en subjectes sans a fi de guanyar nou coneixement sobre el mecanisme d'acció de l'agent infecciosos o la manera de reaccionar de l'organisme a la infecció. Això pot ser molt útil amb vista a la prevenció, diagnòstic o tractament i, especialment, quan els models animals són molt imperfectes. S'ha de recordar que, fins i tot abans que s'identifiqués



l'agent causal de la verola, Edward Jenner va haver d'induir la infecció en un jove sa després d'haver-li administrat la vacuna que proposava (material provinent d'un tipus de verola que afectava els animals bovins). Milers d'individus al llarg del segle XX s'han empassat, han inhalat o han rebut injeccions de tota mena de patògens en la cerca d'un millor coneixement sobre l'agent infecciós, la seva transmissió, el seu curs clínic i la resposta a diferents mesures preventives o terapèutiques. L'autoexperimentació també és abundant en l'estudi de les malalties infeccioses.<sup>15</sup> Aquests "models humans" de la infecció permeten avaluar l'eficàcia de les respostes immunes naturals o adquirides (vacunes) d'una manera que rarament poden oferir les observacions amb infeccions naturals. Tanmateix, les diferències entre les infeccions naturals i experimentals resulten rellevants quan es validen els resultats dels estudis, els quals s'han de prendre amb molta cura, sobretot en fer extrapolacions a altres condicions allunyades del context experimental.<sup>16</sup>

Aquestes recerques en les quals l'individu participant no obté cap benefici directe (deixant al marge les raons de la seva participació) obliguen a valorar encara amb més atenció el benefici (per a altres) i el risc (per al voluntari sa) de la intervenció. Per un principi de justícia, no es poden fer sobre poblacions vulnerables (presoners, infants, discapacitats). Els voluntaris sans participants solen ser gent jove universitària que reben una compensació per la seva participació, però el procés i la forma de reclutament o crida han de ser explícits en el protocol. En individus sans i en recerca no terapèutica, el risc i el desconfort, conseqüència de la participació en l'estudi, han de ser mínims, i s'entén aquest risc com aquell amb probabilitat i magnitud de dany o desconfort anticipat no més grans de les que es puguin trobar en la vida diària o en el curs d'exàmens i proves, físiques i psicològiques, rutinàries. Cal emfatitzar la necessitat que el voluntari sa participant en un estudi rebi una informació precisa de per què l'estudi es fa amb voluntaris i de l'inconvenient de les altres alternatives.

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

La recerca biomèdica és una activitat costosa i el seu finançament requereix aportacions que sovint, especialment quan es tracta de recerca en medicaments, provenen de la indústria farmacèutica. El Reial decret 223/2004, d'assaigs clínics, a l'article 2 conté les definicions dels termes més emprats i que han de tenir un significat unívoc en l'àmbit d'aplicació de la llei. Així defineix el promotor: individu, empresa, institució o organització responsable de l'inici, la gestió o el finançament d'un assaig clínic. Aquesta definició, adaptada al Reial decret, no expressa tot el que moltes vegades és el promotor. Quan es tracta d'una indústria, sol ser, a més, la propietària de les patents que protegeixen la molècula que s'investiga i que ha concebut el disseny i les finalitats de l'assaig. De vegades, un assaig pot estar promogut per una societat científica, una associació de pacients o qualsevol altre interessat a millorar el coneixement d'un fàrmac o el tractament d'una malaltia. El que demana la llei és que el promotor sigui clarament identificable en una persona, ja que serà el responsable de les conseqüències de l'assaig i d'afrontar possibles indemnitzacions, si s'escau. Totes les responsabilitats dels que intervenen en un assaig clínic estan definides a les Normes de bona pràctica clínica, que es poden trobar a la pàgina web de l'AEMPS.<sup>a</sup> El promotor figura com a responsable màxim de l'assaig, de seleccionar els investigadors, de proveir els productes d'assaig i d'assignar funcions i responsabilitats a tothom, inclòs el control de qualitat de l'assaig.

L'investigador és el responsable del contacte directe amb el malalt i d'interpretar el protocol d'actuació per dur a terme l'assaig. Si és l'investigador principal, és l'encarregat de dirigir l'assaig a l'hospital o centre de què es tracti.

---

<sup>a</sup> [http://www.aemps.gob.es/industria/inspeccionBPC/docs/guia-BPC\\_octubre-2008.pdf](http://www.aemps.gob.es/industria/inspeccionBPC/docs/guia-BPC_octubre-2008.pdf).

L'investigador pot ser principal i únic en un centre, o tenir un o més investigadors col·laboradors. El promotor escull el facultatiu que en cada situació creu que pot fer millor aquesta tasca. Un investigador pot ser alhora investigador i promotor, especialment en la recerca clínica independent. L'investigador principal és habitualment el responsable que l'atenció mèdica del pacient sigui correcta.

El monitor és una figura molt important en els assaigs clínics. És un professional amb experiència clínica i metodologia de treball molt acurada, que s'encarrega de coordinar els investigadors dels diferents centres que intervenen en un assaig clínic. Si l'estudi es fa en un sol centre, s'encarrega de controlar que tot es faci respectant les normes ètiques i seguint el protocol amb la màxima fidelitat i precisió. El monitor és escollit pel promotor i representa la seva "mà dreta". Si l'estudi és multicèntric, va a tots els hospitals implicats i controla que tot es faci com està previst al protocol i que tothom ho faci de la mateixa manera. Revisa tots els quaderns de recollida de dades i la seva veracitat d'acord amb les històries clíniques i documents font de cada pacient. Aquesta activitat disminueix la variabilitat estadística de les dades, a causa de les diferències en la manera de fer entre els investigadors, amb la qual cosa és més probable detectar les diferències reals entre els grups, els efectes farmacològics, si hi són. És una feina difícil, que requereix experiència i atenció. Les seves funcions estan descrites a les Normes de bona pràctica clínica, juntament amb les del promotor. Un altre avantatge que aporta el monitor és la garantia antifrau. Encara que investigador i promotor puguin ser una mateixa persona o encara que l'estudi es faci en un sol centre, disposar d'un monitor que faci bé la seva feina pot evitar confusions o desviacions tant involuntàries com fraudulentas. El bon funcionament i l'equilibri entre les tres figures descrites (promotor, investigador i monitor) és la millor manera d'obtenir uns estudis clínics d'alta qualitat.

El patrocinador no està definit en el document de referència de les Normes de bona pràctica clínica i es considera que és aquella figura, personal o organització, que finança un estudi. Pot pagar totes les despeses o només una part, com, per exemple, els medicaments utilitzats, algun aparell necessari, la pòlissa d'assegurances o qualsevol altra despesa necessària, però sense assumir les responsabilitats del promotor ni de cap altra figura de les implicades. Moltes vegades duen a terme aquest paper de patrocinador laboratoris comercials quan donen suport a estudis independents que utilitzen els seus productes. En aquests casos, és habitual que respectin la independència dels investigadors o dels promotors actius de l'assaig. Un assaig o estudi clínic requereix no solament capacitat investigadora, sinó també organitzativa i d'integració d'equips humans.

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

El consentiment informat (CI) és el nom que rep el procediment d'acceptació a participar en una experiència clínica per part d'un pacient amb coneixement de causa i condicions de llibertat. Aquest CI serà vàlid si el dóna una persona lliure (és a dir, no coaccionada), capaç legalment i capaç de fet per a aquella decisió i en aquell moment (és a dir, capaç i competent) i ben informada del que se li proposa i de les seves possibles conseqüències. Altrament, el CI en principi no és vàlid i l'actuació que es faci emparant-se en aquest CI no és ètica ni legalment correcta.

No és fàcil complir cadascun d'aquests requisits. Una persona es pot sentir coaccionada per entrar en un assaig perquè creu, per exemple, que obtindrà algun benefici per a si mateix (i això és freqüent en situacions de malaltia terminal o malaltia rara), o perquè té por que, si no accepta, se'l menystingui en el centre o pugui defraudar el seu metge (s'ha proposat a vegades que no sigui

el mateix metge responsable del malalt qui demani el CI). La persuasió, si és honesta, és legítima, però tan sols una línia tènue (ètica i no legal) la separa de la coacció.

Quant a la capacitat legal, tampoc no es pot ser taxatiu; si s'exclouen completament els menors hi haurà menys informació sobre malalties pròpies de la seva edat, i el mateix passa amb majors d'edat en situacions d'incapacitat de fet, total o parcial, típica d'alguna fase de certes malalties. Evidentment, ha de ser la necessitat del seu col·lectiu la que recomani la seva incorporació, no la disponibilitat de la seva vulnerabilitat.

Pel que fa a la informació, és el més difícil: la majoria de fulls d'informació no els redacta l'investigador, sinó la indústria que proposa la recerca, el promotor de la recerca. I, és clar, tenen sempre un caràcter legalista, una exhaustivitat àrida que els fa difícils de llegir i molt més de digerir; per tant, sovint són deshonestos, perquè no volen fer entendre, sinó tan sols omplir un tràmit. Sovint, els professionals i fins i tot els CEIC són còmplices d'aquest despropòsit habitual.

Amb l'ajuda dels fulls d'informació i fins i tot amb mitjans audiovisuals, la comunicació i el diàleg bilateral són una part fonamental del procés, i el professional és el responsable de calibrar la comprensió d'aquests fulls. El full de consentiment, normalment a part, explicita finalment si s'accepta o no la proposta i confirma que es compleixen els requisits d'una decisió autònoma. És cert que el CI s'ha de signar, datar i documentar, a fi que en quedi un registre, i que pot tenir implicacions judicials perquè el pacient pugui defensar els seus drets i perquè sigui prova que els requisits s'han respectat. Però l'important per als ciutadans és saber que en un assaig clínic, en principi, es tracta d'implicar-se en l'augment del coneixement dels professionals (de la societat, per tant), per poder ser més útils als futurs malalts. Així mateix, la persona que fa un CI ha de saber que potser per a ell la recerca no té cap avantatge, ha de conèixer

i acceptar algunes molèsties pròpies de l'assaig (a més de les de la seva malaltia), ha de conèixer i acceptar alguns riscos, ha de saber que en qualsevol cas tindrà un tractament correcte, ha de saber que pot no acceptar o que pot retirar-se'n després sense cap represàlia, i ha de ser informada de la marxa o dels resultats de l'assaig, etc. En resum, té dret a:

- Rebre informació sobre riscos i beneficis, verbal i per escrit, parlant obertament amb els investigadors i rebent resposta a qualsevol pregunta que se li acudeixi fer.
- Mantenir la confidencialitat de la seva identitat i de les seves dades mèdiques personals.
- Conèixer el que s'espera de la seva participació i com es durà a terme l'estudi (temps de durada, temps que implicarà la seva participació, lloc on es realitzarà, etc.).
- Conèixer si hi ha previstos incentius o compensacions, tant per a ell com per als investigadors.
- Conèixer quina informació personal o mèdica pot ser compartida amb altres investigadors o professionals relacionats amb el projecte.
- Abandonar l'estudi en qualsevol moment. La participació és sempre estrictament voluntària.
- Rebre qualsevol informació nova que pugui afectar la seva voluntat de participar.
- Continuar rebent resposta a les preguntes que se li acudeixin.
- Mantenir la seva privacitat i confidencialitat.
- Conèixer, un cop finalitzat l'estudi, el tractament que ha rebut (en els estudis emmascarats).

No tots aquests aspectes són prou coneguts per les persones a les quals es demana participar. S'ha de tenir sempre en compte que, a més dels requisits legals, el consentiment per a la recerca requereix una conversa oberta en la qual es puguin debatre tots els aspectes (que qui demana el CI ha de conèixer) i en unes condicions de diàleg obert, que prevegi tant l'acceptació com la negativa i tot amb un llenguatge comprensible. S'ha de tenir present que, en el cas de les persones menors d'edat, per entrar en un projecte de recerca cal el seu assentiment i el consentiment informat dels pares o tutors, però per sortir-ne el menor no ha de donar explicacions si no vol.

Malgrat la intenció original amb la qual es va crear el CI, a poc a poc ha anat passant d'un document dirigit fonamentalment a protegir el pacient cap a un document destinat més a protegir el promotor de la recerca o la institució on es porta a terme. Per això, molts documents de CI com més va tenen més pàgines, en bona part il·legibles per part del subjecte participant. Per aquesta raó, s'estan buscant fórmules per elaborar documents més curts i entenedors, amb tota la informació imprescindible. Alhora, entenent més el CI com un procés i no sols un document que les dues parts han de signar, s'insisteix cada cop més a introduir mecanismes (experiència iterativa) que permetin assegurar-ne la comprensió (per exemple, qüestionari sobre punts clau del CI). No hi ha dubte que les eines electròniques avui a l'abast poden facilitar i enriquir aquest procés.<sup>17</sup>

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

d'aquestes dades o mostres identificades i identificables. La Llei de recerca biomèdica estableix també que tota persona té dret a ser informada de les seves dades genètiques o d'altres de caràcter personal que s'obtinguin en el curs d'una recerca mèdica, la qual cosa és aplicable també a la persona que aporta mostres biològiques. S'haurà de respectar el dret a la persona a no saber, incloses aquelles descobertes inesperades que es puguin produir (elements que han de ser incorporats en el CI). Tanmateix, la llei també preveu que aquesta informació, segons el criteri del metge responsable, pugui ser necessària per evitar un perjudici en la salut o en els familiars biològics; en aquest cas, es pot informar un familiar proper o un representant, després d'haver-ho consultat prèviament al comitè d'ètica assistencial. Les dades genètiques de caràcter personal només poden ser utilitzades amb finalitats epidemiològiques, de salut pública, de recerca o de docència, sempre que l'interessat hagi expressat el seu consentiment o quan les dades s'hagin anonimitzat prèviament.<sup>b</sup>

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

La societat ha volgut garantir que mitjançant el procediment del consentiment informat cada ciutadà tingui l'oportunitat de decidir si accepta o no el que se li està proposant. És una ocasió per comprendre la proposta i poder dir que no si hom no en queda prou convençut. Es tracta de la pedra de toc fonamental pel que fa al respecte en el món sanitari i és un dels límits mínims de la bona pràctica professional. Sense consentiment vàlid no es pot legitimar una actuació sanitària, per més ben indicada que estigui.

---

b

[http://www.google.es/url?sa=t&ret=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&cad=rja&uact=8&ved=0CB8QFjAA&url=http%3A%2F%2Fwww.isciii.es%2FISCIIE%2Fes%2Fcontenidos%2Ffd-investigacion%2FLey\\_Investigacion\\_Biomedica.pdf&ei=rpcJVNC0I47jasbogVg&usg=AFQjCNFiuHEQ3Ie2Dn-2g5NmQteS8Z4oSg&sig2=IBT9ji\\_7FqzVZ8aZtzYMPA&bvm=bv.74649129,d.d2s](http://www.google.es/url?sa=t&ret=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&cad=rja&uact=8&ved=0CB8QFjAA&url=http%3A%2F%2Fwww.isciii.es%2FISCIIE%2Fes%2Fcontenidos%2Ffd-investigacion%2FLey_Investigacion_Biomedica.pdf&ei=rpcJVNC0I47jasbogVg&usg=AFQjCNFiuHEQ3Ie2Dn-2g5NmQteS8Z4oSg&sig2=IBT9ji_7FqzVZ8aZtzYMPA&bvm=bv.74649129,d.d2s)



En el món de la recerca, en el qual l'objectiu principal no és el benefici del malalt concret (com sí que ho seria en una actuació terapèutica dins de l'atenció sanitària habitual), no es pot pressuposar cap mena de consentiment tàcit o implícit, ni que sigui fruit d'un pacte només oral. Per a un projecte de recerca, el CI ha de ser tan formal com sigui possible, escrit i amb una informació quasi bé exhaustiva per poder donar-lo vàlidament.

Pel que s'ha dit fins ara, queda clar que la raó del consentiment informat descansa en el respecte a la pròpia dignitat de la persona. Si aquesta persona accepta riscos, dolors i molèsties i conscientment fa una aportació al coneixement sobre aquella malaltia, augmentarà la pròpia autoestima i el reconeixement dels altres, i això pot ser molt valuós en segons quines circumstàncies. Si accepta induït amb expectatives equivocades, amb falses esperances, se l'està enganyant. L'autèntic consentiment no es redueix a signar un document que no eximeix de responsabilitats jurídiques o penals. Ha de ser una decisió conscient i solidària. A més, cal recordar que el consentiment lliure i voluntari d'un pacient no justifica la realització d'una recerca èticament qüestionable.

Més enllà de la transcendència del CI, hi ha un debat persistent respecte de si en algunes circumstàncies el procés de l'obtenció del CI pot ser, si més no en un primer moment, prescindible. Una situació clara és aquella recerca que es porta a terme a urgències mèdiques i on el malalt està inconscient o no hi ha temps suficient per dur a terme el procés de CI. En aquestes situacions, d'acord amb la valoració que faci el CEIC/CEI, s'haurà de buscar el CI de familiars i del mateix malalt un cop estigui suficientment recuperat.

Una situació més debatuda és la que ara s'anomena *assaig d'efectivitat comparada* o *assaig pragmàtic*, en el qual, tot i que l'assignació als pacients participants pugui ser aleatòria, les intervencions que es comparen formen part

de la pràctica assistencial comuna (per exemple, comparar antihipertensius de diferents famílies) i en què, per tant, els riscos són previsibles o són menors. En principi, l'eficàcia es coneix, però, justament per les raons regulatòries que obliguen a fer assaigs comparatius amb placebo, els diferents fàrmacs existents (comercialitzats) no han estat comparats entre si i per això cal conèixer l'aportació relativa de cadascun en termes de beneficis, riscos o costos. Mentre que alguns, en situacions com aquesta, pensen que el CI segueix sent imprescindible, tot i que es pot reformular d'alguna manera,<sup>18</sup> per a d'altres, pensant en organitzacions sanitàries que aprenen (generen coneixement) contínuament i estan compromeses amb la transparència i la rendició de comptes, podria ser èticament acceptable procedir sense un CI formal o sense notificació als pacients individuals. Així ho consideren en aquells assaigs d'efectivitat comparada amb riscos mínims per als pacients i quan en la mateixa organització sanitària els pacients participen en els grups que determinen el grau de supervisió ètica de la recerca. La recerca, que aleshores estaria per sota del llindar de risc o d'incertesa quant als resultats (avaluats ja d'alguna manera), acabaria integrada dins de la mateixa atenció sanitària i sense requerir notificació directa als pacients involucrats, però sí a la "comunitat del sistema/organització" en què els pacients també participen.<sup>19</sup> Una situació semblant és la que es presenta en aquelles iniciatives de millora de la qualitat i que s'adrecen a l'atenció rutinària per afavorir-ne la millora. Sigui la situació que sigui, tothom està d'acord que ha de ser el CEIC/CEI qui determini en quina tipologia d'estudis el CI podria ser prescindible, si més no, el CI formal (escrit i signat).

La Declaració d'Hèlsinki emfatitza la importància del CI, tot i que parla de circumstàncies en les quals "si el metge considera essencial la no-obtenció del CI, les raons específiques de la proposta s'han de fer implícites en el protocol experimental i que serà tramès al comitè independent (CEIC/CEI)".

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

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

Si en qualsevol moment en l'atenció sanitària que hom rep sent parlar que es vol aplicar una teràpia experimental o posar a prova una alternativa terapèutica (un medicament, un nou procediment quirúrgic, un dispositiu), s'ha d'exigir que s'aclareixi ben bé si es tracta d'una recerca o d'una innovació sobre quelcom del qual no es coneixen completament els beneficis i riscos esperats. L'atenció sanitària corrent, justament aquella que ha estat avaluada en altres pacients o generacions precedents, disposa de suficient coneixement per considerar que els beneficis, en termes probabilístics, superen amb escreix els riscos potencials. Aquesta mena d'intervencions, ben provades, formen part dels procediments habituals que la comunitat científica i professional considera establerts i estan inclosos, en general, en el que s'anomena *guies de pràctica clínica*, que donen suport, amb el judici professional, a la major part de les actuacions professionals (siguin preventives, diagnòstiques o terapèutiques).

Qualsevol pacient, en la seva relació amb els professionals de la salut, a l'hora de conversar sobre possibilitats diagnòstiques o terapèutiques, ha de rebre informació suficient sobre el que es coneix (beneficis esperats, riscos previsibles) i el que no. Quan el que es desconeix predomina, s'ha d'aclarir si es tracta de recerca o d'innovació i en quin marc ètic i científic es duu a terme. Si es tracta de recerca o d'una innovació que s'allunya substancialment de la pràctica comuna, això s'ha de posar de manifest completament i les actuacions han d'anar d'acord amb els requeriments comentats en aquests documents (protocol d'estudi, avaluació per un comitè extern i independent sobre el compliment dels requisits ètics i la validesa científica, consentiment informat del participant voluntari).

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

Com s'ha dit, per conèixer si un nou tractament és eficaç es dissenyen experiments amb persones. Generalment, es comparen els resultats d'un grup que rep el nou tractament (grup "intervenció" o "tractament") amb els d'un altre que rep un tractament estàndard ja existent o bé un tractament inactiu biològicament. Aquests grups sovint es defineixen a l'atzar, i s'intenta que l'assignació dels participants sigui equitativa i representativa de la població a la qual pertanyen. Així doncs, ningú no tria on va a parar cada participant. Imaginem que 50 persones accepten participar en un estudi que compara un fàrmac nou amb un d'"estàndard" (ja provat i utilitzat en la pràctica clínica). Cada participant és assignat per atzar, ja sigui al grup "intervenció" o al grup "control". És com si tiréssim una moneda a l'aire cada vegada que hi hem d'incloure una persona (tot i que hi ha mètodes matemàtics d'aleatorització més sofisticats). Per tant, quan una persona decideix participar-hi té gairebé les mateixes oportunitats de prendre el tractament nou que l'antic. És la millor manera d'estar segurs que les diferències de resultats observades entre els dos grups, favorables o no, seran degudes a l'efecte del nou fàrmac. Això augmenta el valor científic dels resultats i la seva aplicabilitat pràctica.

Un assaig aleatoritzat està justificat sempre que hi hagi un desacord honest o indiferència dins de la comunitat clínica i científica sobre quin tractament és el més recomanable.<sup>20</sup> Precisament és aquesta manca de consens la que genera la necessitat d'un estudi.<sup>21</sup> En una situació d'"incertesa terapèutica" (*equipoise*), els participants poden ser assignats a qualsevol dels grups de l'estudi sense patir un desavantatge ressenyable. Aquest principi vol evitar la instrumentalització de les persones i fer compatible actuar en el millor interès dels pacients o subjectes de recerca i els objectius científics i socials de la

recerca. Aquesta situació d'incertesa terapèutica s'hauria de mantenir en tot moment perquè resulti acceptable èticament una recerca en humans. En un principi, si la pregunta de recerca és sòlida, no hi ha inconvenient ètic, perquè tenim la incertesa de quin grup anirà millor. Tan bon punt l'anàlisi pautada de resultats que es duu a terme durant l'estudi mostra que una branca de tractament és definitivament superior a l'altra, per respectar l'*equipoise* cal plantejar si l'assaig s'ha d'aturar. Aquesta qüestió no és fàcil de resoldre, especialment si els riscos són menors.

Fer comprendre al potencial participant aquest concepte és una part important de la feina dels investigadors quan recluten persones per als seus estudis. Hi ha estudis que constaten que els assaigs en els quals la incertesa terapèutica no semblava que es complís van registrar un baix reclutament quan la informació es va donar de manera honesta i accessible.

Però hi ha visions que qüestionen que l'*equipoise* sigui imprescindible per justificar un assaig. Des d'aquesta visió, el que importaria no és la indiferència entre els tractaments per al clínic o per a la comunitat científica, sinó la voluntat del subjecte de ser o no aleatoritzat,<sup>22</sup> assumint que és només ell qui ha d'avaluar i assumir el risc. De tota manera, no sembla adequat deixar completament sol el potencial participant en l'avaluació del risc. Fer això no permetria la participació de persones amb limitació de competència per a aquestes decisions, com, per exemple, infants o persones amb discapacitat intel·lectual. Fins i tot en el cas de persones amb un grau elevat de competència l'asimetria de coneixement, ja molt evident en assistència, ho és encara més en recerca, i això dificulta molt l'exercici d'una autonomia completa informada i lliure. De fet, molts pacients considerats competents i inclosos en assaigs aleatoritzats (especialment aquells reclutats pel mateix metge que els atén) pensen que a ells no els donaran placebo (*vegeu la pregunta 26*), encara que se'ls hagi explicat bé el que significa l'aleatorització (*vegeu la pregunta 22*, referida a l'equívoc terapèutic).<sup>23,24</sup>

Dit d'una altra manera, abans de proposar una recerca, els investigadors han de decidir honestament si poden demanar un sí a les persones que estan reclutant. L'autonomia del potencial participant s'expressa en la seva llibertat per acceptar o no, però l'autonomia responsable dels investigadors s'ha d'exercir a l'hora de plantejar o no i proposar o no un estudi.

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

El metge, en la pràctica clínica, té com a obligació primària la salut del pacient, amb qui estableix una relació de confiança i lleialtat. Per la seva banda, l'investigador clínic té com a fi primordial obtenir coneixement vàlid de l'experimentació amb persones. Per tant, quan coincideixen tots dos papers en la mateixa persona, es poden generar tensions ètiques entre ambdós objectius.

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

De fet, hi ha un corrent de pensament contrari a incloure els beneficis directes per als participants en el balanç risc/benefici dels estudis de recerca. Aquests beneficis molt sovint no poden ser garantits i fer-ho pot portar a l'equívoc

terapèutic. La Declaració d'Hèlsinki (document de referència sobre els aspectes ètics de la recerca), des de la versió d'Edimburg de l'any 2000, ja no distingeix entre recerca terapèutica i no terapèutica. En sentit estricte, cap recerca no hauria de ser considerada terapèutica, atès que l'objectiu directe és confirmar o refutar una hipòtesi, no proporcionar beneficis als reclutats. Però, d'altra banda, si no considerem d'alguna manera els beneficis potencials, difícilment podríem justificar cap mínim risc o molèstia, i això paralitzaria la recerca.

Així doncs, tota persona que participi en un estudi clínic ha de tenir clar que l'objectiu principal no és el seu benefici individual (aquest benefici és només possible), tot i que es vetllarà escrupolosament per la seva seguretat. De fet, els mateixos investigadors poden induir conscientment o inconscientment a aquest equívoc pensant que per participar es pot afavorir el malalt.

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

El placebo<sup>25</sup> és una substància inerta o procediment simulat que biològicament és similar al no-tractament, però clínicament, en alguns casos, pot produir efectes similars als tractaments actius (“efecte placebo”). Per tant, tot i ser considerat biològicament inactiu, quan s'utilitza en recerca pot produir efectes favorables i adversos en els pacients (efecte “placebo” o “nocebo”, respectivament), la qual cosa només pot significar que hi ha una arrel neuropsicològica al darrere.<sup>26</sup> En alguns estudis, els pacients que reben placebo poden experimentar fins a un 20-30% de millora dels símptomes. Per això, un nou fàrmac, per ser aprovat, sovint ha de demostrar que “és millor que el placebo”. Com altres mètodes ja esmentats (aleatorització, emmascarament), el control amb placebo contribueix a assegurar-se que totes les diferències observades entre els grups experimentals són degudes a la substància o intervenció estudiada. Sovint, per evitar distorsions en la valoració dels resultats és important que el pacient i, a vegades, els mateixos

investigadors no coneguin qui rep o no el placebo o la intervenció experimental (emascament). Això no vol dir que els pacients no hagin de conèixer aquesta possibilitat. El participant potencial sempre ha d'estar informat d'aquesta possibilitat abans de decidir la seva inclusió en l'estudi.

L'ètica d'incloure un grup control tractat amb placebo ha estat objecte d'ampli debat.<sup>21-31</sup> Rebre placebo com a "controls" podria, si més no, no anar en benefici dels pacients reclutats, i els professionals sanitaris tenen el deure de proporcionar el millor tractament al seu pacient (International Code of Medical Ethics, *A physician shall act in the patient's best interest when providing medical care*). No genera gaires reticències quan la malaltia que s'estudia no disposa de tractaments efectius provats en la pràctica clínica, però, quan disposem ja de tractaments d'eficàcia ben establerta en el moment d'iniciar els assaigs, sí que genera controvèrsies ètiques.

El problema és que les principals agències reguladores poden no aprovar certs nous fàrmacs si no es presenten estudis de comparació amb placebo.<sup>21,39</sup> Això pot esdevenir un incentiu per dissenyar estudis amb placebo. El nombre de pacients que cal reclutar en un estudi que té dues branques que comparen un nou tractament enfront d'un altre ja establert és molt superior que si es compara amb placebo. És evident que no totes les malalties objecte d'estudi mereixen la mateixa consideració en aquest aspecte. No és el mateix un assaig amb placebo sobre el tractament de meningitis bacteriana aguda que un sobre la rinitis estacional, tot i que totes dues malalties disposen de tractaments d'eficàcia provada. Sembla clar que aquests dos patiments es poden veure com a extrems, però què passa amb malalties com ara l'esquizofrènia i l'esclerosi múltiple, en què molts dels assaigs amb nous medicaments es fan comparativament amb placebo? No hi ha dubte que, segons les circumstàncies i les malalties, la utilització de placebo, per més que pugui ser una exigència reguladora (tampoc no ho és en sentit estricte), no deixa de ser una banalització de la malaltia, del patiment.



És, però, igualment evident que, en més o menys grau, si existeix un tractament provat, els assaigs controlats amb placebo poden vulnerar el principi que cap pacient no ha de resultar desfavorit en un assaig en funció del grup al qual sigui assignat. Redundaria potser en benefici de tots (pacients, indústria, investigadors i reguladors) que indústria farmacèutica i autoritats reguladores definissin i justifiquessin conjuntament directius clares i criteris ètics sobre aquesta qüestió, però això —si és èticament acceptable la inclusió de placebo tenint en compte la malaltia i les alternatives existents— queda a les mans del CEIC/CEI.

Aquesta controvèrsia ha quedat reflectida en les successives versions de la Declaració d'Hèlsinki, que ha evolucionat des d'una prohibició absoluta del placebo sempre que existís un tractament provat (versió del 2000) fins a l'actual de Fortaleza, del 2013, que considera acceptable administrar placebo o no fer cap intervenció, encara que hi hagi tractaments provats, si es compleixen dues condicions:

- Hi ha raons científiques i metodològiques sòlides que fan imprescindible l'ús del placebo per determinar l'eficàcia o la seguretat d'un tractament.
- No rebre el tractament provat més eficaç mentre duri l'estudi no comporta riscos afegits de danys greus o irreversibles als participants (intentant sempre curosament de no abusar d'aquesta opció).

En aquesta mateixa línia es pronuncia el Protocol adicional del Conveni d'Oviedo, que permet placebos si hi ha mètodes d'efectivitat provada però “la seva retirada o suspensió no constitueix un risc o càrrega inacceptable”.<sup>27</sup>

Es recomana també que, en cas que s'utilitzi placebo, els pacients que no responen o que evolucionen desfavorablement siguin identificats i retirats immediatament de l'estudi. El principal problema d'aquestes orientacions és la

interpretació de “tractament o mètode d’eficàcia provada” o “risc o càrrega inacceptable”.

Podríem concloure que, en recerca, només es pot utilitzar placebo si està plenament justificat metodològicament i si no hi ha tractaments estàndard eficaços que, si són evitats o retardats, condicionarien de manera significativa el pronòstic o la qualitat de vida, definits sempre des de la perspectiva dels participants. D’aquí se’n deriva que la informació, sempre rellevant en recerca, té una importància crítica quan les persones en un dels braços d’intervenció rebran placebo.

Considerant també els punts positius dels assaigs amb placebo (resultats més fiables;<sup>28</sup> millor acceptabilitat per agències reguladores i facultatius; menor nombre de subjectes necessaris per obtenir resultats estadísticament significatius), seria més prudent entendre la restricció a l’ús de placebo, si hi ha tractament provat, com un criteri molt rellevant que cal respectar per defecte, però no de manera absoluta.<sup>29</sup>

No es pot negar que la inclusió de placebo, quan hi ha tractaments efectius, facilita que els efectes del mateix fàrmac es manifestin més, la qual cosa implica un requeriment de nombre de pacients que cal incloure (mostra d’estudi) menor. Però, segons com, no deixa de banalitzar la malaltia. Ja s’ha comentat que no és el mateix un refredat que una esclerosi múltiple.

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

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

conseqüències positives o negatives per al participant. Per tant, una recerca en éssers humans únicament s'ha de dur a terme si no hi ha un mètode alternatiu per trobar resposta a una pregunta científica rellevant. El principal receptor de molèsties i focus de dany possible és la persona que participa. Tots els consensos, codis i lleis sobre recerca prioritzen clarament evitar el dany (no-maleficència),<sup>30</sup> i incorporen disposicions fins i tot per compensar-lo.<sup>31</sup> Durant la Segona Guerra Mundial es van produir abusos flagrants en recerca mèdica en éssers humans<sup>32</sup> que van rebre càstig al judici de Nuremberg. Es va aprendre llavors que el rigor científic i la necessitat de coneixement no passen per damunt de les persones i que no tot s'hi val. Es va decidir aleshores que es faria recerca en humans, però, és clar, no sempre amb el disseny metodològic més “productiu” (vegeu la pregunta 5, en què s'explica per què està regulada la recerca en humans). Qui vulgui experimentar en humans haurà de respectar les persones sense instrumentalitzar-les més enllà d'un límit acceptable. Potser hi hauria experiments tècnicament millors i més rendibles en coneixement, però no els podem fer en humans. Si participen persones en recerca apareix immediatament una relació clínica de respecte i responsabilitat. Aquest esperit va fructificar en la Declaració d'Hèlsinki el 1964 (l'última versió és del 2013, a Fortaleza), que va establir pautes i principis que generaven deures dels investigadors respecte als subjectes participants. Però tampoc no s'ha d'oblidar que, sense recerca, les decisions clíniques serien bàsicament opinions o intuïcions sense proves d'eficàcia ni de seguretat. És a dir, l'absència de recerca també és un risc, i potser aquest seria un risc menys honest.

Des de la perspectiva ètica, i amb una visió integral de les persones, s'han de considerar perjudicis més enllà del dany físic. No s'han d'oblidar els perjudicis psicològics, emocionals, a la intimitat o socials —estigma, discriminació, revelació de secrets, etc.—, que poden arribar a ser molt rellevants, com, per exemple, en els aparentment “innocents” estudis observacionals (com si el fet d'absència d'intervencions experimentals o d'aleatorització restés conseqüències potencials). Tots aquests riscos i molèsties només es poden

justificar si definim els possibles o probables beneficis socials o individuals, encara que sovint aquests beneficis no revertiran en les persones que carreguin amb més riscos.

La decisió de participar en un estudi de recerca clínica és complexa. En el fons, es tracta de ponderar potencials beneficis i riscos, com en qualsevol altra decisió sanitària. És bàsic que els potencials participants facin aquesta ponderació abans d'acceptar la seva inclusió, consultin sense por l'investigador i esmercin el temps necessari a compartir les seves inquietuds, ja sigui amb els mateixos professionals o amb persones de la seva confiança. Però la consideració del nivell de risc acceptable és molt personal. Davant el mateix estudi, algunes persones pensen que no val la pena el risc i d'altres decideixen assumir-lo per l'oportunitat d'obtenir els millors resultats que pot aportar un tractament nou. Importa tant la intensitat de dany possible (des de petites incomoditats fins a la mort) com la probabilitat que aquest dany es produeixi. Els riscos específics de cada protocol de recerca han de ser descrits en el document de consentiment que s'ha de signar sempre abans de participar. A més, aquest document ha de ser discutit abans de la signatura amb el participant i amb un membre de l'equip de recerca, que ha de respondre a totes les preguntes que es puguin suscitar (*vegeu la pregunta 14*).

## **27. Què s'entén per poblacions vulnerables?**

El concepte de *vulnerabilitat* és bàsic per al respecte i la protecció de la vida. Expressa la seva fragilitat tant a escala individual com considerant tota la biosfera. El respecte a la vulnerabilitat real hauria de ser essencial en el disseny de polítiques de benestar i justícia. És un principi molt acceptat universalment per cultures distants. Implica nocions de cura, responsabilitat i empatia, molt lligades a l'excel·lència en recerca i en assistència.

*Vulnerabilitat* vol dir “susceptibilitat inusual al dany”. L’amença de danys és generada sovint per un desequilibri entre l’individu i l’entorn. El Council for International Organizations of Medical Sciences aporta una altra dimensió: “Les persones vulnerables són aquelles relativament o absolutament incapaces de protegir els seus propis interessos”. Per tant, vulnerabilitat no és simplement un sinònim de “risc elevat”.<sup>33</sup>

S’ha de distingir també la mera fragilitat dels casos on individus o poblacions ja han estat danyats (pobresa, malaltia, víctimes, patiment, discriminació, absència de llibertat). En aquest cas, el simple respecte ja no seria suficient per a una actuació igual per a tots. Seria necessària una protecció amb accions positives, que, d’una banda, redueixin la vulnerabilitat i, de l’altra, compensin el dany ja patit (justícia retributiva). En recerca, el respecte a la vulnerabilitat implica precaucions i cures extra per evitar els danys i compensar-los, però sense deixar de respectar la dignitat. S’ha d’evitar l’explotació dels més vulnerables en recerca, però sense que una excessiva precaució ens porti a la discriminació (privar aquestes persones del coneixement sobre els seus problemes de salut que genera la recerca).

Una cosa semblant passa amb els infants o menors d’edat, en què, malgrat que hi pugui haver un consentiment tàcit en una persona més gran de 12 anys, el consentiment sol ser atorgat pels progenitors. Aquesta dificultat ha comportat que la recerca en infants sigui escassa, i el més habitual és que s’apliquin tractaments experimentats en adults. Progressivament, tot això està canviant i alguns hospitals pediàtrics disposen d’unitats específiques per portar terme assaigs de fase I i II en població infantil. Cal considerar, però, que la potencial compensació o remuneració per la participació en la recerca en aquestes situacions està subjecta a més escrutini.

La vulnerabilitat implica responsabilitat. Si una part està en situació de vulnerabilitat o dependència amb relació a una altra part, aquesta part té una

forta responsabilitat de protegir el vulnerable o dependent. No és més que el principi bàsic de la cavalleria, però recordant que aquesta responsabilitat no hauria de derivar necessàriament en prejudicis paternalistes. El que realment és important és identificar i corregir les asimetries d'entrada que generen la situació de vulnerabilitat, per respectar l'autonomia de les persones i evitar tant els perjudicis com l'explotació (una forma d'injustícia molt relacionada amb la vulnerabilitat: un s'aprofita de la vulnerabilitat de l'altre en el seu propi benefici).

Així doncs, la recerca en pacients vulnerables exigeix un abordatge molt sensible i especial, però no hauria d'estar descartada d'entrada. De fet, podríem considerar "vulnerable" gairebé qualsevol subjecte de recerca perquè sempre hi ha una asimetria de "poder" (coneixement) amb els investigadors. Aquesta és una de les justificacions de la necessitat d'un sistema de revisió ètica i metodològica de tots els projectes.

Concretar "els més vulnerables" en recerca implica redefinir el terme. Els subjectes de recerca vulnerables són aquells que tenen una particular susceptibilitat al dany, explotació o incapacitat per protegir els seus propis interessos. Serien factors de potencial vulnerabilitat: manca total o parcial de competència, dificultat per comprendre tota o part de la informació donada, voluntarietat compromesa, situació física o psicològica fràgil (per exemple, edat, discapacitat funcional, situació desesperada o terminal), asimetria de poder o llibertat (certes minories, situació social o econòmica deprimida, exclusió social, delinqüència, privació de llibertat, víctimes, etc.). Però és important tenir present que el fet que un col·lectiu sigui considerat vulnerable no vol dir que tots els individus que el componen ho siguin. Hauríem de parlar més de vulnerabilitats per reduir i menys de "vulnerables" per evitar prejudicis i que l'instint de protecció ens porti a anul·lar indegudament l'autonomia de l'altre.

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

### El problema del consentiment

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

Un trastorn físic és aquell que es manifesta per problemes físics, mentre que un trastorn mental es manifesta com a problemes conductuals, emocionals i cognitius. Contràriament als patiments físics, hi ha persones que qüestionen si els trastorns mentals són autèntiques entitats i plantegen que aquests trastorns no deixen de ser els extrems de la distribució normal de conductes, emocions i cognicions, i altres persones diuen que els individus amb trastorns mentals acaben sent aquells que la societat rebutja. S'arriba a especular sobre una teoria conspiratòria de les grans farmacèutiques i l'Associació Americana de Psiquiatria per tal d'augmentar els guanys mutus. El cert és que alguns han arribat a considerar la psiquiatria el paradís de la indústria farmacèutica.<sup>34</sup> D'altres no neguen l'existència dels trastorns mentals, malgrat que no se n'acabin de conèixer les causes, el curs o la cura, però sí que valoren la millora en el diagnòstic, homogeneïtzar criteris en la recerca clínica, millorar la correspondència entre diagnòstic, trastorn i tractament.<sup>35</sup>

### La manca de variables objectives

La recerca en salut mental es troba, doncs, amb dificultats afegides derivades de l'absència de marcadors biològics, sigui per al diagnòstic, per avaluar resultats o per definir les mostres experimentals. La recerca en aquests casos és, ara per ara, dependent d'escales i avaluacions amb un fort component subjectiu, per la mateixa naturalesa de la inexistència de biomarcadors objectius en la malaltia mental. Aquesta qüestió fa més complexa l'obtenció de resultats acceptats per facultatius i agències reguladores.

Justament per afavorir la recerca en salut mental i per homogeneïtzar criteris entre investigadors, van sorgir, tant per part de l'OMS com de l'Associació Americana de Psiquiatria (APA), els manuals de diagnòstic i de classificació dels diferents trastorns mentals. Mentre que l'OMS els conceptua dins de la Classificació internacional de malalties (actualment en la seva desena edició), l'APA actualitza periòdicament la guia *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM)*, utilitzada internacionalment. Aquesta guia incorpora, modifica o amplia els trastorns i els criteris diagnòstics basant-se en els símptomes, les conductes i la durada. Cal dir també que en cada nova edició de la DSM ha augmentat el nombre de trastorns mentals fins a quasi quadruplicar-se. Per a alguns, la DSM ha medicalitzat aspectes quotidians de la vida i ha fet que canvis en els criteris comportin efectes significatius en la prevalença, les prescripcions i els tractaments, costos per als pacients o per al sistema sanitari, ingressos de companyies farmacèutiques i, fins i tot, ha produït canvis en les característiques de l'estigma social i d'estatus legal associat a la persona diagnosticada (dins d'una de les categories de la DSM). Potser cal fer menció que a les primeres versions (actualment hi ha la DSM-V) l'homosexualitat era considerada un trastorn psiquiàtric i, que en el cas del dol, la DSM-V el considera un trastorn depressiu si dura més de dues setmanes, mentre que en edicions anteriors havia estat d'un any (DSM-III) i de dos mesos (DSM-IV). Els autors que sustenten la DSM-V, en canvi, la consideren un avenç



i creuen que els possibles efectes indesitjables del manual rauen no tant en si mateix, sinó en la seva utilització, en especial quan s'interpreta erròniament que la DSM classifica persones, quan el que realment fa és classificar els trastorns mentals.<sup>36</sup>

La base ètica més rellevant per iniciar una activitat de recerca és que hi hagi una pregunta rellevant que sigui important resoldre. Si no respectem aquesta premissa, les exhaustives classificacions i agrupacions de símptomes poden fer confuses les fronteres entre la “normalitat” i el veritable patiment d'una malaltia.

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

Hi ha investigadors que fan recerca bàsica o clínica relacionada amb la biologia molecular, la genètica o la immunologia que necessiten mostres biològiques. També cada cop són més freqüents els assaigs clínics que fan estudis de farmacogenètica i farmacogenòmica per classificar les persones en funció de l'efecte del fàrmac. Dels teixits i les cèl·lules que s'utilitzen en aquestes recerques se'n poden obtenir dades genètiques, el coneixement i la utilització de les quals poden afectar no solament la persona que ha fet la donació, sinó també els seus familiars i la seva descendència. Com en qualsevol altre estudi de recerca, sempre que es demani el consentiment per obtenir i guardar mostres biològiques hi ha d'haver un projecte aprovat per un CEIC que justifiqui la seva pertinència i unes mesures que garanteixin el respecte a la intimitat i l'interès de la persona donant, que és prioritari a qualsevol altra consideració. És important que el donant conegui:

- Que el consentiment es dóna perquè el material biològic s'incorpori a un biobanc i es pugui utilitzar per a recerca mèdica, sempre sota la supervisió d'un comitè científic i d'un comitè ètic.

- Que les mostres es dissociaran de manera que no sigui possible la identificació del pacient sense el seu consentiment explícit.
- Que les mostres romandran confidencials, amb garanties de seguretat, i amb criteris coneguts sobre la tècnica d'eliminació un cop acabada la recerca.
- Que el teixit humà no es pot vendre, però que un cop modificat de manera substancial i convertit en durable, aquest material pot beneficiar el malalt que l'ha donat, però també la societat en general i, per tant, els que custodien els excedents en podrien fer donació als investigadors. Ara bé, si amb caràcter previ a l'extracció de la mostra ja se sap que la destinació, un cop processada la mostra i anonimitzada, serà donar-la o cedir-la per a finalitats de recerca, s'ha d'informar necessàriament el pacient perquè n'atorgui el consentiment.

Les mostres biològiques s'emmagatzemen en els anomenats *bancs de teixits* o *biobancs*, que la Llei 14/2007, de recerca biomèdica i el Reial decret 1716/2011 defineixen com a establiments públics o privats, sense ànim de lucre, on es guarden mostres biològiques amb finalitats de diagnòstic o de recerca biomèdica i que a l'hora d'organitzar-se tenen en compte criteris d'ordre i qualitat i la destinació de les mostres. A banda de la voluntat del donant, que queda reflectida mitjançant el consentiment, les finalitats assistencials de les mostres emmagatzemades tenen prioritat enfront de les finalitats de recerca. Amb l'objectiu de garantir la bona utilització de les mostres, dos comitès externs al biobanc supervisen i autoritzen els procediments del seu funcionament. Aquests comitès també participen en l'avaluació de les sol·licituds de donació/cessió de mostres a tercers —investigadors d'altres centres, indústria biomèdica, etc. A més, cal que els biobancs estiguin autoritzats per les comunitats autònomes i inscrits en el Registre Nacional de Biobancs, de l'Institut de Salut Carlos III.

Els biobancs, que tenen molta utilitat a l'hora d'investigar grans cohorts representatives i homogènies de poblacions amb malalties determinades, com ara aquelles de baixa prevalença o rares, només poden acceptar mostres que provenguin de professionals de la salut i no d'individus o famílies sense la mediació de professionals de la salut.

Hom no es pot estar de recordar el conegut cas de Henrietta Lacks, una dona afroamericana que tenia un tumor que la va portar a la mort, del qual s'obtingueren unes cèl·lules, anomenades *immortals*, per la seva capacitat de reproducció indefinida. Aquestes cèl·lules, He-La, han estat àmpliament utilitzades en l'àmbit de la recerca biomèdica, però en cap moment no es va informar la malalta ni la seva família d'aquest fet. Quan el cas va arribar als tribunals, aquests tribunals van criticar la conducta dels investigadors, però van determinar que les cèl·lules, obtingudes d'una part tumoral del cos de Henrietta Lacks, no eren propietat seva, ja que era material de rebuig.

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

Les mostres emmagatzemades en un biobanc poden ser útils per investigar moltes malalties i les característiques genètiques de les poblacions humanes, així com la creació de fàrmacs d'ús més personalitzat mitjançant la farmacogenètica i la farmacogenòmica. Totes aquestes recerques tenen com a base l'estudi de la molècula d'ADN obtinguda de cèl·lules sanguínies, de la pell, dels cabells, dels ossos o gàmetes i de qualsevol altra cèl·lula que tingui un nucli. A banda dels avantatges obvis que comportarà poder establir tractaments més selectius i eficaços, la seqüenciació del genoma de les persones que intervenen en un estudi també pot permetre veure característiques genètiques inesperades. En alguns casos, aquestes troballes permeten modificar hàbits i estils de vida per prevenir o retardar l'aparició de

malalties, però en altres en què no es pot fer cap prevenció és possible que comportin més angoixa, distorsió del risc i augment injustificat de la sensació de malaltia. Com en qualsevol estudi de recerca biomèdica, la informació prèvia al consentiment necessari ha de ser exhaustiva i detallada, però en aquest cas el participant ha de manifestar quina és la seva voluntat respecte a la informació genètica que vol conèixer, sabent que té el dret de conèixer-la tota o, al contrari, de no voler informació pronòstica quan no hi ha intervencions efectives que el modifiquin.

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

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

Els participants en estudis de recerca en què es pretenen identificar marcadors farmacogenètics —que correlacionen la informació genètica d'un pacient amb la forma de respondre a un tractament— han de saber que l'aplicació clínica encara és molt complicada en la majoria de malalties. A més, es pot produir una selecció només d'aquells pacients que es poden beneficiar pel fet de tenir una característica genètica determinada i excloure del tractament aquells que suposadament no es beneficiarien pel fet de no tenir-la. Això pot generar nous problemes en l'equitat d'accés als tractaments quan encara no estan suficientment validats, i per evitar els efectes adversos i l'estigma que això comportaria cal extremar la prudència sobre els significats reals de les troballes.

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

La medicina, que és una ciència imperfecta (probabilística), és pragmàtica, en el sentit que busca allò que funciona en la millora de la salut i el seu manteniment. Moltes pràctiques mèdiques, com ara la vacuna de la verola, s'han instaurat i han funcionat, molt abans que es coneguessin els seus mecanismes d'acció (virus, immunitat). La medicina moderna, la que ha fet tantes aportacions a la millora de la longevitat i la qualitat de vida, sorgeix de la revolució científica i, en especial, de la recerca científica del segle XIX (microbis, anestèsia, antisèpsia, medicina experimental, raigs X). Aquesta és la medicina que s'ha desenvolupat en el món occidental principalment, anomenada també *convencional*, però que s'ha estès, pel fet d'estar fonamentada en proves reproduïbles, a la resta del món.

Hi ha, però, altres tradicions mèdiques o sanadores i de molta mena que s'anomenen *medicines complementàries o alternatives* (MCA). El National Center for Complementary and Alternative Medicines (del National Institutes of Health) dels EUA diferencia entre la pràctica complementària (junt amb la medicina convencional, també anomenada *medicina integrativa*) i l'alternativa (que substitueix la medicina convencional). Alhora, classifica les múltiples formes de MCA en diferents tipologies: productes naturals (herbes, minerals, vitamines, probiòtics), pràctiques de cos i ment (acupuntura, massatge, meditació, teràpies de moviment, tècniques de relaxació, manipulació espinal, tai-txi, ioga); tècniques de base energètica (qigong o txi-kung, reiki —imposició de mans—, teràpia floral, teràpia biomagnètica), i sistemes sanadors (ayurveda, medicina xinesa, homeopatia, acupuntura, naturopatia). Hi ha múltiples revistes i societats científiques dedicades a aquestes teràpies, en especial les considerades sistemes complets.

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

Moltes MCA defugen la dicotomia entre objectivitat (cos) i subjectivitat (ment) i fan ús d'expressions com ara "medicina holística", "medicina del cos, ment i esperit" i altres qualificatius suggeridors d'una visió més completa. Malauradament, la medicina convencional, amb la seva creixent especialització i subespecialització (pels avenços en el coneixement i el progrés tècnic), amb un focus excessiu en l'òrgan o alteració particular, sembla que ha perdut aquesta visió més conjunta, més global i holística, i sembla que ha deixat de considerar el malalt com un tot (més que no pas la malaltia), amb les circumstàncies que l'envolten i l'afecten.

Algunes MCA també sembla que es fonamenten en una nul·la incertesa diagnòstica i preserven la suficient ambigüitat per jutjar beneficiós qualsevol resultat que aparegui (com l'horòscop). Qualsevol cosa no pot servir per a tot, malgrat que algunes d'aquestes pràctiques alternatives i complementàries es puguin utilitzar per a qualsevol mena de patiment. D'altra banda, el ritual, la parafernàlia, el teló de fons, pot tenir un important efecte placebo, especialment quan no es considera la passivitat terapèutica (del pacient o del sanador):

sempre es pot oferir (o s'ha d'oferir) alguna cosa, ni que sigui placebo. Si s'afegeix un mecanisme d'acció misteriós o esotèric en ments predisposades o crèdules, l'efecte placebo es potencia. S'ha esmentat que, en aquest sentit, les MCA s'haurien d'integrar en la mateixa categoria que la medicina convencional per la utilització terapèutica de l'efecte placebo.

Passa també, amb algunes MCA, que generen una sensació agradable en la persona que la rep. Es pot pensar en el massatge, les múltiples i diferents tècniques de relaxació, la meditació, les teràpies pel moviment, etc., les quals, dins una societat competitiva, consumista i estressant, redueixen la tensió o donen lloc a altres efectes favorables. Pensem en la musicoteràpia, que pot tenir uns efectes relaxants, encara superiors si s'associa a l'aromateràpia, i aquesta, al massatge. La inclusió, però, de termes com ara *teràpia* o *terapèutica* vol implicar que es tracta d'una aplicació particular de la medicina que aporta un benefici més enllà de les sensacions plaents (relaxació, benestar). La pràctica esportiva és beneficiosa per a la salut, però ningú no parla de teràpia de futbol o de golf.

A l'equívoc terminològic, s'hi afegeix aquell sobre la persona que ofereix algun tipus de MCA i si aquesta MCA és una pràctica complementària o alternativa. La regulació de les MCA és un tema complex, amb grans interessos en joc dins d'una indústria que mou molts diners, com també passa en la medicina convencional. Atès l'ampli ventall de pràctiques i patiments, no ha de sorprendre l'heterogeneïtat entre països a abordar-ho. Algunes MCA, en especial les considerades sistemes integrals (acupuntura, naturopatia, homeopatia), poden tenir un reconeixement en l'àmbit dels col·legis professionals o les societats científiques, sempre que l'exerceixin els seus membres. El punt anterior és important, ja que té relació amb la seguretat o el risc que les MCA poden comportar. Tot i que les MCA es presenten com a més naturals i innòcues, això no sempre és així (herbes que són autèntics verins, infeccions, intoxicacions i sobredosis, dislocacions, etc.). El problema més greu

és, però, quan la pràctica d'aquestes MCA priva o aparta el pacient d'una medicina convencional efectiva.

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

El diccionari defineix *íntegre* com de probitat (rectitud a obrar) perfecta, no corruptible. La conducta de l'investigador ha de ser, doncs, d'una persona íntegra, i els codis de bones pràctiques científiques, que tota institució de recerca científica ha de tenir, no són només recomanacions tècniques, sinó també ètiques. En l'activitat investigadora conflueixen, sense una clara solució de continuïtat, els valors intel·lectuals i els valors ètics, fins i tot en aspectes de la recerca que podrien semblar exclusivament intel·lectuals, com és el rigor o l'objectivitat; no diguem ja el conflicte d'interessos (en el seu vessant de manca d'objectivitat i de possible frau més o menys deliberat).

Una de les crítiques possibles al concepte de les bones pràctiques científiques freqüent en l'actitud personal de molts investigadors és que sembla que parteixin d'un concepte de neutralitat ètica del coneixement i la ciència, segons el qual les opcions ètiques només sorgirien accidentalment quan es plantegen circumstàncies concretes, com, per exemple, els drets dels subjectes d'experimentació, i aleshores els principis ètics dependrien d'aquestes circumstàncies i no de la cerca del coneixement en si. Seria allò que és en l'aplicació on pot haver-hi el problema moral i no tant en la cerca del coneixement.

Les conductes dels investigadors es poden categoritzar en tres tipus principals: 1) la mala conducta, definida comunament com la fabricació i falsificació de dades i el plagi (copiar o recollir treballs d'altres sense el reconeixement degut); 2) conductes qüestionables, segons com més subtils, com ara la publicació de



les mateixes dades o resultats en més d'una revista mèdica, el que s'anomena *salami*, en què es fragmenta un treball solament per augmentar el nombre de publicacions, la participació com a autor d'un treball sense haver fet una contribució suficient i els biaixos, especialment els resultants dels conflictes d'interessos; 3) la conducta de recerca responsable que no tan sols implica la integritat en la recerca (d'acord amb els estàndards professionals), sinó també la recerca ètica, on la conducta es considera des de la perspectiva dels principis morals.<sup>37</sup>

No ha d'estranyar que un dels primers documents elaborats pel Comitè Bioètic d'Espanya hagi estat sobre l'impuls i la implementació dels codis de bones pràctiques científiques, recollint els continguts principals que han de tenir, la necessitat de fomentar i formar en els valors que han d'inspirar la pràctica científica i en la conveniència d'algun òrgan que vetlli i resolgui els conflictes d'integritat que puguin sorgir.<sup>38</sup> També, l'European Science Foundation se n'ha fet ressò i ha definit uns principis clars: honestedat, fiabilitat, objectivitat, imparcialitat i independència (en especial dels grups d'interès, siguin ideològics o polítics o grups de pressió, sigui d'interessos econòmics o financers), comunicació oberta, deure de curació (envers els participants o subjectes de la recerca, siguin humans, animals, medi ambient o objectes culturals), justícia i responsabilitat per a les futures generacions de científics (en la formació dels joves científics, quant a les normes de conducta, mitjançant la tutoria i la supervisió).<sup>39</sup> Qualsevol recerca en humans tan sols pot ser portada a terme per investigadors amb la formació ètica i científica, l'entrenament i la qualificació apropiats.

La incidència més elevada de casos de males pràctiques científiques s'explica en bona part per la pressió per publicar (*publish or perish*), la comercialització creixent de la recerca —de la qual es deriva una pressió excessiva de la indústria—, la competitivitat més gran pels fons de finançament (públics o

privats), les oportunitats de manipulació i plagi que Internet ofereix, la manca d'avaluació de les conductes o el sistema actual de carrera científica.

No hi ha dubte que la primera responsabilitat en els casos de mala pràctica científica correspon a les institucions. Són aquestes institucions les que han de vetllar pels principis d'una conducta responsable, incorporar els mecanismes i processos d'avaluació i recerca dels casos de mala conducta i establir els principis addicionals aplicables internament (política pel que fa a la declaració de conflictes d'interès, de relació amb la indústria, d'aquelles pràctiques de recerca qüestionables —intimidació, assetjament, discriminació, insensibilitat social o cultural, malbaratament—, etc.).

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

Bona part de la recerca que es porta a terme no s'arriba a publicar mai; si més no, de manera definitiva. Perquè fins i tot en els casos en què s'han presentat resultats preliminars a congressos i reunions mèdiques, no arriben al 50% els que es publiquen com cal a revistes acreditades, incloses les comunicacions que han aconseguit el ressò dels mitjans de comunicació i han desvetllat expectatives no sempre fonamentades. Els motius pels quals no es publiquen són molt diversos. En alguns casos, perquè el mateix projecte no s'acaba d'enllestir i no s'arriba a elaborar l'article o els articles amb els quals cal comunicar les conclusions. A vegades, per deficiències en el procés de recerca, les quals justifiquen el silenci. Quan no hi ha res a dir, és millor callar.

En altres casos, la raó pot ser que no s'hagi aconseguit demostrar l'efecte que s'esperava de la intervenció objecte de recerca, una situació que correspon a la manca de resultats o a un resultat negatiu, que significaria que la intervenció assajada ha estat inútil. És a dir, que no provoca l'efecte esperat. Però aquesta

informació sí que val la pena compartir-la. Perquè en haver provat que allò que investiguem no serveix ens podríem estalviar recerques inútils, que, a més, poden exposar els subjectes a efectes adversos del tot innecessaris. Una responsabilitat que han d'exercir els CEIC i que fa que aquesta informació els sigui imprescindible per assumir-la adequadament. També és necessària per altres raons que comentarem de seguida. Abans, però, cal recordar que no demostrar positivament un efecte no equival a provar que no pugui existir. Si bé l'absència de proves impedeix sancionar una persona sospitosa d'haver comès un delictes, no garanteix absolutament que no l'hagi perpetrat.

Però és que, a més, cal tenir present que la *significació estadística*, allò que ens diu si la magnitud de l'error al qual acceptem exposar-nos en afirmar, per exemple, que el grup de persones a qui hem administrat el medicament —o la intervenció mèdica— que volem saber si funciona millor que no fer res o l'alternativa de què disposem és de debò millor és, per convenció arbitrària, inferior al 5%. I això vol dir que en afirmar que l'efecte de la intervenció a prova és diferent de la intervenció control (una alternativa, el placebo, etc.) admetem que ens podem equivocar a tot estirar un 5%. O el que és equivalent, quan el risc d'error és superior al 5% concloem que no hi ha una diferència estadísticament significativa entre el fàrmac o la intervenció sotmesa a recerca i el fàrmac o la intervenció amb què es compara —sigui placebo o una altra alternativa. Aquest error és el que els estadístics anomenen *error alfa* o *de primera espècie*, que en l'argot de la disciplina es defineix com la probabilitat de rebutjar la hipòtesi nul·la (les intervencions comparades no són diferents) quan aquesta hipòtesi és falsa.

Però també ens podem equivocar si diem que les intervencions són iguals quan de fet no ho són. Per exemple, quan l'efecte d'una vacuna sobre les complicacions d'una infecció no mostra una diferència estadísticament significativa amb el placebo. I concloem que tant és vacunar com no fer-ho. Però també en aquesta ocasió ens exposem a un altre error potencial si la

hipòtesi nul·la (no són diferents) no fos realment certa. Aquest error es coneix com a *error beta* o *de segona espècie*. I s'ha de calcular de manera específica perquè no coincideix amb l'error alfa.

Tot i això, en general som més tolerants o menys rigorosos a l'hora d'exposar-nos a aquesta possible equivocació. En l'àmbit de la recerca habitualment s'accepten errors beta del 10% i fins i tot del 20%, o sigui que no es dóna la mateixa importància a un error i a l'altre i, el que encara és més important, l'error beta es calcula moltes menys vegades que l'alfa. Així doncs, la perspectiva dominant de la recerca adopta una orientació adreçada més a comprovar l'existència d'hipotètics efectes nous que no pas a valorar rigorosament la seva absència. Una perspectiva que contrasta amb la que fan servir els responsables de control de qualitat dels processos, precisament més còmodes quan els productes que fabriquen -bombetes elèctriques, per exemple- no difereixen els uns dels altres quant als estàndards de qualitat requerits.

Altrament, les revistes científiques reben molts més articles dels que poden publicar, no solament per les limitacions d'espai —tot i que siguin menors des que algunes opten per les versions en línia—, sinó també perquè per examinar i avaluar els treballs originals calen recursos materials i temps, que no són il·limitats. Per aquesta raó, hi ha d'haver uns criteris de selecció, alguns dels quals tenen a veure amb la rellevància de les conclusions dels treballs dels quals es fan ressò. I trobar que un determinat medicament o una nova intervenció cura una malaltia abans inguarible és una notícia raonablement prioritària. Per això, no és sorprenent que hi hagi molts menys treballs amb resultats negatius publicats. I encara més si tenim en compte que el paradigma cultural dominant en l'àmbit de la medicina actual valora molt més fer i afegir (exploracions, intervencions, etc.) que deixar de fer o suprimir, encara que sigui alguna cosa que no afegeix valor, perquè resulta més cara, s'ha demostrat finalment inútil o és més perjudicial del que es pensava. Un ideal o prejudici

consumista que contrasta amb el fet que més no és (sempre) millor. La situació és encara més complexa, perquè hi ha altres motius que afavoreixen aquesta tendència inflacionària.

Per *biaix de publicació* s'entén “el resultat de la tendència dels autors a sotmetre, de les organitzacions a estimular, dels revisors a aprovar i dels editors a publicar articles amb troballes ‘positives’ (per exemple, l'associació entre una malaltia i un gen), particularment resultats ‘nous’, més que les troballes o els informes que no proporcionen resultats ‘positius’ o estadísticament significatius”. Encara que també és “la tendència dels autors a incloure preferentment als seus estudis les troballes que s'adeqüen a les seves idees prèvies o que resultarien preferibles per a les institucions on treballen o que financen la seva recerca”.<sup>40</sup>

Pel que fa als assaigs clínics comercials finançats per la indústria, quan els resultats són negatius o si no es troba cap benefici, no publicar-los podria estalviar perjudicis al fabricant (a la borsa, per exemple, enfront dels seus competidors). De la mateixa manera, quan els resultats de projectes competitius mostren resultats negatius, els investigadors poden quedar decebutos en les seves expectatives i perdre interès a comunicar-los.

El problema és que, a més de la repetició innecessària d'experiments ja esmentada, la no-publicació de resultats negatius pot distorsionar el coneixement científic en moltes dimensions, particularment a l'hora d'interpretar els estudis que agrupen altres estudis, de fer metanàlisis. Efectivament, si la metanàlisi es limita als estudis positius (que són els que es troben més fàcilment), les conclusions no incorporen els resultats dels estudis negatius, de manera que se sobrevalora l'efecte d'una intervenció determinada. I això pot comportar seguir fent intervencions que se suposa erròniament que són eficaces.

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

Les revistes mèdiques més prestigioses condicionen la publicació dels resultats dels estudis clínics al seu registre. Darrerament, han aparegut revistes interessades en els resultats negatius.<sup>41</sup> Tanmateix, la millor manera de neutralitzar el biaix de publicació és mitjançant un canvi cultural que faciliti que els investigadors i els promotors assumeixin les limitacions metodològiques i les conseqüències ètiques de les seves activitats.

### **34. Per què està regulada la recerca en humans?**

La recerca biomèdica en éssers humans és la manera de trobar o millorar els tractaments per fer front de manera eficaç i segura a molts problemes de salut. Encara que molt sovint la recerca i l'assistència es fan al mateix temps, l'objectiu principal de la recerca no és proporcionar un benefici al pacient, sinó que busca generar el coneixement que beneficiï la societat i els futurs pacients. En aquest anhel, pot passar que es produeixi una dissociació entre els interessos de la ciència i els interessos dels pacients o de les persones sanes que participen en un estudi de recerca. Això és el que va passar en les experimentacions mèdiques fetes pels metges nazis durant la Segona Guerra Mundial i també en el trist i conegut estudi en els homes de raça negra de Tuskegee, a Alabama, infectats per la sífilis i que es van seguir durant més de 40 anys sense proporcionar-los el tractament adequat. Un altre dels casos en què es va evidenciar el menyspreu pel benestar dels subjectes de la recerca va ocórrer amb els infants amb discapacitat mental de l'escola de Willowbrook,

que van ser infectats deliberadament amb el virus de l'hepatitis per valorar l'eficàcia de la immunitat passiva obtinguda amb la gammaglobulina. Va ser precisament el coneixement dels abusos produïts pels investigadors en aquests i altres estudis<sup>42</sup> el que va inspirar la redacció de diferents codis que haurien de regir la conducta dels investigadors.

El primer va ser el Codi de Nuremberg, que va coincidir amb els judicis dels criminals de la Segona Guerra Mundial. Més tard, l'Associació Mèdica Mundial va aprovar la Declaració d'Hèlsinki,<sup>43</sup> de la qual s'han fet diferents revisions, la darrera aprovada a finals del 2013 a Fortaleza, Brasil. Aquesta declaració, que també ens recorda que cal ser respectuosos amb els animals que s'utilitzin en la recerca procurant-los el benestar i amb el medi ambient evitant els possibles esdeveniments adversos que es puguin produir, estableix uns principis que han de tenir en compte tant els investigadors com els promotors i la societat en general. Fan referència a la competència dels investigadors, al respecte pel pacient que accepta o no participar en la recerca, a l'avaluació correcta dels riscos perquè siguin acceptables i proporcionals als beneficis esperats, a la rellevància de l'objectiu de la recerca, al tipus d'informació que s'oferirà als participants, etc., fins a un total de 27 principis que intenten protegir els subjectes humans per davant de qualsevol altre tipus de consideració. En definitiva, tracten que l'interès de la ciència, de la societat o dels promotors de la recerca estigui sempre subordinat al benestar de les persones que participen en l'estudi, de tal manera que tots els protocols i procediments que s'utilitzaran han d'estar supervisats per un comitè d'ètica d'investigació clínica (CEIC), comitès establerts a escala domèstica, propis de cada hospital o centre sanitari, fora d'alguns llocs on el CEIC és únic en l'àmbit territorial.

Aquests comitès també han de tenir en compte les Normes de bona pràctica clínica que va fer la Conferència Internacional d'Harmonització, en què es defineixen les funcions i les responsabilitats dels investigadors, les relatives a la seva competència, als recursos que s'empraran, al protocol que se seguirà, a la

informació que es donarà als que participin i a la seguretat, es fa referència a la responsabilitat del patrocinador i a les mesures per garantir la qualitat de la recerca, es presenta la llista dels documents essencials que s'han d'elaborar en qualsevol estudi, s'explica com es finançarà l'estudi de recerca, s'assenyalen els comitès que s'establiran per fer-ne el seguiment, etc. Quan les recerques són de caràcter multinacional i transnacional, per protegir els interessos de les poblacions més vulnerables s'hauran de tenir presents les recomanacions del Consell per a Organitzacions de Ciències Mèdiques (CIOMS), que treballa juntament amb l'Organització Mundial de la Salut.<sup>44</sup>

De fet, l'esperit dels diferents codis i normes va quedar sintetitzat en els Principis ètics i directius per a la protecció de subjectes humans en recerca, document conegut com a Informe de Belmont,<sup>45</sup> que va ser publicat l'any 1979 per una comissió que va constituir el president dels Estats Units. En aquest informe s'identifiquen els tres principis ètics fonamentals que cal tenir en compte en totes les recerques: el respecte a l'autodeterminació de les persones que voluntàriament i de manera informada decideixen entrar en una recerca, i de manera especial de les persones que no gaudeixen d'autonomia, vetllant perquè no siguin sotmeses a coacció; el de beneficència, que busca l'equilibri entre el principi hipocràtic de primer de tot no fer cap mal i la maximització dels possibles beneficis, disminuint els possibles riscos, i el principi d'equitat en la distribució dels beneficis de la recerca i en qui suporta els inconvenients, com també la demanda d'igualtat en la selecció dels subjectes que participen en la recerca.

Tant les legislacions internacionals, entre les quals hi ha la Directiva 2001/20, de la Comissió Europea, sobre assaigs clínics de medicaments,<sup>46</sup> com les estatals, com la Llei 14/2007, de recerca biomèdica,<sup>47</sup> són prescriptives, és a dir, són normatives de compliment obligat, mentre que si no hi ha una transposició a escala jurídica, no deixen de ser declaracions molt ben intencionades però no vinculants. Els CEIC, per la seva banda, són d'àmbit



local, fora d'una coordinació a un altre nivell entre si o d'aquells territoris que només tenen un CEIC. Per a alguns projectes de recerca en humans que incloguin actuacions invasives, la Llei 14/2007 preveu el vistiplau de l'autoritat sanitària autonòmica corresponent. Algun grup d'investigadors i algun CEIC han vist aquest pas com a innecessari i entorpidor.

### **35. Què són els CEIC/CEI?**

Aquestes sigles fan referència als comitès ètics d'investigació clínica (CEIC) i als comitès ètics d'investigació (CEI) i es fan servir per definir un grup de persones encarregades per llei d'avaluar els projectes de recerca clínica que es vulguin dur a terme, abans que es comencin. Com se sap, la recerca o investigació clínica ha tingut el seu gran desenvolupament al llarg del segle xx i ha anat prenent cada vegada més importància com a eina de generació de nous coneixements i, per tant, de millora de la qualitat de l'assistència mèdica i no tan sols com a font de nous medicaments.

El primer assaig clínic dissenyat com a tal, amb els conceptes moderns, va ser, l'any 1946, el de l'estreptomicina en el tractament de la tuberculosi, i el van fer un grup de metges del Consell de Col·legis de Metges britànic amb la col·laboració d'un estadístic, *sir* Austin Bradford Hill, que va definir les condicions que haurien de tenir aquest tipus d'estudis. Poc temps després, l'any 1953, el National Institute of Health (NIH) dels Estats Units va establir la norma que qualsevol projecte de recerca finançat amb fons públics havia d'estar avaluat per un comitè que aprovés les seves condicions ètiques. L'any 1964, l'Associació Mèdica Mundial, amb la Declaració d'Hèlsinki (la darrera versió és de l'octubre del 2013) va recomanar que qualsevol projecte de recerca en éssers humans havia d'estar avaluat èticament i aprovat per un

comitè amb capacitat de consell i seguiment de la recerca, a fi de vetllar pels drets i el benestar dels participants.

Aquesta recomanació s'ha incorporat a les legislacions de molts països, a les declaracions de la UNESCO i de l'OMS i, amb nombroses variacions, és d'acceptació universal. Es va pensar que era millor l'aprovació per un comitè independent que per una sola persona, per evitar parcialitats i influències indegudes. L'opinió d'un comitè representa un esforç conjunt entre experts i no experts per anticipar el que pot passar a un subjecte de recerca amb les intervencions o tractaments a què se'l vol sotmetre. Han de contrastar els fets anticipats amb l'escala de valors personals dels membres del comitè i amb els previsibles del pacient i jutjar moralment el que pot ser millor. D'aquesta manera, l'opinió d'un comitè és més que la suma de les opinions dels seus membres. Es complementen sensibilitats i capacitats d'explorar cada terreny nou que aporta un projecte de recerca. També es comparteixen dubtes i temences. Si és necessari, es poden demanar opinions externes a experts qualificats sota compromís de confidencialitat. Encara que en els comitès hi ha persones expertes, no es tracta d'un "comitè de savis", sinó d'un comitè d'homes i dones normals, de persones del carrer, que consideren que les persones que accepten el risc de ser pioneres en l'exploració d'un nou medicament o d'una recerca mereixen tot el respecte. El seu valor i la seva dignitat no poden ser minvats per l'engany o la ignorància.

L'estructura i el funcionament dels CEIC o CEI estan molt regulats. A Espanya hi ha lleis transposades de la Unió Europea i d'altres pròpiament espanyoles. Bàsicament, el Reial decret 223/2004, d'assaigs clínics,<sup>c</sup> la Llei 14/2007, de recerca biomèdica,<sup>d</sup> l'Ordre SAS/3470/2009, d'estudis observacionals i

---

<sup>c</sup> [http://www.boe.es/diario\\_boe/txt.php?id=BOE-A-2004-2316](http://www.boe.es/diario_boe/txt.php?id=BOE-A-2004-2316).

<sup>d</sup> <http://www.boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-2007-12945>.

postautorització dels medicaments<sup>e</sup> i el Reial decret 1616/2009, de productes implantables actius<sup>f</sup> són les principals vies d'arribada al procés d'autorització i legalització d'un projecte de recerca. La Llei 41/2002, d'autonomia del pacient<sup>g</sup> i l'Ordre d'acreditació dels comitès ètics d'investigació clínica, de 26 d'octubre de 1992, de la Generalitat de Catalunya, i el Decret d'acreditació dels comitès d'ètica d'investigació clínica a Catalunya del 2006<sup>h</sup> completen l'espectre legal de suport que està acompanyat de multitud d'altres lleis i normes.

Totes aquestes lleis i normes preveuen que, sigui quin sigui el projecte de recerca, necessita l'autorització d'un CEIC, CEI o CER (comitè ètic de recerca) abans d'iniciar-se. La definició d'un CEIC és: organisme independent, constituït per professionals sanitaris i membres no sanitaris, encarregat de vetllar per la protecció dels drets, la seguretat i el benestar dels subjectes que participen en un assaig o un altre projecte de recerca, i d'oferir-ne garantia pública mitjançant un dictamen. De totes les seves reunions, activitats i dictàmens s'aixequen actes i, per tant, queden registrats adequadament. Dels CEIC en formen part metges, infermers, farmacèutics, especialistes de diferents branques, advocats i altres persones, totes acreditades per les autoritats sanitàries i amb compromís de confidencialitat. La gran càrrega legislativa i el compromís de confidencialitat fan que els CEIC semblin òrgans molt distants i burocràtics, encara que habitualment estiguin oberts a qualsevol consulta, tant per part dels investigadors com dels pacients o usuaris de la sanitat. Els comitès ètics d'investigació són una de les estructures més actives i compromeses dels hospitals, i habitualment estan al servei dels qui creguin que els poden

---

<sup>e</sup> [https://www.boe.es/diario\\_boe/txt.php?id=BOE-A-2009-20817](https://www.boe.es/diario_boe/txt.php?id=BOE-A-2009-20817).

<sup>f</sup> <http://www.aemps.gob.es/gl/legislacion/espana/productosSanitarios/prodSanitarios.htm>.

<sup>g</sup> [http://www.boe.es/diario\\_boe/txt.php?id=BOE-A-2002-22188](http://www.boe.es/diario_boe/txt.php?id=BOE-A-2002-22188).

<sup>h</sup>

[http://medicaments.gencat.cat/ca/detalls/Article/10decret\\_dacreditacio\\_dels\\_comites\\_detica\\_dinvestigacio\\_clinica\\_a\\_Catalunya](http://medicaments.gencat.cat/ca/detalls/Article/10decret_dacreditacio_dels_comites_detica_dinvestigacio_clinica_a_Catalunya).

necessitar. Es pot destacar que en l'estructura sociocultural de la nostra civilització és l'únic ens que legalment pot fer efectives resolucions preses per raons ètiques, la qual cosa representa un gran privilegi.

A banda dels comitès ètics d'experimentació animal que vetllen per l'ús ètic dels animals en l'experimentació, per als problemes que sorgeixen en el context assistencial hi ha els CEA (comitès d'ètica assistencial) en la majoria d'hospitals i els espais de reflexió en el context sociosanitari o residencial. Finalment, hi ha els comitès de bioètica d'àmbit nacional o de comunitats autònomes (el de Catalunya n'és pioner, amb 23 anys de treball ininterromput) i, a escala estatal, els que va crear la Llei de recerca biomèdica. Les relacions entre aquests comitès poden ser molt fructíferes.

### **36. Qui supervisa els CEIC/CEI?**

Aquesta és una pregunta difícil de contestar, perquè una de les condicions que estableix la llei és que els CEIC/CEI han de ser independents, la qual cosa pot semblar una contradicció amb el fet que puguin estar supervisats. No obstant això, hi ha un conjunt de normes, lleis i tradicions tendents a garantir que els CEIC/CEI segueixin unes regles molt estrictes preestablertes. Un fet que cal tenir en compte, potser no gaire favorable, és la diversitat de comitès d'ètica existents en el camp biomèdic a Espanya i, en general, en l'àmbit europeu. Així, hi ha: comitès ètics d'investigació clínica (que passaran a anomenar-se *comitès ètics d'investigació*), el comitè coordinador de comitès ètics d'investigació clínica, els comitès ètics dels biobancs, els comitès d'ètica assistencial, els comitès ètics d'assessorament institucional, el Comitè de Bioètica d'Espanya, el Comitè Nacional de Reproducció Humana Assistida, la Comissió de Seguiment i Control de la Donació i Utilització de Cèl·lules i Teixits Humans, els comitès d'ètica de les comunitats autònomes (hi ha disset

comunitats autònomes), els comitès d'ètica de les universitats (alguns encara en fase de constitució, i n'hi podrien haver més que de comunitats autònomes), i probablement alguns altres que ens hem deixat. Cada un d'aquests comitès disposa d'una esfera de poder, una jurisdicció, que depèn de l'autoritat que l'ha creat, i poden exercir interaccions els uns amb els altres quan han d'intervenir per a l'aprovació d'algun tipus específic de projecte de recerca, ja que tots els projectes han de passar almenys per un comitè. Cal preguntar-se si aquesta complexitat i proliferació de comitès és l'opció que permet vetllar millor pels individus implicats. A Catalunya, actualment, hi ha 34 CEIC acreditats.<sup>i</sup> A Espanya n'hi ha 136 (el 25%, catalans) per a una activitat de recerca normalitzada per habitant (*research output*) que es pot classificar com de moderada (0,95/1.000 habitants). A Europa, sols Bèlgica i Itàlia tenen més comitès (264 i 215, respectivament), però aquests països tenen una activitat per recerca per habitant superior (1,13/1.000 a Itàlia i 1,5/1.000 a Bèlgica).<sup>48</sup>

S'han definit els CEIC (*vegeu la pregunta 12*) com els comitès que s'encarreguen de l'avaluació de la major part dels projectes de recerca dels hospitals. A Espanya estan regulats pel Reial decret 223/2004, d'assaigs clínics, per la Llei 29/2006, de garanties i ús racional dels medicaments i productes sanitaris<sup>j</sup> i per la Llei 14/2007, de recerca biomèdica; algunes són normes transposades de la legislació europea. De fet, el que dóna de veritat la legitimitat als comitès d'ètica de la recerca és el seu origen en la Declaració d'Hèlsinki i les Normes de bona pràctica clínica, que constitueixen un sistema de qualitat de la recerca molt potent, pràcticament d'acceptació universal. A

i

[http://www20.gencat.cat/docs/canalsalut/Home%20Canal%20Salut/Professionals/Desenvolupament\\_professiona/Grups de treball/Comites etics dinvestigacio clinica CEIC acreditats/Comites etica dinvestigacio clinica acreditats a Catalunya/pdf/ceic.pdf](http://www20.gencat.cat/docs/canalsalut/Home%20Canal%20Salut/Professionals/Desenvolupament_professional/Grups_de_treball/Comites_etics_dinvestigacio_clinica_CEIC_acreditats/Comites_etica_dinvestigacio_clinica_acreditats_a_Catalunya/pdf/ceic.pdf).

j

[http://www.google.es/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&cad=rja&uact=8&ved=0CCEQFjAA&url=http%3A%2F%2Fwww.boe.es%2Fboe\\_catalan%2Fdias%2F2006%2F08%2F01%2Fpdfs%2FA02327-02369.pdf&ei=r1gIVPmqLe3b7AaLvoCABg&usq=AFQjCNHteWlwUW-4HmEgQDZt6FaW0u\\_6ag&sig2=TdVeXf56y4h\\_c92zO9eoyg&bvm=bv.74649129,d.ZGU](http://www.google.es/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&cad=rja&uact=8&ved=0CCEQFjAA&url=http%3A%2F%2Fwww.boe.es%2Fboe_catalan%2Fdias%2F2006%2F08%2F01%2Fpdfs%2FA02327-02369.pdf&ei=r1gIVPmqLe3b7AaLvoCABg&usq=AFQjCNHteWlwUW-4HmEgQDZt6FaW0u_6ag&sig2=TdVeXf56y4h_c92zO9eoyg&bvm=bv.74649129,d.ZGU).

més, la llei exigeix que els comitès estiguin acreditats per l'autoritat sanitària de les comunitats autònomes, a Catalunya per la Direcció General d'Ordenació i Regulació Sanitàries (DGORS) Del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya, que mitjançant el Decret 406/2006, que regula els requisits i els procediments d'acreditació del CEIC, demana una composició definida amb participació de metges, farmacèutics, infermers, personal aliè a la institució, representants dels pacients, un advocat coneixedor de la problemàtica que ha de tractar i membres no sanitaris. Tots ells han de signar un compromís de confidencialitat envers els temes tractats i una declaració de no tenir interessos en la indústria farmacèutica, ni en altres camps que puguin comprometre la independència de les seves opinions. També han d'aportar els currículums respectius, que són analitzats abans de ser acceptats com a membres. Un primer filtre dels candidats el fa la direcció mèdica de la institució a la qual pertany el CEIC, i l'avaluació definitiva, que dona l'acreditació com a comitè, la fa la DGORS.

Un cop acreditat, el comitè disposa de sis mesos per redactar les normes de funcionament intern, els procediments normalitzats de treball (PNT), que han de ser aprovats per la direcció de l'hospital i per la DGORS. Entre les normes figura l'exigència d'un quòrum per funcionar, l'obligatorietat de les actes de les reunions que han de ser validades a cada sessió i la regularitat d'unes inspeccions que duen a terme les autoritats sanitàries. A més, en cas de dur a terme projectes internacionals importants, són possibles auditories d'altres administracions, com ara la FDA o l'EMA. Hi ha un altre aspecte important i és que el dictamen, que és testimoni públic de les resolucions dels CEIC, ha de ser raonat i pot ser contestat. Si un CEIC emet resolucions arbitràries pot entrar en una discussió molt agra amb els promotors o investigadors o rebre un toc d'atenció de les autoritats sanitàries, o qualsevol rebot inesperat, sense necessitat d'un sistema estructurat d'al·legacions. Els CEIC també viuen immersos en l'activitat de l'hospital, informen els investigadors i reben projectes i opinions de diferents serveis de l'hospital, entre les quals es barregen

crítiques. Es dóna, també, el fet que en un mateix projecte de recerca (un assaig clínic multicèntric), en ser avaluat per diferents CEIC, hi pugui haver discrepàncies en l'avaluació que fan o en les esmenes suggerides. No hi ha un estàndard ni un tracte únic que serveixi per a tots els casos, ni les diferents persones que componen els comitès tampoc no han de compartir necessàriament les mateixes visions i valors. Totes aquestes circumstàncies fan que no sigui necessària una preocupació excessiva per la seva supervisió, però això no treu que, malgrat l'heterogeneïtat dels membres dels CEIC/CEI, es procuri homogeneïtzar l'avaluació que duen a terme aquests comitès, de manera que sigui equànime i permeti garantir millor tant el rigor científic com la valoració ètica i les tasques dels CEIC/CEI. En aquest sentit, s'ha de valorar molt positivament la proposta d'uns criteris consensuats, a manera de llista de verificació, per a l'avaluació ètica, jurídica i metodològica dels projectes de recerca clínica amb medicaments.<sup>49,50</sup>

La Llei de recerca biomèdica (2007) va establir que en les recerques en humans que impliquin procediments invasius (tota intervenció realitzada amb finalitat de recerca i que impliqui un risc físic o psíquic per al subjecte afectat), junt amb l'avaluació del CEIC corresponent, hi havia d'haver una autorització de l'òrgan autonòmic corresponent, tant per al seu inici com per a les modificacions que s'hi puguin introduir. La manca d'un reglament que desplegui la llei ha donat lloc a controvèrsies sobre estudis, especialment quan es tracta de voluntaris sans, que entren dins d'aquesta circumstància. Els CEIC afectats per aquesta situació i l'escassa claredat de la llei han considerat que se'ls sostreu part del seu àmbit d'actuació. La qüestió, però, segueix sense resoldre's.

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

Tant abans com després que els CEIC avaluin els projectes de recerca i per fer un control de com es compleixen els requisits establerts en els codis i les normatives estatals i internacionals, es van crear unes agències específiques per autoritzar la comercialització de medicaments: la Food and Drug Administration (FDA) dels Estats Units i la seva homòloga a Europa, l'European Medicine Agency (EMA).<sup>k</sup> Ambdues tenen la responsabilitat de protegir i promoure la salut pública i animal mitjançant l'avaluació i la supervisió dels medicaments. També s'encarreguen de la farmacovigilància, és a dir, supervisen constantment la seguretat i avaluen el balanç benefici-risc dels medicaments.

A escala estatal hi ha l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris (AEMPS),<sup>l</sup> que s'ocupa de l'avaluació i l'autorització de medicaments d'ús humà, el seguiment continuat de la seguretat i l'eficàcia dels medicaments comercialitzats i el seu control de qualitat, com també de l'autorització dels assaigs clínics. L'agència treballa amb diversos comitès científics en què participen experts i representants de les diferents associacions de pacients i professionals sanitaris i ha posat en marxa un registre d'estudis clínics,<sup>m</sup> que es complementarà amb una base de dades a escala europea, l'EudraCT,<sup>n</sup> semblant al Clinical Trial Gov, en què es registren els assaigs clínics dels Estats Units. Cal recordar també l'existència d'agències similars a altres països com ara Canadà i Japó, o la CFDA de la Xina.

Pel que fa a altres tipus de recerca, la Llei de recerca biomèdica atribueix al Comitè d'Ètica de la Investigació i el Benestar Animal (CElyBA) les funcions

---

<sup>k</sup> <http://www.ema.europa.eu/ema/>.

<sup>l</sup> <http://www.aemps.gob.es/>.

<sup>m</sup> <https://reec.aemps.es/reec/faces/buscador/index.xhtml>.

<sup>n</sup> <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search;jsessionid=fjL8SyZYpbg9rdBvv4RTqCWhvFZSxdhGbpQgcHWmncnQgvvHYCZy!-549825944>



d'avaluació i emissió d'informes sobre intervencions en les quals estiguin implicats animals d'experimentació, i la seva pràctica també està regulada.<sup>51</sup>

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

El primer que convé considerar és, precisament, per què hauria de saber res dels investigadors una persona que participa en un experiment o més generalment en una recerca. El motiu que ho justifica és, naturalment, que algunes característiques dels investigadors o algunes circumstàncies amb les quals es trobin poden provocar desconfiança sobre els propòsits o sobre els procediments de la recerca.

Així, per exemple, el subjecte de recerca té dret a saber si l'investigador principal té prou experiència i solvència per dur a terme les activitats que comporti l'estudi o l'experiment. Molts cops, és la confiança amb el professional i l'investigador, o bé la mateixa institució on treballen, allò que determina la participació, però la consideració de la competència de l'investigador, que s'ha de fer patent, l'ha de garantir la institució a la qual pertany l'investigador, ja que la qüestió de la competència, és a dir, la formació suficient i la capacitat professional, també es podria plantejar en l'àmbit assistencial. Aquesta competència la podria acreditar algun organisme legitimat per fer-ho, amb accés a la informació sobre els estudis en els quals hagi participat; els seus resultats i altres circumstàncies rellevants. Altrament, també pot ser d'interès conèixer quina mena de relació hi ha entre els investigadors i els promotors o els patrocinadors de l'estudi per valorar el risc de forçar la intervenció assajada segons el grau d'independència entre investigadors i promotors. Sobretot, segons les conseqüències que per als investigadors puguin tenir els resultats de la recerca. És clar que, sigui complementàriament o alternativament, l'assegurança davant eventuais efectes adversos o circumstàncies

inconvenients podria resultar pal·liativa, almenys en part. D'aquesta manera, també ha de saber l'abast real de la pòlissa d'assegurança que cobreix el projecte i els investigadors davant algun infortuni.

El participant voluntari en una recerca pot conèixer i preguntar si la recerca és promoguda per una indústria amb finalitat de lucre o promoguda pels mateixos investigadors amb finançament públic i saber també si hi ha un guany per a l'investigador o grup i per a la institució. És clar que també ens podríem preguntar què és el que han de saber els investigadors de la persona que hi participa, si hi ha d'haver alguna limitació basada en la privacitat i en la confidencialitat o si les motivacions per participar són d'una altra mena.

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

*Interès* és una paraula amb diverses accepcions, que etimològicament prové del llatí *interesse*, que vol dir "importar". Significa profit, utilitat o guany, però també el valor d'alguna cosa o la inclinació de l'ànim cap a algú o alguna cosa. En definitiva, el que fa que ens preocupi o ens importi algú o alguna cosa. Conflicte d'interessos és, doncs, la col·lisió entre diversos interessos que puguem tenir, en aquest cas, que tinguin els responsables de la recerca.

Tenir interès en la recerca no solament no seria dolent, sinó que també hauria de ser un mínim exigible a qualsevol investigador. El problema és, naturalment, quan aquest interès pot entrar en competència amb altres interessos, ja siguin econòmics o d'una altra mena (prestigi, promoció professional, vanitat, etc.). Efectivament, si, segons quins siguin els resultats de la recerca, l'investigador o els responsables, patrocinadors o promotors en treuen un profit econòmic, és versemblant que la tendència d'ànim sigui més favorable a interpretar els

resultats segons la seva conveniència, la qual cosa podria esdevenir-se quan la mesura dels resultats tingui algun component subjectiu.

L'existència d'interessos econòmics o financers és el motiu que més sospites desperta quant als biaixos als quals eventualment s'exposa una recerca. Una recança lògicament comprensible, tot i que l'ànim de guany hagi estat un incentiu rellevant per al desenvolupament de les societats humanes des de la prehistòria, però que de vegades distorsiona. En primer lloc, perquè l'ànim de guany no comporta forçosament una qualificació d'il·legal ni tampoc d'il·legítim i, en segon lloc, perquè interessos no econòmics ni financers poden propiciar també l'existència de biaixos, com ara els interessos polítics o altres de més psicològics, entre els quals es pot esmentar una creença o la seva percepció de tenir la veritat. Actualment, en la major part de revistes de prestigi, els autors d'un article han de presentar obligatòriament una declaració de potencials conflictes d'interessos perquè el lector, amb coneixement d'aquest fet, jutgi si s'han pogut introduir potencials biaixos. S'ha de reconèixer, però, que la declaració de potencials conflictes d'interessos no garanteix l'absència de biaixos i que aquests biaixos, quasi per definició, són extremadament subtils.

És important comprendre que l'existència d'un potencial conflicte d'interessos, la seva declaració oberta i sincera, no implica forçosament cap comportament inadequat per part de l'investigador. És a dir, no comporta irregularitats ni molt menys una conducta reprobable o fins i tot delictiva. Si hi ha una alteració voluntària dels resultats o una manipulació dels procediments amb la voluntat d'assolir uns resultats favorables no estem parlant de conflicte d'interessos, sinó de mala pràctica o frau. També és important comprendre que l'investigador mateix no és el més indicat per declarar que alguns dels seus interessos —científics, laborals, econòmics o socials— poden interferir en el procés de recerca o en la interpretació dels resultats. Sembla més adequat que sigui un tercer qui valori si hi ha o no un veritable conflicte a partir d'una informació tan

completa com sigui possible quant als interessos dels investigadors, per la qual cosa són recomanables els qüestionaris dissenyats per a aquest efecte.

Els conflictes d'interessos no afecten exclusivament els investigadors. També poden influir mitjançant les relacions de parts interessades sobre els professionals de la salut i les societats científiques.<sup>52</sup> S'ha dit que hom no hauria de rebre cap regal o prebenda, sigui de la indústria productora de fàrmacs o dispositius/equipaments, si no s'és capaç de dir-ho als pacients. Els codis de bones pràctiques científiques i els codis deontològics professionals parlen a bastament d'aquesta qüestió.

Finalment, cal tenir present que, per si sola, la declaració de conflicte d'interessos (*disclosure*) no garanteix l'absència de biaixos i, a vegades, pot arribar a esdevenir una mera coartada<sup>53</sup> que estalvia un escrutini més rigorós dels procediments i les mesures. En principi, la declaració d'aquest conflicte ha de permetre jutjar millor els potencials biaixos. Sorgeixen aleshores alguns entrebancs importants: 1) la fal·làcia *ad hominem*, en què es podria acabar desqualificant l'investigador més que no pas el que diu i pretén demostrar; 2) la revisió per consemblants, el famós *peer-review* amb què s'autoregula la ciència per donar valor i prioritat, no és gens immune davant els biaixos més subtils o les pràctiques científiques més enganyoses; 3) s'ha vist que, contràriament al que podria semblar, la revelació dels conflictes d'interessos encara esbiaixa més el declarant, ja que pensa que els lectors faran l'ajust corresponent;<sup>54</sup> 4) però potser el que crida més l'atenció és el caràcter epidèmic dels conflictes d'interessos, que porta a dir que és impossible trobar un expert que no en tingui (acaba sent norma el que hauria de ser una excepció). Qualsevol gratificació genera, de manera conscient o no, un fenomen de reciprocitat que es coneix d'antic (*quid pro quo*).<sup>55</sup>

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

És difícil diferenciar, en els participants voluntaris en un projecte de recerca, la compensació de la remuneració. En la primera, el que es fa és reembossar als individus les despeses incorregudes en la seva participació (desplaçaments, hores de dedicació, molèsties, etc.). Com s'ha esmentat i excloent aquells fàrmacs de toxicitat ben coneguda (contra el càncer i la sida), els participants en assaigs de fase I solen ser estudiants de ciències de la salut o altres universitaris, persones que busquen un ingrés extra o individus que repetidament fan d'aquesta activitat un mitjà de vida o subsistència. Aquests individus que repetidament participen en aquests assaigs (fase I) són coneguts com a cobais professionals. A Catalunya hi ha una base de dades confidencial de voluntaris per evitar que participin en assaigs amb intervals inferiors a tres mesos i, així, garantir la seva seguretat.

La llei (Reial decret 223/2004, capítol 2, article 3) diu:

*8. Els subjectes participants en assaigs clínics sense benefici potencial directe per al subjecte en la recerca rebran del promotor la compensació pactada per les molèsties sofertes. La quantia de la compensació econòmica estarà en relació amb les característiques de l'assaig, però en cap cas no serà tan alta per induir el subjecte a participar per motius diferents de l'interès en l'avenç científic.*

*La contraprestació que s'hagi pactat per la participació voluntària en l'assaig es percebrà en tot cas, si bé es reduirà proporcionalment segons la participació del subjecte en l'experimentació, en cas que decideixi revocar el consentiment i abandonar l'assaig.*

*En els casos extraordinaris de recerques sense benefici potencial directe per al subjecte en recerques amb menors o discapacitats, per evitar la possible explotació dels subjectes, no es produirà cap compensació econòmica per part del promotor, a excepció del reembossament de les despeses extraordinàries i pèrdues de productivitat que es derivin de la participació del subjecte en l'assaig.*

*9. Els subjectes que participen en assaigs amb un possible benefici potencial directe per al subjecte de la recerca o els seus representants legals únicament podran percebre del promotor el reembossament de les despeses extraordinàries i pèrdues de productivitat que es derivin de la seva participació en l'assaig.*

La remuneració als individus participants en la recerca biomèdica i que va més enllà del reemborsament de despeses és molt comuna i no deixa de ser un tema contenciós on la decisió de la quantia correspon al CEIC/CEI. S'argumenta que la compensació és pel temps, l'esforç i les molèsties que la participació comporta, però sembla clar que no és això el que es demana a aquests individus: el que se'ls demana és que (voluntàriament) assumeixin riscos per a la seva salut. Mentre que alguns creuen que és erroni pagar als individus (malalts o sans) que participen en la recerca, per a d'altres no és sols totalment acceptable, sinó fins i tot necessari per afavorir el reclutament (fer-lo més atractiu); d'altres només ho consideren just i apropiat si es tracta d'individus sans, però sempre tenint present que l'acceptació del risc, encara que pagant, no eximeix de responsabilitat els promotors i els investigadors. Per tant, no hi ha orientacions ni recomanacions clares sobre quant i com s'ha de compensar aquestes persones, i es pot considerar de manera diferent si es tracta d'individus sans o de malalts i, de manera específica, la recerca pediàtrica.<sup>56</sup>

Ja s'han comentat les diferents raons que hi pot haver per participar en un projecte de recerca, com també l'anomenat *equivoc terapèutic* quan qui participa és un malalt. En aquests darrers casos, fins i tot, el pagament pot fer més clar que no es derivarà, si més no és incert, cap benefici en termes de salut, però també per compensar el temps i l'esforç esmerçat en la participació en una recerca poc o gens comfortable.

De totes maneres, tot i que els investigadors puguin sospitar que la motivació principal en la participació dels individus sans en un assaig clínic és econòmica, acaben acceptant altres raons menys interessades. Per això, els individus participants no poden negociar la compensació, atès que se suposa que el pagament no és el focus de la transacció. És més, en un context de pobresa, el CEIC/CEI pot mantenir la compensació baixa per no induir indegudament a la participació. El problema rau en el fet que la mateixa injustícia present en un

context determinat pot provocar que la compensació difereixi segons el gènere o que augmenti en cas que es vulgui reclutar voluntaris més benestants (pensionistes), és a dir, fent més atractiva la participació.

És aquesta expressió, “incentiu indegut” (*undue inducement*), al marge de la coerció del tot impròpia, el que algunes declaracions internacionals sobre la recerca en humans recullen. Per incentiu indegut s’ha d’entendre una influència excessiva, però la influència pot venir en altres formes a part d’una compensació econòmica, tot i que és precisament la monetària la que crida més l’atenció. Potser la millor manera de considerar-ho sigui com un continuï que a partir d’un punt la decisió pugui deixar de ser voluntària i autònoma. És a dir, que arribi un moment en què la influència passi a ser irresistible i el subjecte sigui empès a eleccions no desitjades. Tanmateix, es pot seguir pensant que, tot i la influència excessiva, hom pot refusar l’oferiment o abandonar en qualsevol moment. No hi ha dubte que l’individu participant (nivell socioeconòmic i educatiu/cultural) i, també, el seu context (personal, familiar i social) són elements de gran importància.

La compensació pot ser en forma de regals o una altra mena de presents que interessin el participant. S’argumenta que els regals, a diferència dels diners, més propis de transaccions comercials, generen un sentiment de reciprocitat i reforcen els lligams dels grups socials. Tenint en compte que la participació en assaigs clínics comporta un risc personal, més si es tracta de voluntaris sans en assaigs de fase I, costa de veure que la salut, el que veritablement es posa en joc, pugui ser considerada una mercaderia (*commodity*). Entès així, com un present, un intercanvi de regals, l’obligació de l’investigador envers el participant en la recerca és encara molt més alta. En el mateix sentit, es tracta d’un present no tan sols a l’investigador, sinó també a tots aquells altres que es beneficiaran de la recerca.<sup>57</sup> L’obligació moral dels uns cap als altres surt reforçada, malgrat que pugui semblar estrany en el món actual. Altres, però, reconeixent que la motivació principal per participar en la recerca biomèdica és

econòmica, parlen de considerar-ho una feina, i aleshores el consentiment informat esdevé una mena de contracte on s'estipula l'intercanvi de treball per una recompensa financera.<sup>58</sup> Si llavors és una mercaderia, el mercat i els mecanismes de l'oferta i la demanda aportarien informació i transparència. Arguments contraris que persegueixen protegir la població vulnerable no deixen de ser paternalistes i menystenidors dels individus competents. Si hom creu en la llibertat i l'autonomia de les persones adultes, s'ha de respectar el seu dret a decidir, fins i tot si s'equivoquen.

#### **41. Quines són les implicacions econòmiques de la recerca?**

L'economia és l'estudi dels incentius i els costos, com també de com es distribueixen uns recursos limitats entre necessitats i desigs competitius. Els incentius, sigui en institucions o individus, modelen activitats i conductes. Tot i reconeixent que la motivació de l'investigador pugui ser resoldre trencaclosques i guanyar en coneixement (amb aplicacions pràctiques o sense), hi ha altres incentius que operen a escala individual, com poden ser la carrera professional i el salari (els bons científics altament productius no estan mal pagats), l'afany de primacia (el primer a trobar-ho) i l'ànim de reconeixement (de la comunitat científica i públic), molts cops en forma de premis.<sup>59</sup> Igualment, pel que fa als incentius institucionals.

El coneixement és un bé públic, és a dir, no exclusiu i sense rival. Un cop està present, tothom se'n pot beneficiar sense perjudicar a ningú. Com a corol·lari, el mercat (el sector privat) no promou la producció de béns públics, ja que, com que no en pot limitar l'accés, té poc a guanyar i, per això, la recerca bàsica ha acabat sent una prerrogativa dels governs o del sector públic. És també així en considerar-se que el creixement econòmic està promogut per la recerca bàsica, que, en un termini generalment poc definit, donarà lloc a la innovació i a la



“destrucció creativa”, que constitueix el canvi tecnològic i motor del sistema econòmic imperant.

La recerca científica, com tota activitat humana, no pot quedar aïllada del context social, econòmic i polític en què té lloc. Històricament, es pot veure com ha estat un camp, anteriorment propi de benestants, que s’ha professionalitzat i especialitzat de manera creixent i en el qual el poder sempre hi ha mantingut el seu interès (no sols de prestigi, sinó també per raons militars o d’expansió — medicina tropical en el període colonial, la recerca en física i química—). La ciència ha passat també de ser una tasca individual a una de col·lectiva, de pocs instruments i simples a equips cada cop més sofisticats i costosos, de modestos a grans pressupostos, d’un saber unificat a un de fragmentat amb experts que dominen àmbits cada cop més específics. Les estructures de gestió, inevitablement, també han crescut. És la *big science* que s’observa en els camps més punters (acceleradors de partícules, telescopis espacials, biotecnologia i seqüenciació del genoma humà, nanotecnologia).

Amb la revolució industrial sorgeixen les grans corporacions i aquestes corporacions, a mitjan segle XIX, desenvolupen els seus departaments de recerca (laboratoris) per avançar els competidors i guanyar mercat. La indústria farmacèutica, provinent de la indústria química, n’és un bon exemple i adopta formes com altres sectors productius (corporacions cada cop més grans i globals, cartera de patents, capitalització en borsa, amplis marges de benefici, grans departaments de recerca i innovació). Però ha estat el sector públic, si més no en els països més avançats i després de la Segona Guerra Mundial, qui ha fet les grans inversions en recerca biomèdica bàsica, la més arriscada pel que fa als potencials resultats. Tant en el sector públic com en el privat són molts els diners que s’inverteixen en la recerca, atès que aquesta recerca cada cop és més costosa. La competitivitat entre investigadors i en la mateixa indústria per captar quotes de mercat més elevades representa un condicionant de moltes conductes i pràctiques que poden vorejar l’ètica i, alguns cops, la

legalitat. Un assaig clínic (fase III) en humans fallit o la retirada d'un producte comercialitzat, quan apareixen uns efectes adversos no detectats durant els assaigs, poden ser un desastre borsari per a una empresa farmacèutica o una d'aquestes grans corporacions multinacionals.

Tanmateix, la ciència, la recerca científica i aquells que la practiquen, els investigadors que porten a terme la seva activitat en la clínica o en el laboratori, gaudeixen de la confiança social pels beneficis que aporten i, per això, la ciència i la recerca disposen d'una àmplia autoregulació sobre els seus mitjans i fins o sobre la mateixa conducta dels investigadors (estàndards professionals de conducta, *(vegeu la pregunta 32)*). Però els quatre principis bàsics que Robert K. Merton proposava a mitjan segle xx com a particulars de l'activitat científica, que són el comunitarisme, la universalitat, el desinterès i l'escepticisme (CUDOS), sembla que s'han substituït per d'altres: propietat, localisme (és a dir, privacitat), autoritat, comissió (encàrrec) i expertesa (PLACE). Són, però, el compartiment de coneixement i el desinterès els valors més afectats, ja que els problemes lligats a la propietat intel·lectual (patents, especialment) i els conflictes d'interessos s'han generalitzat a tots els àmbits, més encara en les ciències de la vida, on les seves conseqüències es veuen més perjudicials, no sols pel que fa a la recerca, sinó també quant a la pràctica mèdica i, en definitiva, sobre la salut i benestar individual i col·lectiu.

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

La majoria dels assaigs clínics que es duen a terme a Espanya i al món són promoguts per la indústria. Però si l'any 2007 aquests assaigs eren el 85% del total, l'any 2011 tot just arribaven al 70%. Una tendència contraposada a la dels assaigs clínics comercials és la d'aquells promoguts per investigadors d'hospitals universitaris, altres centres de recerca o societats científiques.

Malgrat que es pugui pensar que els assaigs no comercials estan menys exposats als biaixos associats als interessos econòmics o empresarials directes, això no garanteix l'absència d'altres biaixos, ni, òbviament, la possibilitat —que afecta també els de la indústria— de frau o altres delictes. Tampoc no es pot descartar que sigui la indústria qui promogui discretament una recerca duta a terme per una societat científica.

El guany econòmic ha estat un dels motors tradicionals de l'economia de les societats humanes amb una capacitat incomparable a altres incentius basats en interessos menys materials. D'aquesta manera, el progrés de la medicina depèn molt de les possibilitats reals de negoci. Una altra cosa és la proporció d'aquest progrés, que realment ha resultat beneficiós per al conjunt. Però sembla que, fins i tot en el pitjor dels casos, aquesta proporció supera l'atribuïble a la influència d'altres interessos que no són directament econòmics.

La mala fama de la indústria, que en alguns casos és ben guanyada, amaga el problema més greu de l'hegemonia de la picaresca sobre altres valors culturals més justos. En efecte, qui hauria d'estar més interessat en el prestigi social i ciutadà és qui depèn de la confiança d'aquests ciutadans per fer negocis. És a dir, qui ha de garantir el respecte als valors d'autenticitat i d'utilitat real dels seus productes o de les seves activitats. I això, òbviament, no s'esdevé. Organismes de recerca independents de la indústria podrien limitar alguns dels inconvenients associats a la recerca comercial, com ara els del biaix de publicar o no resultats negatius (*vegeu la pregunta 33*). I per mantenir el benefici que implica aprofitar els interessos comercials per disposar dels recursos necessaris per a la recerca es podrien arbitrar fórmules de finançament més transparents. Una solució definitiva requeriria canvis culturals i d'actitud, situació que no sembla fàcil que s'esdevingui.

Els assaigs clínics promoguts pels investigadors busquen l'adquisició de nou coneixement o una evidència nova o més bona per a la millora de l'atenció als

malalts. Solen ser estudis sobre innovacions diagnòstiques o terapèutiques que no atreuen la indústria o, fins i tot, poden anar en contra dels seus interessos comercials. Es podria incloure el que s'anomena *prova de concepte* (verificació inicial de la seva utilitat), els assaigs amb malalties orfes (malalties minoritàries) o oblidades, la comparació d'intervencions diagnòstiques o terapèutiques en això que ara s'anomena *efectivitat comparada* (avaluar comparativament els avantatges i els inconvenients relatius de productes ja comercialitzats), les innovacions quirúrgiques o l'aplicació de fàrmacs coneguts per a altres indicacions. No hi ha dubte que aquests assaigs promoguts pels investigadors poden tenir més impacte que aquells promoguts per la indústria, ja que constitueixen una recerca clínica orientada al malalt i a la millora de l'atenció. Cal que les agències públiques finançadores de la recerca i les institucions sense ànim de lucre segueixin promovent la seva realització.<sup>60</sup>

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

S'entén per *costos generals*, coneguts en anglès com a *overheads costs*, aquelles despeses pel simple fet de tenir una activitat en funcionament: gas, electricitat, neteja, lloguer, manteniment d'instal·lacions, etc. En recerca, però, i amb estreta relació amb projectes de recerca, hi ha també unes despeses que no estan directament relacionades amb el projecte, però que també estan presents i que són imprescindibles per a la mateixa activitat de recerca: costos per operacions generals (els esmentats primerament), serveis de biblioteca i recursos electrònics, de compra, d'assessorament legal, de suport estadístic, de gestió i administració, de tecnologies de la informació i comunicació, de transferència tecnològica, etc. Fins i tot universitats i centres de recerca solen generar una partida per autofinançar projectes propis de recerca, investigadors en formació o per al suport inicial d'empreses emergents (*start-up*) creades. Siguin activitats de recerca finançades públicament o privadament, aquests costos indirectes s'acostumen a incloure en el pressupost del projecte com a

costos indirectes o *overhead cost*. Com que a vegades és molt difícil destriar les diferents parts que el componen, s'acostuma a establir un percentatge sobre el cost (directe) global del projecte.

La Fundació La Marató de TV3, per exemple, que sol atorgar un generós finançament als projectes de recerca seleccionats en la seva convocatòria pública anual, estipula un 25% de costos indirectes o *overheads*. En els projectes que finança l'Institut de Salut Carlos III, el màxim de costos indirectes que les institucions poden imputar és menor. Aquests costos no s'han de justificar en les memòries anuals i finals, on sí que s'han d'incloure les despeses relacionades amb el projecte i que s'havien pressupostat inicialment en les diferents partides: salaris d'investigadors o altre personal contractat per al projecte, material inventariable (equips), material fungible, dietes i viatges (presentacions a congressos o reunions de l'equip investigador) i, com més recentment s'ha introduït, costos de publicació (les revistes científiques d'accés obert solen tenir una tarifa de publicació un cop superat el procés de revisió per consemblants). Es podria dir, per tant, que aquests costos indirectes que no s'han de justificar han de servir per cobrir aquestes altres despeses generals que la mateixa activitat de recerca, sense estar lligada a un projecte específic, genera.

Les institucions de recerca, siguin centres, hospitals o universitats, han de recuperar aquests costos indirectes per mitjà de les subvencions públiques per a projectes de recerca (aconseguides en convocatòries públiques i competitives), mitjançant contractes amb la indústria farmacèutica, productes sanitaris o venda de serveis. A la vegada que les agències finançadores estableixen el límit màxim de costos indirectes que es permet incloure, les organitzacions també solen establir, especialment en els contractes comercials, un *overhead* mínim que cobreixi els costos generals de la institució de recerca en forma d'un percentatge sobre els costos directes.

La recerca clínica en pacients que es porta a terme als hospitals, si és amb contracte o subvenció, sol incloure en els seus pressupostos les despeses associades a la recerca (estades hospitalàries, visites ambulatòries, analítiques o proves d'imatge realitzades específicament per raons del projecte), però hi ha altres costos més difícils de determinar, com són els de personal, investigador o no, que ha de dedicar una part del seu temps al projecte de recerca i que, en principi, s'hauria de diferenciar del temps assistencial. Aquestes despeses de personal se solen agregar i són incloses en els costos indirectes o *overheads*. Per això, és important diferenciar les activitats de recerca de les purament assistencials, ja que no tan sols hi ha raons ètiques (requisits ètics de la recerca) i científiques (les activitats assistencials tenen un resultat previsible o probable, mentre que la recerca és per principi incerta), sinó també raons econòmiques (no es pot carregar sobre els pressupostos assistencials públics, ja de per si limitats, les despeses de recerca). Crida l'atenció com sovint es veuen publicacions científiques on no consta la font de finançament, és a dir, han estat finançades, possiblement amb desconeixement dels responsables institucionals, amb pressupostos assistencials, cosa que també passa amb les tesis doctorals que no disposen d'un finançament específic per a la seva realització.

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

Els darrers anys s'han posat de manifest algunes opinions a favor que la valoració del risc que pot comportar la participació en un projecte de recerca o en un assaig clínic ha de ser realitzada només per l'individu competent que de manera lliure (sense coacció de cap mena) i (ben) informada decideixi participar; altrament, no deixaria de ser una altra mena de paternalisme mal entès.<sup>61</sup> S'ha plantejat igualment que la participació de la població general en determinats estudis de recerca en ciències de la salut podria tenir caràcter obligatori. El fonament d'aquesta proposta, que a primera vista pot semblar

escandalós, queda ben expressat en el subtítol d'un dels treballs que la defensen: “La recerca biomèdica és tan important que hi ha una obligació moral de continuar-la i de participar-hi”.<sup>62</sup> L'argument central d'aquest treball està estructurat de la manera següent:

“La recerca biomèdica, que ha estat responsable d'un gran nombre de beneficis per a l'ésser humà, és una activitat important en una societat que encara n'obté avantatges i on un gran nombre de subjectes se'n poden beneficiar. Per tant, dur a terme aquesta recerca, ajudar-la i facilitar-la (a escala professional, financera, política, ciutadana o individual) és una responsabilitat col·lectiva i un imperatiu ètic. Aquesta obligació s'aplica també als individus als quals es proposa la participació en estudis de recerca biomèdica, pel seu deure envers els eventuais beneficiaris i cap al conjunt de la societat. La participació representa una contribució obligatòria al bé públic”.<sup>57</sup>

Hom podria pensar, atès aquest element de solidaritat intrageneracional i intergeneracional de la participació en la recerca biomèdica, si els subjectes o persones participants no podrien condicionar també la seva implicació al fet que el producte resultant, si finalment els resultats aboquen a la seva comercialització, tingui un preu de venda que no en limiti l'accés respecte d'aquells que més benefici en puguin obtenir ni posi contra les cordes els sistemes públics sanitaris.

Fins ara, la majoria de normatives ètiques s'han centrat en la protecció dels subjectes participants en la recerca i aquest èmfasi pot ser excessiu si se n'oblida la possible transcendència. En les paraules de l'autor citat: “És crucial que les poderoses raons morals per dur a terme recerca científica no quedin ofegades per les també poderoses raons que tenim per protegir els seus subjectes”. Es planteja aleshores si més enllà de l'imperatiu ètic la societat pot fer de la participació en la recerca una obligació legal. Actuant així, es posaria l'ajuda a la recerca al mateix nivell que altres béns públics que, segons la

majoria de legislacions vigents en el món civilitzat, autoritzen l'Estat a imposar determinades conductes als ciutadans: algunes vacunacions, els aïllaments en certes malalties infeccioses, l'ús de cinturó de seguretat en vehicles, la participació com a jurat en un judici o la declaració com a testimoni davant d'un tribunal. Naturalment, el mateix autor que proposa com a legítim aquest caràcter obligatori per llei ressalta alhora, com hem vist, la necessitat de protegir els subjectes de recerca, i avança que aquesta obligació només s'hauria d'aplicar quan el risc de la recerca fos mínim, el seu benefici, gran i molt probable, i la informació del subjecte, plena, per tal com idealment la participació hauria de ser per convicció ètica més que per coerció legal. L'autor tampoc no deixa clar quin tipus de sancions hi hauria d'haver per a aquelles persones que rebutgessin participar-hi, i insisteix que hi ha una clara distinció entre un argument ètic i una proposta legal o política. El seu objectiu és el primer, però no rebutjaria que es desenvolupés d'alguna manera la segona.

És difícil saber fins a quin punt aquests raonaments teòrics han assolit consens. Però el fet és que s'ha proposat, en alguns àmbits, que l'extracció d'òrgans per a transplantament es pugui dur legalment a terme simplement si no hi ha hagut negativa formal, més que exigint consentiment explícit o donació espontània. Potser aquesta actitud d'alguns professionals o gestors no és allunyada de la imposició d'una obligació legal de participar en estudis de recerca com a subjecte. Per tant, pot ser plausible que aquesta obligació es pugui proposar.

Són moltes les objeccions que es poden posar a aquesta possible obligació legal. En primer lloc, que fer recerca biomèdica sigui una obligació de caràcter ètic a causa dels béns que se'n puguin derivar ha estat molt debatut i no hi ha pas un consens al seu favor.<sup>63</sup> Sembla assenyat considerar la recerca un bé molt desitjable, però no un dret estricte de la societat, excepte potser en situacions extremes (com una epidèmia) i que, per tant, tampoc la seva pràctica no ha de ser entesa com una obligació rigorosa en sentit ètic. El mateix es pot



dir de la participació en estudis: seria un mèrit (i també un acte interessat), una acció potser fins i tot virtuosa més que el compliment d'un deure.

En segon lloc, la idea de regular legalment aquesta suposada obligació planteja uns formidables problemes si es vol evitar el paternalisme, la tirania legal o fins i tot la injustícia: actualment, molta recerca que es duu a terme i es publica és considerada fútil;<sup>1</sup> saber-ne l'impacte social real, una vegada ja realitzada, s'ha demostrat un problema complexíssim. Aleshores, quan es podria dir *a priori* i sense arbitrarietat que una recerca no tan sols comporta un risc mínim sinó també una alta probabilitat de generar beneficis importants en salut, com proposa l'autor esmentat abans per escollir els projectes amb participació obligatòria? En quins casos s'obligaria per llei a col·laborar en interessos lucratius particulars o de multinacionals? I això sense analitzar la sòlida objecció que aquesta iniciativa pot despertar en moltes persones com a contradicció del principi bioètic fonamental de respecte a l'autonomia. No és fàcil trobar alternatives coherents i vàlides als dilemes que es plantegen, tant als professionals com a la ciutadania.

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

La persona que participa en una recerca és important que conegui què podria passar durant el procés i la finalitat de la recerca. Per això, és important que faci a l'investigador una sèrie de preguntes que donin resposta a les seves inquietuds. Algunes d'aquestes preguntes poden ser les següents:

- Quin és el títol de l'estudi?
- Quin és el nom del producte objecte de l'estudi?
- Qui és l'investigador principal d'aquest estudi?

- On es farà aquest estudi?
- Qui el finança; es tracta de la indústria o són fons públics?
- Quin comitè d'ètica d'investigació ha aprovat l'estudi i en farà un seguiment?
- Per a què serveix que jo participi en aquest estudi?
- De què tracta l'estudi?
- Quin és l'objectiu de l'estudi? Per què és necessari?
- De quina manera la recerca ajudarà els metges a entendre i millorar el tractament de la meva malaltia?
- De quina manera aquest estudi m'ajudarà a mi, els meus familiars o qualsevol altra persona que pateixi la mateixa malaltia?
- De quina manera afectarà la meva vida quotidiana la participació en aquest estudi?
- Quins són els tractaments estàndard per a la meva malaltia?
- Què és el més probable que em passi sense aquest nou tractament?
- Hi ha riscos pel fet de participar en l'estudi? Si és així, quins són? Quina és la freqüència i la magnitud dels efectes adversos?
- La participació en l'estudi comporta algun tipus d'intervenció cruenta important (punció lumbar, biòpsia, endoscòpia, etc.)?
- Es prendran mostres biològiques del meu cos? Quines i quantes?
- Es faran estudis genètics?
- La participació en aquest estudi comporta algun altre canvi en la medicació que estic prenent actualment?
- Hi ha una assegurança per al cas que es produeixin efectes adversos?

- Hi ha previst el reemborsament de les despeses per transport, dietes, pèrdua d'hores de feina, etc.?
- Existeix alguna contraprestació econòmica pel fet de participar en l'estudi?
- L'investigador rep alguna compensació pel fet que jo hi participi?
- Si decideixo no participar-hi, quines en són les conseqüències?

El participant en un procés de recerca ha de saber que té el dret a demanar les vegades que siguin necessàries les explicacions al nivell de detall que consideri convenient i a fi de poder entendre el que el preocupa. Ajudar a entendre els dubtes que planteja la recerca en els participants forma part de la feina dels investigadors.

## Epíleg

*Epíleg* etimològicament vol dir “resum del que s’ha dit”. I què s’ha dit? Doncs que la recerca en general i la biomèdica en particular són molt importants per al progrés i el benestar, sigui a escala individual o col·lectiva. Malgrat que siguem de les generacions que gaudeixen de més longevitat i millor salut, el patiment i la malaltia seguiran estant presents, atès que són inherents a la vida, tot i que la recerca en ciències de la salut i la medicina empenyin per mitigar-los.

La recerca, d'altra banda, és una activitat humana i, per tant, malgrat que la ciència es pugui revestir d'una aura d'objectivitat i neutralitat (aliena als valors imperants), està subjecta als constreyniments econòmics i socials de cada període històric. Els científics no tan sols estan guiats per la lògica i l'objectivitat, sinó també per factors no racionals com la retòrica, la propaganda i els propis perjudicis.<sup>64</sup>

També s’ha dit, enllaçant amb l’inici, que la recerca en ciències de la salut ocupa un paper molt important en els mitjans de comunicació i que no hi ha dubte que és una indústria que mou molts diners, tant per al finançament públic com per al privat (indústria de medicaments i productes sanitaris). Es deia que, com una religió secular, el santoral ha desaparegut dels calendaris, però no hi ha dia que no estigui dedicat a alguna malaltia o patiment, amb la intenció preclara de sensibilitzar la ciutadania i reunir esforços per millorar la recerca i l’assistència, dues activitats que cada cop són més costoses (potser per allò dels rendiments decreixents). Hom es podria preguntar si, més que seguir en aquesta senda de coneixement i creixement perpetus, no seria millor posar el focus en el fet aquelles intervencions d’efectivitat i seguretat provada arribin a tots aquells que se’n puguin beneficiar. Com si la qüestió important no estigués

tant a prosseguir amb l'acumulació (de coneixement, de riquesa) sinó en la seva redistribució, no tant en el creixement sinó en el progrés.

Sens dubte, sent no sols la innovació, sinó també l'expectativa, part important de la dinàmica socioeconòmica, no ha de sorprendre que els mitjans de comunicació es facin ressò, sovint de manera exagerada, de troballes en la recerca biomèdica la transcendència de les quals és més que dubtosa. No són només els mitjans, sinó també els centres de recerca i hospitals que han creat els seus gabinets de comunicació amb la funció de difondre aquelles notícies que contribueixen al renom de l'investigador/professional i la institució. Altrament sembla que no existeixin. Això, però, sent tendenciós o esbiaixat, moltes vegades pot ser encara pitjor, pot acabar sent enganyós, ja que molt sovint són notícies falses, perquè deixen d'aparèixer els estudis subsegüents que ho refuten o temperen.<sup>65</sup> Que fins i tot els mitjans de comunicació es facin ressò de la recerca preclínica com pot ser la realitzada en animals d'experimentació, amb totes les deficiències d'aquesta recerca que estan sortint a la llum,<sup>66</sup> no deixa de cridar l'atenció. Val a dir que no és senzill traspasar al públic general aspectes relacionats amb la ciència i la recerca científica, però la divulgació, en certa manera, hauria de relativitzar per no generar falses expectatives i, després, grans desil·lusions. Per això, cal fomentar la responsabilitat de tots els agents que intervenen en la recerca en ciències de la salut i l'existència d'organismes que facin un seguiment de la informació sanitària.<sup>67</sup>

Un element que repetidament surt en aquest document de preguntes i respostes és la important regulació que envolta la recerca biomèdica (però també l'assistència) i el gran poder decisor que acaben tenint els CEIC/CEI com a organismes independents que, més que valorar la qualitat ètica i científica de la recerca o donar suport als investigadors, tenen com a funció primordial, per damunt de tot, vetllar per la protecció dels individus que participen en la recerca. No és poca cosa, més si hom fa un repàs històric a les

conseqüències tràgiques de certes recerques en les quals no s'ha respectat mínimament la dignitat humana.

La regulació i l'acreditació, com també els procediments de treball dels CEIC/CEI, estan força establerts, però no deixa de ser una caixa, un xic fosca per no dir negra, de la qual poca cosa surt. Ni les actes es fan públiques i, a més, els membres dels CEIC/CEI tenen el compromís de confidencialitat. Costa un xic d'entendre aquesta reserva que s'argumenta per raons de propietat o secret industrial (els assaigs clínics comercials, finançats per la indústria, però que en principi, si es tracta d'innovació terapèutica, la molècula sol estar sota patent), de competidors en el mercat o de la mateixa lliure expressió dels membres del CEIC/CEI que poden sentir-se restringits en les seves opinions. Tard o d'hora, però, serà necessari introduir elements de transparència, com així s'ha fet per a la declaració dels conflictes d'interessos, una autèntica epidèmia en l'àmbit biomèdic. Igualment, malgrat que en la composició dels CEIC/CEI es consideri la participació de persones no tècniques, s'acabaran incorporant malalts, encara més quan aquestes persones, junt amb els seus familiars, s'organitzen cada cop més.

Hom també es podria preguntar si els malalts o voluntaris sans que participen en les diverses fases de la recerca en ciències de la salut no podrien exigir, dins el consentiment informat que recull la seva participació informada i lliure, la inclusió d'una altra clàusula en què s'estableixi que el producte finalment resultant de la recerca, si és reeixit i es comercialitza, no pugui tenir un preu que el faci inaccessible als pacients que el necessitin o posi contra les cordes els sistemes sanitaris públics, on, a banda de la cobertura universal (tota la població), els malalts són tractats segons les seves necessitats (en salut) independentment de la seva renda. Altrament, pot semblar que són els voluntaris que participen en la recerca els únics que actuen per pur altruisme i solidaritat, ja que tots els altres participants tenen quelcom més a guanyar.

La futilitat és una expressió en ús creixent, no tan sols pel que fa a l'assistència (tractaments que no aporten valor al malalt), sinó també quant a la recerca.<sup>68</sup> No deixa de ser un malbaratament de recursos quan és clar que no estem en temps de vaques grasses. No cal posar en dubte els importants beneficis en termes de salut individual i col·lectiva que la recerca biomèdica, en el seu sentit més ampli, és a dir, inclosa també la recerca en salut pública, ha comportat. Només cal comparar la nostra generació amb dues o tres generacions passades. Però la percepció de risc i mala salut (*worried sick*) sembla també ara més forta que mai. La medicalització de la societat és creixent,<sup>69</sup> les malalties s'incrementen (*vegeu la DSM-V*) i això, sense cap mena de dubte, esperona més la recerca en ciències de la salut.

Per acabar —i ho repetim—, aquest document ha pretès aportar, amb un llenguatge que volia ser intel·ligible tot i que això no sempre s'ha assolit, un coneixement sobre la recerca (i els seus tipus), la seva regulació i aquells altres elements que puguin ajudar una persona a prendre una decisió informada (i lliure) quan se li proposa participar en un projecte de recerca, si més no a plantejar millor les preguntes sobre el que li interessi saber.

## Bibliografia

---

1. Comissió Assessora sobre Tècniques de Reproducció Humana Assistida a Catalunya. Comitè de Bioètica de Catalunya. La utilització d'embrions de tècniques de reproducció humana assistida per a l'experimentació, 2001.  
<http://comitebioetica.cat/wp-content/uploads/2012/03/pocbc.pdf>.
2. Comitè de Bioètica de Catalunya. Consideracions sobre la transferència nuclear. 2006  
<http://comitebioetica.cat/wp-content/uploads/2012/02/trannuclear.pdf>.
3. Macleod MR, Michie S, Roberts I, Dirnagl U, Chalmers I, Ioannidis JPA, Salman RA, Chan AW, Glasziou P. Biomedical research: increasing value, reducing waste. Lancet 2014. Publicat en línia el 8-01-2014: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62329-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62329-6).
4. Permanyer Miralda G. Per què cal fer recerca clínica? Annals de Medicina 2011; 94: 25-7.  
[http://www.acmcb.es/Portal/academia/Publicacions/Annals/Annals/\\_IK1S6jr-m5Y43CAy3N62cQ](http://www.acmcb.es/Portal/academia/Publicacions/Annals/Annals/_IK1S6jr-m5Y43CAy3N62cQ).
5. Gotzsche PC. Deadly medicines and organized crime. Londres: Radcliffe Publishing, 2013.
6. Gracia D. Construyendo valores. Madrid: Triacastela, 2013.
7. La recerca infermera en cures de la salut a Catalunya. Barcelona: Secretaria d'Estratègia i Coordinació, Direcció Estratègica d'Infermeria, 2011.  
[http://www.coill.org/Ficheros/Destacado/recerca\\_infermera\\_cures\\_salut\\_2012.pdf](http://www.coill.org/Ficheros/Destacado/recerca_infermera_cures_salut_2012.pdf).
8. Woolf SH, Johnson RE. The break-even point: when medical advances are less important than improving the fidelity with which they are delivered. Ann Fam Med. 2005; 3: 545-52.
9. Mazzucato. The Entrepreneurial State: Debunking Public vs. Private Sector Myths. Anthem Press 2013.
10. Kass NE, Faden RR, Goodman SN, Pronovost P, Tunis S, Beauchamp TL. The research-treatment distinction: a problematic approach for determining which activities should have ethical oversight. Hastings Center Report 2013 gen.-febr.; S4-S15.
11. Pons JMV. Procedimiento experimental, innovador y establecido. Ética y ciencia en la introducción de la tecnología médica. Gac Sanit 2003; 17: 422-9.
12. Comitè de Bioètica de Catalunya. Aspectes ètics de la innovació clínica; la cirurgia com a exemple, juny del 2011.
13. Jenkin V, Fallowfield L. Reasons for accepting or declining to participate in randomized clinical trials for cancer therapy. Br J cancer 2000; 82: 1783-8.
14. Fletcher RH, Fletcher SW. Epidemiología clínica. Wolters Kluwer, 2009.



- 
15. Altman LK. ¿Quién va primero? Historia de la autoexperimentación en medicina. Barcelona: Editorial Labor SA, 1990.
  16. Shirley DAT, McArthur MA. The utility of human challenge studies in vaccine development: lessons learned from cholera. *Vaccine: Development and Therapy* 2011; 1: 3-13.
  17. Nass SJ, Patlak M (ponents). Contemporary issues for protecting patients in cancer research. Institute of Medicine. Washington DC: National Academy Press, 2014.
  18. Kim SYH, Miller FG. Informed consent for pragmatic trials. The integrated consent model. *N Engl J Med* 2014; 370: 769-72.
  19. Faden RR, Beauchamp TL, Kass NE. Informed consent, comparative effectiveness and learning health care. *N Engl J Med* 2014; 3, 70: 766-8.
  20. Freedman B. Equipoise and the ethics of clinical research. *New England Journal of Medicine* 1987; 317, 3: 141-5.
  21. Weijer Ch, Shapiro SH, Glass KC, Enkin MW. For and against: Clinical equipoise and not the uncertainty principle is the moral underpinning of the randomised controlled trial. *British Medical Journal* 2000; 321, 7263: 756-8.
  22. Veatch RM. Indifference of subjects: an alternative to equipoise in randomized clinical trials. *Social Philosophy and Policy* 2002; 19, 2: 295-323.
  23. Fried, E. The therapeutic misconception, beneficence, and respect. *Accountability in Research* 2001, 8, número 4: 331-48.
  24. Dawson A. What should we do about it? Implications of the empirical evidence in relation to comprehension and acceptability of randomisation. A: Holm S, Jonas MF, editors. *Engaging the World: The Use of Empirical Research in Bioethics and the Regulation of Biotechnology*. Països Baixos: IOS Press, 2004: 41-52.
  25. Ehni H-J, Wiesing U. International ethical regulations on placebo-use in clinical trials: a comparative analysis. *Bioethics* 2008; 22, 1: 64-74.
  26. Finnis DG, Kaptchuk TJ, Miller F, Benedetti F. Placebo effects: biological, clinical and ethical advances. *Lancet* 2010; 375: 686-95.
  27. Consell d'Europa. Additional Protocol to the Convention on Human Rights and Biomedicine Concerning Biomedical Research. Estrasburg, 25-01-2005.  
[http://www.coe.int/t/dg3/healthbioethic/Activities/02\\_Biomedical\\_research\\_en/195%20Protocol\\_e%20recherche%20biomedicale%20e.pdf](http://www.coe.int/t/dg3/healthbioethic/Activities/02_Biomedical_research_en/195%20Protocol_e%20recherche%20biomedicale%20e.pdf).
  28. Freedman B, Weijer Ch. Placebo orthodoxy in clinical research I: Empirical and methodological myths. *Journal of Law, Medicine and Ethics* 1996; 24, 3: 243-51.
  29. Miller FG, Brody H. What Makes Placebo-Controlled Trials Unethical? *The American Journal of Bioethics* 2002; 2, 2: 3-9.

- 
30. Associació Mèdica Mundial. Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects (2013). <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html>).
31. Consell d'Europa. The Oviedo Convention (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. Oviedo, 4-04-1997, article 2. <http://conventions.coe.int/Treaty/en/Treaties/Html/164.htm>.
32. Mackling R. La ética y la investigación clínica. Cuadernos de la Fundació Grífols núm. 23. ISBN 978-84-693-1325-1. Dipòsit legal: B-20.436-2010. Barcelona: Fundació Víctor Grífols i Lucas, 2010.
33. Schroeder D, Gefenas E. Vulnerability: too vague and too broad. *Cambridge Quarterly of Healthcare Ethics* 2009; 18: 113-21.
34. Gotzsche PC. Deadly medicines and organised crime. How big pharma has corrupted healthcare. Londres: Radcliffe Publishing, 2013.
35. Kraemer HC. The reliability of clinical diagnosis: state of the art. *Annu. Rev. Clin. Psychol.* 2014; 10: 111-30.
36. Leon-Sanromà M *et al.* ¿Nos pasamos al DSM-5? Un debate con implicaciones clínicas, sociales y económicas. *Aten Primaria* 2013. <http://dx.doi.org/10.1016/j.aprim.2013.10.002>.
37. Steneck NH. Fostering integrity in research: definitions, current knowledge, and future directions. *Science & Engineering Ethics* 2006; 12: 53-74.
38. Recomendaciones del Comité de Bioética de España con relación al impulso e implantación de buenas prácticas científicas. Madrid: Comité de Bioética de España, 2010.
39. The European Code of Conduct for Research Integrity. European Science Foundation, març del 2011.
40. Porta M, editor. A dictionary of epidemiology. 5a edició. Nova York: Oxford University Press, 2008: 198. Bixa de publicació.
41. Journal of Negative Results in Biomedicine (<http://www.jnrbm.com/>), Journal of Pharmaceutical Negative Results (<http://www.pnrjournal.com/>).
42. Beecher HK. Ethics and clinical research. *N Engl J Med* 1966; 274: 367-72.
43. Vegeu Comitè de Bioètica de Catalunya: Documents de referència. <http://comitebioetica.cat/documents/repositori-daltres-documents/#Documents%20de%20refer%C3%A8ncia>. Declaració d'Hèlsinki (2000).
44. <http://www.bioetica.org/bioetica/cioms.htm>.
45. Vegeu Comitè de Bioètica de Catalunya: Documents de referència. <http://comitebioetica.cat/documents/repositori-daltres->

---

[documents/#Documents%20de%20refer%C3%A8ncia](#) Principis ètics i orientacions per a la protecció d'èssers humans en l'experimentació. Informe de Belmont.

46. [http://ec.europa.eu/health/human-use/clinical-trials/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/human-use/clinical-trials/index_en.htm).

47. <https://www.boe.es/boe/dias/2007/07/04/pdfs/A28826-28848.pdf>.

48. Carné X. Canvis en la regulació dels comitès d'ètica de la recerca clínica. Butlletí del CBC 2012 oct.

49. Canina J, Monserrat S. Proposta d'uns criteris de consens entre els CEIC de Catalunya per a l'avaluació ètica, jurídica i metodològica de projectes de recerca clínica amb medicaments.

50. Proposta de guia d'avaluació d'estudis clínics per als comitès d'ètica d'investigació clínica (CEIC). Juny del 2010.

[http://www.google.es/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0CB8QFjAA&url=http%3A%2F%2Fmedicaments.gencat.cat%2Fweb%2Fcontent%2Fminisite%2Fmedicaments%2Fprofessionals%2F4\\_recerca%2Fdocuments%2Farxiu%2Fguia\\_criteris\\_consens\\_juny\\_2010.pdf&ei=UZIIVPS3G5HnaviLgfAO&usq=AFQjCNHoScZQJXhu48WZBpRQ4-USsyhowA&sig2=8dFub2GBg\\_cc5Z4MeYS17A&bvm=bv.74649129.d.d2s&cad=rja](http://www.google.es/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0CB8QFjAA&url=http%3A%2F%2Fmedicaments.gencat.cat%2Fweb%2Fcontent%2Fminisite%2Fmedicaments%2Fprofessionals%2F4_recerca%2Fdocuments%2Farxiu%2Fguia_criteris_consens_juny_2010.pdf&ei=UZIIVPS3G5HnaviLgfAO&usq=AFQjCNHoScZQJXhu48WZBpRQ4-USsyhowA&sig2=8dFub2GBg_cc5Z4MeYS17A&bvm=bv.74649129.d.d2s&cad=rja).

51. <http://www.boe.es/boe/dias/2013/02/08/pdfs/BOE-A-2013-1337.pdf>.

52. Ruano A. El conflicto de intereses económico de las asociaciones profesionales sanitarias con la industria sanitaria. Informe monográfico. SESPAS, 2011. Accessible a:

[http://www.sespas.es/adminweb/uploads/docs/Conflicto\\_de\\_Intereses.pdf](http://www.sespas.es/adminweb/uploads/docs/Conflicto_de_Intereses.pdf).

53. Cain DM, Loewenstein G, Moore DA. When sunlight fails to disinfect: understanding the perverse effects of disclosing conflicts of interest. *Journal of Consumer Research* 2011; 37: doi: 10.1086/655862.

54. Dana J, Loewenstein G. A social science perspective on gifts to physicians from industry. *JAMA* 2003; 290: 252-5.

55. Kassirer JP. On the take. How medicine's complicity with big business can endanger your health. Nova York: Oxford University, 2005.

56. Grady C. Payment of clinical research subjects. *J Clin Invest* 2005; 115:1681-7.

57. Chambers T. Participation as commodity, participation as gift. *Am J Bioethics* 2001; 1:48.

58. Resnik DB. Research participation and financial inducements. *Am J Bioethics* 2001; 1:54-6.

59. Stepahn P. How economics shapes science. Cambridge, Massachusetts (EUA): Harvard University Press, 2012.

60. Investigator-Driven Clinical Trials. European Science Foundation. Estrasburg, març del 2009.

- 
61. Shaw D. The right to participate in high-risk research. *Lancet* 2014; 383: 1009-11. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61575-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61575-5).
62. Harris J. Scientific research is a moral duty. *J Med Ethics* 2005; 31: 242-8. <http://jme.bmj.com/content/31/4/242>.
63. Permanyer Miralda G. Necessitat de la recerca biomèdica: perplexitats d'un metge clínic. *Butlletí del Comitè de Bioètica de Catalunya* 20013 juny; 10. <http://146.219.25.61/butlletins/public/view-not.php?ID=182&idnot=2143&SKIN=2>.
64. Broad W, Wade N. *Betrayers of the truth*. Nova York: Simon & Schuster, 1982.
65. Gonon F, Konsman J-P, Cohen D, Boraud T. Why Most Biomedical Findings Echoed by Newspapers Turn Out to be False: The Case of Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *PLoS ONE* 2012; 7 (9): e44275. Doi: 10.1371/journal.pone.0044275.
66. Pons JMV, Permanyer-Miralda G, Camí J, Rodés JL. La experimentación animal y el progreso de la medicina. *Med Clin (Barc)* 2014. <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2014.03.021>.
67. Comitè de Bioètica de Catalunya. Consideracions ètiques entorn de la informació sanitària, 2004. [http://comitebioetica.cat/wp-content/uploads/2012/02/repositori\\_conectiques01.pdf](http://comitebioetica.cat/wp-content/uploads/2012/02/repositori_conectiques01.pdf).
68. Chalmers I, Bracken MB, Djulbegovic B, Garattini S, Grant J, Gülmezoglu AM *et al*. How to increase value and reduce waste when research priorities are set. Publicat en línia el 8-01-2014: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62229-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62229-1).
69. Jornada de debat organitzada pel Comitè de Bioètica de Catalunya sobre la “Medicalització creixent de la vida”, 2007. <http://comitebioetica.cat/wp-content/uploads/2012/02/medicalitzacio2007.pdf>.