

Controversias actuales en la evaluación de la investigación biosanitaria



COORDINADORA
Inés Galende Domínguez

GUÍAS OPERATIVAS PARA CEIC / CEI-III

Controversias actuales en la evaluación de la investigación biosanitaria

COORDINADORA

Dra. Inés Galende Domínguez

FUNDACIÓN ASTRAZENECA
Madrid, 2010

Reservados todos los derechos. Ni la totalidad ni parte de este libro puede reproducirse o transmitirse por ningún procedimiento electrónico o mecánico, incluyendo fotocopias, grabación magnética o cualquier almacenamiento de información y sistema de recuperación, sin el previo permiso escrito de los autores.

© 2010 con permiso de ERGON
C/ Arboleda, 1. 28220 Majadahonda (Madrid)

ISBN: 978-84-693-6799-5
Depósito Legal: M-43659-2010
Impreso en España

Cuando se cite alguna parte o la totalidad de esta obra, se especificará:
Autor del capítulo. Título del mismo. En: GUÍAS OPERATIVAS PARA CEIC / CEHIII. Controversias actuales en la evaluación de la investigación biosanitaria. Inés Galende Domínguez. Coordinadora. Fundación AstraZeneca. Madrid, 2010. Págs.:

Autores

Mónica Aguilar Jiménez

Médico especialista en Farmacología Clínica. Unidad de Farmacología Clínica. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

Ignacio Arribas Gómez

Doctor en Medicina. Jefe de Sección de Análisis Clínicos del Hospital Universitario “Príncipe de Asturias”. Director de la Fundación de Investigación del Hospital Universitario “Príncipe de Asturias”. Madrid

Margarita Blázquez Herranz

Licenciada en Medicina. Jefa de Área. SG Evaluación y Fomento de la Investigación. Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Ciencia e Innovación. Madrid

Antonio Blázquez Pérez

Doctor en Farmacia. Jefe de Servicio. Subdirección General de Medicamentos de Uso Humano. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Madrid

Mireia Cantero Caballero

Médico especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública. Médico adjunto. Servicio de Medicina Preventiva y Gestión de Calidad. HGU Gregorio Marañón. Consultora médico Esolva. Madrid

Pilar Cancelas Navia

Licenciada en Ciencias Biológicas. Instituto de Investigación Sanitaria. Hospital Universitario 12 de octubre (i+12). Madrid

Ángel Corbí López

Doctor en Ciencias Biológicas. Profesor de Investigación del CSIC. Adjunto de Coordinación de Biomedicina de la ANEP. Madrid

Ana Chacón García

Doctora en Medicina. Médico Especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública. Médico Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Consejería de Sanidad. Comunidad de Madrid

José Fernández Formoso

Licenciado en Biología. Técnico de apoyo de evaluación. SG Evaluación y Fomento de la Investigación. Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Ciencia e Innovación. Madrid

Inés Galende Domínguez

Doctora en Medicina. Médico especialista en Farmacología Clínica. Magíster en Bioética-UCM. Consejería de Sanidad. Comunidad de Madrid

M^a Ángeles Gálvez Múgica

Médico especialista en Farmacología Clínica. Unidad de Farmacología Clínica. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

Agustín Gómez de la Cámara

Doctor en Medicina. Médico especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Médico especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública. Master en Epidemiología. Instituto de Investigación Sanitaria. Hospital Universitario 12 de octubre (i+12). Madrid

Fernando Gómez López

Licenciado en Medicina. Jefe de Área. SG Evaluación y Fomento de la Investigación. Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Ciencia e Innovación. Madrid

Susana Granado de la Orden

Doctora en Medicina. Médico Especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública. Médico Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Técnico del Servicio de Epidemiología. Subdirección de Promoción de la Salud y Prevención. Consejería de Sanidad. Comunidad de Madrid

Ana Belén Jiménez Muñoz

Médico especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública. Médico adjunto. Servicio de Medicina Preventiva y Gestión de Calidad. HGU Gregorio Marañón. Madrid

Santiago Lamas Peláez

Doctor en Medicina. Profesor de Investigación del CSIC. Ex-Coordinador de Biomedicina de la ANEP. Madrid

Trinidad Luengo Sánchez-Paniagua

Máster en Ciencias de la Enfermería - Universidad de Alicante. Enfermera de Investigación y Formación. Vocal Comité Ético de Investigación Clínica. Hospital U. Fundación Alcorcón. Madrid

Itziar de Pablo López-Abechucho

Médico especialista en Farmacología Clínica. Unidad de Farmacología Clínica. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

Juan Manuel Pérez Ortega

Licenciado en Documentación. Técnico de apoyo de evaluación. SG Evaluación y Fomento de la Investigación. Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Ciencia e Innovación. Madrid

Leocadio Rodríguez Mañas

Doctor en Medicina. Jefe del Servicio de Geriatría del Hospital Universitario de Getafe. Miembro de la Comisión de evaluación ex-post del ISCIII. Madrid

Paz Rodríguez Pérez

Doctora en Medicina. Médico especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública. Jefa del Servicio de Medicina Preventiva y Gestión de Calidad. HGU Gregorio Marañón. Madrid

Diego Rodríguez Puyol

Doctor en Medicina. Jefe de Sección de Nefrología del Hospital Universitario "Príncipe de Asturias". Ex-Coordinador de Medicina Clínica de la ANEP. Madrid

Álvaro Roldán López

Licenciado en Documentación. Jefe de Servicio. SG Evaluación y Fomento de la Investigación. Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Ciencia e Innovación. Madrid

Elena Sanz Martul

Licenciada en Psicología. Técnico de apoyo de evaluación. SG Evaluación y Fomento de la Investigación. Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Ciencia e Innovación. Madrid

Victoria Ley Vega de Seoane

Directora de la Agencia Nacional de Evaluación y Prospectiva. Madrid

Rosa Vega Viaña

Doctora en Farmacia. Instituto de Investigación Sanitaria. Hospital Universitario 12 de octubre (i+12). Madrid

Presentación	9
--------------------	---

Sección I: Generalidades

1. Proyectos de investigación biomédica. Una propuesta de clasificación.	11
2. Investigación cualitativa: Aspectos metodológicos y éticos.	25

Sección II: Evaluación de Proyectos de Investigación Biosanitaria

1. Ensayos clínicos con terapias avanzadas.	41
2. Estudios a partir de muestras biológicas almacenadas en biobancos.	51
3. Estudios de calidad de vida.	71
4. Estudios a partir de registros médicos y bases de datos informatizadas.	83
5. Estudios sobre seguridad de los pacientes.	95
6. Estudios de intervención no farmacológica.	107

Sección III: Evaluación de proyectos de investigación por las agencias de financiación pública

- 1. Metodología de evaluación mediante revisión por pares.
Aspectos principales a considerar.....127
- 2. Evaluación de proyectos de investigación en el área de ciencias de la salud.
El punto de vista de la Agencia Nacional de Evaluación y Prospectiva (ANEP)..... 145
- 3. Convocatorias y requisitos para obtener financiación pública para proyectos de investigación biomédica. 157

Sección IV Anexo

- Declaración de Helsinki - Seúl 2008.....175

Presentación

Inés Galende Domínguez

Coordinadora de la Guías Operativas para CEIC / CEI-III

Una vez más, gracias a la Fundación AstraZeneca, a la sensibilidad de sus patronos, y al esfuerzo y dedicación de Carmen González, su Coordinadora General, ha sido posible la edición de un nuevo libro, el tercero, de la colección **“Guías Operativas para CEIC / CEI-III”**, que -como los anteriores- pretende facilitar el trabajo de los miembros de los Comités de Ética para la Investigación Clínica.

Con el título de **“Controversias actuales en la evaluación de la investigación biosanitaria”**, hemos querido dar cabida a diferentes aspectos relacionados con la investigación, no sólo experimental, y no sólo con medicamentos, relacionados con la asistencia, con el análisis de la información clínica y con las preferencias de los pacientes, entre otras. También hemos querido dar a conocer formas alternativas para la evaluación de proyectos y propuestas de investigación, que no siguen un procedimiento deliberativo -como es el caso de los Comités-, sino la revisión por pares o iguales, principalmente en convocatorias de financiación pública en concurrencia competitiva.

Con estas nuevas guías intentamos reducir un espacio de incertidumbre -y más desconocido para los miembros de los CEIC que el campo de los ensayos clínicos con medicamentos-, sobre los aspectos metodológicos particulares, y otros aspectos legales, éticos y de factibilidad, que se deben considerar en la evaluación de proyectos y propuestas de investigación, cada vez más frecuentes en la actividad de un CEIC.

El libro **“Guías Operativas para CEIC / CEI-III. Controversias actuales en la evaluación de la investigación biosanitaria”** está estructurado en tres secciones:

La **sección I** incluye 2 capítulos: en el primero de ellos, partiendo de una serie de dificultades identificadas -variedad de diseños metodológicos, diferentes fuentes de financiación, legislación aplicable- en la sistematización, según las características de los proyectos, la autora realiza una propuesta de clasificación de la investigación biomédica que consideramos muy útil para la gestión de la información por parte de los CEIC. En esta sección también se incluye

un capítulo sobre investigación cualitativa, cada vez más utilizada en investigación sobre preferencias de pacientes y profesionales, por ejemplo, y con una metodología muy diferente a la de los protocolos que habitualmente evalúan los CEIC.

En la **sección II** se recogen aspectos, generales y particulares, de la evaluación de muy diferentes tipos de proyectos: desde las terapias avanzadas, cuya metodología y legislación, son muy específicas; pasando por las muestras biológicas almacenadas en biobancos y la investigación a partir de registros médicos de las bases de datos informatizadas, que comparten algunas características comunes en la evaluación; y los estudios sobre seguridad de los pacientes o de algunas intervenciones no farmacológicas (sobre el estilo de vida, alimentos funcionales o de educación para la salud).

La sección III, incluye tres capítulos sobre otras formas de evaluación de proyectos y propuestas de investigación. Desde el proceso de revisión por pares, su utilización para las Agencias de Evaluación (ANEP) y para los organismos públicos de investigación y agencias financiadoras (ISCIII).

Finalmente se recoge como **anexo** a estas Guías, la Declaración de Helsinki-Seúl 2008, única vigente según la Asamblea Médica Mundial, que es referente obligado para los miembros de los CEIC. En su texto se indica que es de aplicación, no sólo a los ensayos clínicos con medicamentos, sino también a los estudios con muestras biológicas de origen humano y estudios a partir de registros médicos en los que se incluyan datos de carácter personal.

Quiero terminar esta presentación mostrando mi agradecimiento más sincero a todos los autores de los capítulos, por su colaboración y su confianza, que les ha llevado a compartir sus conocimientos y experiencia con las personas interesadas en la investigación clínica. Agradecimiento que hago extensivo a las instituciones que han apoyado su participación en este trabajo.

Espero que estas nuevas **“Guías Operativas para CEIC / CEI-III”** sigan siendo de utilidad para todos los que voluntariamente forman parte de un CEIC / CEI, y así contribuir a que la investigación biosanitaria, sea cada vez de mayor calidad, basada en el respeto a las personas y orientada al beneficio de los pacientes.

SECCIÓN I

Generalidades

Proyectos de investigación biomédica: una propuesta de clasificación **1**

Mireia Cantero Caballero

*Médico especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública.
Médico adjunto Servicio de Medicina Preventiva y Gestión de Calidad.
Hospital General Universitario Gregorio.
Consultora médico Esolva.*

1. Introducción
 2. Dificultades identificadas en la clasificación de proyectos de investigación
 3. Clasificaciones de la investigación biomédica
 4. Propuesta de clasificación
 - 4.1. Legal - Tramitación
 - 4.2. Financiación
 - 4.3. Gestión económica
 - 4.4. Participación
 - 4.5. Técnico
 5. Bibliografía
- Anexo. Proyectos de investigación biomédica: una propuesta de clasificación

1. Introducción

Clasificar los proyectos presentados a un Comité de Ética en Investigación (CEI) sin duda aporta importantes ventajas para la evaluación del proyecto y para la gestión del CEI. Así, la clasificación de un estudio ayuda a definir qué trámites y documentación se requiere, a qué aspectos se debe prestar una mayor atención en la evaluación, de qué plazos dispone el CEI, etc. Y por otro lado, también facilita la elaboración de una memoria que permita al CEI conocer qué actividad está realizando, no sólo de forma cuantitativa sino también cualitativa.

2. Dificultades identificadas en la clasificación de proyectos de investigación

La clasificación de los proyectos de investigación presentados para su evaluación en un CEI es un tema que, si bien puede resultar aparentemente sencillo, una vez metidos en materia puede tornarse en un complejo reto.

La dificultad de establecer una clasificación para los proyectos de investigación podría atribuirse a varios factores:

2.1. Históricamente, en España, desde la entrada en vigor del Real Decreto 944/1978¹, la actividad de los entonces denominados Comités de ensayos clínicos (CEC) se encontraba vinculada a la investigación de medicamentos. Posteriormente, los Comités de Ética en Investigación Clínica (CEIC), referidos en la Ley 25/1990 del Medicamento² y la Ley 29/2006, de Garantías y Uso Racional de Medicamentos y Productos Sanitarios³, tenían la obligación de evaluar y emitir un dictamen sobre los protocolos de ensayos clínicos con medicamentos, aunque también podían evaluar otros proyectos de investigación en seres humanos⁴. Este grupo de otros proyectos, al no ser inicialmente muy numerosos y suponer una actividad minoritaria en relación a la evaluación de ensayos clínicos, supuso que la clasificación de los proyectos de investigación en un CEIC se resumiera básicamente en 3 categorías: Ensayos clínicos con medicamentos, Estudios Postautorización con medicamentos y Otros. Recientemente, los rápidos avances de la ciencia en cuanto a elementos y áreas a investigar, la ausencia de comités para evaluar desde un punto de vista ético otro tipo de investigación y finalmente la entrada en vigor de la Ley 14/2007 de Investigación Biomédica⁵ con la creación de los CEI han conducido a un importante aumento de los proyectos de investigación catalogados como “otros” convirtiendo a este grupo en un cajón de sastre.

2.2. La amplia **diversidad de investigación** que se realiza, tanto desde el punto

de vista de investigación básica y clínica, áreas de interés (oncología, cardiología, enfermedades infecciosas,...), metodología empleada (ensayos clínicos, estudios observacionales,...), riesgo que supone la participación en el estudio para los sujetos, etc. Dificulta enormemente establecer una clasificación que abarque todas las atribuciones de interés.

2.3. Muy relacionado con el punto anterior se encuentra el deseo de establecer una agrupación sencilla **clasificando en un mismo nivel atribuciones diferentes**, hecho que suele conllevar a clasificaciones incoherentes desde un punto de vista semántico e incluso con categorías no excluyentes. Así, no es extraño que se considere, por ejemplo, un proyecto que se presenta a la convocatoria de Fondos de Investigación Sanitaria como un tipo de proyecto cuando en realidad la atribución “FIS” hace referencia a la financiación del estudio y no al tipo de investigación que se realiza, que igualmente podría ser un ensayo clínico con medicamento.

2.4. Interpretación confusa de la **terminología** como se expone en los siguientes ejemplos:

2.4.1. El término “Intervención” tiene 2 acepciones diferentes pero que en ocasiones se emplea mezclando ambos conceptos. Desde un punto de vista metodológico los estudios de intervención, también denominados experimentales,

hacen referencia a las investigaciones en los que el investigador introduce y asigna el elemento en estudio, no se comporta como un mero observador de los fenómenos que ocurren, sino que manipula las condiciones naturales de la investigación e introduce el elemento que quiere examinar. Mientras que desde un punto de vista de asistencia sanitaria hace referencia a la realización de un procedimiento invasivo. La realización de un procedimiento invasivo en un paciente, intervención, no implica que el estudio sea de intervención, salvo que sea el investigador quien asigne dicha intervención. Por otro lado, la Ley de Investigación Biomédica⁵ define “procedimiento invasivo” como toda intervención realizada con fines de investigación que implique un riesgo físico o psíquico para el sujeto afectado, lo que, llevado al extremo, implica que incluso un estudio en el que se realice una encuesta podría considerarse un procedimiento invasivo o con intervención.

2.4.2. El concepto de *estudios epidemiológicos* se emplea erróneamente como sinónimo de estudios observacionales. La epidemiología se define como el estudio de la distribución y los determinantes de los estados de salud, o los eventos de salud en poblaciones específicas y la aplicación de este estudio al control de los problemas de salud. Por tanto, los estudios epidemiológicos engloban tanto los estudios observacionales como los experimentales.

2.4.3. En ocasiones la confusión en la nomenclatura viene agravada por definiciones referidas en la normativa. Así, en la Ley 29/2006 de Garantías y Uso Racional de Medicamentos y Productos Sanitarios³ se entiende por *estudio observacional con medicamentos* “el estudio en el que los medicamentos se prescriben de la manera habitual, de acuerdo con las condiciones establecidas en la autorización. La asignación de un paciente a una estrategia terapéutica concreta no estará decidida de antemano por el protocolo de un ensayo, sino que estará determinada por la práctica habitual de la medicina, y la decisión de prescribir un medicamento determinado estará claramente dissociada de la decisión de incluir al paciente en el estudio. No se aplicará a los pacientes ninguna intervención, ya sea diagnóstica o de seguimiento, que no sea la habitual de la práctica clínica, y se utilizarán métodos epidemiológicos para el análisis de los datos recogidos.” Por lo tanto cualquier estudio de diseño observacional (el investigador se comporta como un espectador del fenómeno en estudio, sin modificarlo, sólo observa) que no cumpla estos criterios sería legalmente catalogado como ensayo clínico. Por ejemplo, un estudio de casos y controles en el que se aplique una prueba diagnóstica que no se realizaría de forma rutinaria en la práctica clínica, desde un punto de vista legal, sería un ensayo clínico; mientras que desde un punto de vista de diseño metodológico sería un estudio observacional de casos y controles, existiendo una clara discordancia técnico-legal.

3. Clasificaciones de la investigación biomédica

Diferentes organismos han realizado propuestas de clasificación de la investigación biomédica, si bien no todas son extrapolables a la situación de la investigación biomédica en España.

En Estados Unidos el Instituto de Investigación Clínica y Traslacional de la Universidad de Michigan propone las siguientes categorías para la investigación humana⁶: 1) Investigación humana, no clínica; 2) Investigación humana clínica sin intervención -no ensayos clínicos-; 3) Investigación humana, ensayos clínicos

A nivel europeo no existen unas definiciones y categorías comunes para clasificar la investigación clínica. Esta cuestión fue abordada por el grupo ECRIN (*European Clinical Research Infrastructures Network*) en el marco de un proyecto para analizar el contexto y regulación normativa en Europa. Con el objetivo de identificar los grupos

principales en los que clasificar la investigación clínica de acuerdo a las legislaciones de los diferentes países, se realizó una encuesta en 10 países europeos y se establecieron las siguientes categorías^{7, 8}: 1) Ensayos clínicos con medicamentos; 2) Ensayos clínicos con productos sanitarios; 3) Otros ensayos clínicos terapéuticos (cirugía, trasplante, transfusión, terapia celular); 4) Estudios diagnósticos; 5) Investigación clínica en nutrición; 6) Otra investigación clínica con intervención (medicinas alternativas, muestras biológicas, estudios psicológicos); 7) Estudios epidemiológicos

En Reino Unido el “*UK Clinical Research Collaboration*” ha desarrollado el Sistema de Clasificación de Investigación en Salud (*Health Research Classification System*)⁹ para clasificar y analizar toda la investigación biomédica. Este sistema emplea 2 dimensiones (ver tabla 1). Una dimensión clasifica la investigación de acuerdo a la actividad investigadora; incluye 8 categorías que abarcan desde

Tabla 1. Clasificación de Investigación en Salud. UK CRC

Actividad Investigadora	Área de Salud o Enfermedad		
1. Básica	1. Sangre	8. Inflamación	15. Sistema Genitourinario
2. Etiología	2. Neoplasias	9. Lesiones	16. Reproducción
3. Prevención	3. Sistema Circulatorio	10. Salud Mental	17. Sistema Respiratorio
4. Detección y Diagnóstico	4. Malformaciones congénitas	11. Metabolismo	18. Piel
5. Desarrollo de Tratamiento	5. Oído	12. Sistema Osteomuscular	19. Accidente Cerebrovascular
6. Evaluación de Tratamiento	6. Ojo	13. Sistema Nervioso	20. Genérica
7. Manejo de Enfermedades	7. Infección	14. Sistema Digestivo	21. Otra
8. Servicios de Salud			

investigación básica a aplicada, y cada categoría contempla varios subgrupos suponiendo un total de 48 códigos. La segunda dimensión se corresponde con el área de salud o enfermedad y está basada en la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE), si bien no existe una correspondencia total entre una y otra. Existen 19 áreas de salud específicas, una genérica y una opción de “Otra”. Cada una de estas categorías incluye investigación en situaciones de salud o de enfermedad.

En Francia, la Delegación Interregional de Investigación Clínica¹⁰ (*Délégation Interrégionale à la Recherche Clinique – DIRC*) siguiendo las recomendaciones de la Directiva Europea 2001/20/CE, en la que se resalta la importancia de una evaluación basada en los riesgos y los beneficios, establece una clasificación de la investigación según el nivel de riesgo que la participación en el estudio pueda suponer para los sujetos, teniendo en cuenta los conocimientos científicos más actualizados y los estudios preclínicos realizados hasta la fecha. Se definen 4 niveles de riesgo: **Riesgo A**: riesgo previsible bajo o insignificante; **Riesgo B**: riesgos previsible similar al de los cuidados sanitarios habituales; **Riesgo C**: riesgo previsible alto; **Riesgo D**: riesgo previsible muy alto.

4. Propuesta de clasificación

Ante la ausencia, a nivel nacional, de una categorización de la investigación biomédica, y mientras no exista una armoni-

zación real a nivel europeo, un análisis detallado de la situación actual de los CEI en España desde una perspectiva de regulación normativa, proceso de evaluación, actividad desarrollada, proyectos de investigación presentados nos permiten identificar varios ejes en los que clasificar la investigación biomédica. Se establecen 5 ejes basados en los siguientes criterios:

4.1. Legal – Tramitación

Este eje establece una clasificación desde un punto de vista legal y recoge una aproximación en cuanto a los trámites que debe seguir la evaluación de un proyecto de investigación.

4.1.1. Ensayo Clínico con medicamento:

Toda investigación efectuada en seres humanos para determinar o confirmar los efectos clínicos, farmacológicos y/o demás efectos farmacodinámicos, y/o detectar las reacciones adversas, y/o estudiar la absorción, distribución, metabolismo y excreción de uno o varios medicamentos en investigación con el fin de determinar su seguridad y/o su eficacia. Se define medicamento en investigación como forma farmacéutica de una sustancia activa o placebo que se investiga o se utiliza como referencia en un ensayo clínico, incluidos los productos con autorización de comercialización cuando se utilicen o combinen (en la formulación o en el envase) de forma

diferente a la autorizada, o cuando se utilicen para tratar una indicación no autorizada, o para obtener más información sobre un uso autorizado (Real Decreto 223/2004).

4.1.2. Estudio observacional post-autorización

Estudio epidemiológico que cumple las condiciones de ser post-autorización y observacional. Se define el estudio post-autorización como cualquier estudio clínico o epidemiológico realizado durante la comercialización de un medicamento según las condiciones autorizadas en su ficha técnica, o bien en condiciones normales de uso, en el que el medicamento o los medicamentos de interés son el factor de exposición fundamental investigado. Este estudio podrá adoptar la forma de un ensayo clínico o un estudio observacional (Real Decreto 1344/2007). Se define estudio observacional como el estudio en el que los medicamentos se prescriben de la manera habitual, de acuerdo con las condiciones establecidas en la autorización. La asignación de un paciente a una estrategia terapéutica concreta no estará decidida de antemano por el protocolo de un ensayo, sino que estará determinada por la práctica habitual de la medicina, y la decisión de prescribir un medicamento determinado estará claramente dissociada de la decisión de incluir al paciente en el estudio. No se aplicará a los pacientes ninguna intervención, ya sea diagnóstica o de seguimiento, que no sea la habitual

de la práctica clínica, y se utilizarán métodos epidemiológicos para el análisis de los datos recogidos. Los diferentes tipos de EPA establecidos son¹¹:

4.1.2.1. EPA-LA

Estudios postautorización cuya realización tiene lugar a instancia de las autoridades reguladoras y ligada a la autorización (LA) de comercialización.

4.1.2.2. EPA-AS

Estudio postautorización promovido por las Administraciones Sanitarias (AS) o financiado con fondos públicos.

4.1.2.3. EPA-SP

Estudio postautorización de seguimiento prospectivo (SP) que no corresponde a las dos categorías anteriores.

4.1.2.4. EPA-OD

Estudios postautorización con otro diseño (OD) diferente al de seguimiento prospectivo, por ejemplo, estudios transversales o retrospectivos.

4.1.3. Investigación clínica con producto sanitario

Se considera producto sanitario cualquier instrumento, dispositivo, equipo, material u otro artículo, incluidos los accesorios y programas lógicos que intervengan en su buen

funcionamiento, destinado por el fabricante a ser utilizado en seres humanos, sólo o en combinación con otros, con fines de: a) Diagnóstico, prevención, control, tratamiento o alivio de una enfermedad o lesión; b) Investigación, sustitución o modificación de la anatomía o de un proceso fisiológico; c) Regulación de la concepción. Y cuya acción principal a obtener no se alcance por medios farmacológicos, químicos o inmunológicos, ni por metabolismo, pero a cuya función puedan concurrir tales medios. Se define *producto destinado a investigaciones clínicas* como cualquier producto destinado a ser puesto a disposición de un facultativo especialista para llevar a cabo las investigaciones efectuadas en un entorno clínico humano adecuado (Real Decreto 414/1996).

4.1.4. *Proyectos de investigación biomédica*

Investigaciones relacionadas con la salud humana que impliquen procedimientos invasivos; la donación y utilización de ovocitos, espermatozoides, preembriones, embriones y fetos humanos o de sus células, tejidos u órganos; el tratamiento de muestras biológicas; el almacenamiento y cesión de muestras biológicas y los biobancos (Ley 14/2007).

4.1.5. *Biobanco*

Evaluaciones correspondientes a la cesión o incorporación de muestras biológicas desde/a un biobanco del que el CEI es comité externo del mismo.

4.1.6. *Otros estudios*

Estudios no incluido en los restantes epígrafes.

4.2. **Financiación**

La entidad que financia un proyecto de investigación es un dato de interés a la hora de analizar quiénes son los promotores de la investigación. No obstante, este criterio no debería ser el factor principal en la evaluación de los proyectos por un CEI, ya que -independientemente de la entidad financiadora- los estudios patrocinados por la industria o la investigación independiente, deben acreditar los mismos estándares de calidad científica y las mismas garantías éticas de protección de los sujetos. Además, los proyectos que reciben financiación pública deben ser evaluados por paneles de expertos de dichas agencias (ver sección III).

Las entidades financiadoras se pueden agrupar en las siguientes categorías:

4.2.1. *Administraciones públicas*

Estado (i.e. FIS), Comunidad Autónoma (i.e. PRYCYT), Unión Europea (i.e. 7^º Programa Marco), Otras (i.e. NHI – EE. UU.).

4.2.2. *Universidades*

4.2.3. *Fundaciones de Investigación Biomédica (FIB) / Institutos de investigación.*

4.2.4. Otras instituciones públicas

4.2.5. *Industria farmacéutica*: sector empresarial dedicado al descubrimiento, desarrollo, fabricación y comercialización de medicamentos para el tratamiento y la prevención de las enfermedades en la salud humana y animal; *Biotecnológica*: industria dedicada a la aplicación de la ciencia y la tecnología a los organismos vivos, así como a partes, productos y modelos de los mismos, para obtener productos de valor para el hombre; u *otra industria biosanitaria*.

4.2.6. Otros fondos privados

4.2.7. Sociedades y asociaciones científicas / Investigadores

4.2.8. *Co-promoción* (i.e. financiación conjunta de la industria y algún organismo público).

4.3. Gestión económica

Permite indicar quién es el responsable de la gestión económica del protocolo. Podrías ser las opciones siguientes:

4.3.1. Centro / Investigador

4.3.2. CRO

4.3.3. Fundación -FIB- / Instituto / Asociación de investigación biomédica

4.3.4. Organismo autónomo dependiente de la administración

4.3.5. Otros

4.4. Participación

La información referente a la participación en la evaluación del protocolo de cada CEI implica una diferente responsabilidad y tareas a realizar por lo que este dato es muy relevante en la gestión del CEI. Las categorías de este eje vienen condicionadas por el carácter unicéntrico o multicéntrico de la investigación, y por la participación escogida por el promotor como CEIC de referencia o local. Hasta la fecha, la participación como local o referencia sólo se encuentra regulado en el caso de los ensayos clínicos con medicamentos, si bien parece que la tendencia podría ser a expandir el dictamen único a otro tipo de investigaciones.

4.4.1. Unicéntrico

4.4.2. Multicéntrico referencia

4.4.3. Multicéntrico local

4.5. Técnico

Eje en el que se aportan las características técnicas del estudio. Podemos distinguir entre aspectos relacionados con el diseño del estudio y con el factor que se investiga.

4.5.1. Diseño

4.5.1.1. Con o sin intervención

- **Experimentales:** En ellos el investigador introduce y asigna el elemento en estudio. No se comporta como un mero observador de los fenómenos que ocurren, sino que manipula las condiciones naturales de la investigación e introduce el elemento que quiere examinar.
- **Observacionales:** El investigador se comporta como un espectador del fenómeno en estudio, sin modificarlo, sólo observa. La distribución del elemento de estudio ya se encuentra establecido.

4.5.1.2. Suceso de los hechos respecto al inicio del estudio

- **Prospectivo:** Aquellos estudios cuyo inicio es anterior a los hechos estudiados, de forma que los datos se van recogiendo a medida que van sucediendo. Ello permite más fácilmente la estandarización de la recogida de la información; no se emplean registros ya existentes sino que se intenta reunir de la forma exigida por el protocolo. Todo estudio de intervención es prospectivo.
- **Retrospectivo:** En estos estudios el diseño es posterior a los hechos estudiados. La información recogida no es tan precisa ya que proviene de la memoria de los sujetos y de la calidad de la información registrada en los documentos existentes.

4.5.1.3. Tipo de diseño

- **Casos y controles:** Estudio observacional en el que se seleccionan dos grupos de sujetos, llamados casos y controles, según tengan o no la enfermedad (efecto). Estos grupos se comparan con respecto a la presencia o ausencia de la exposición al factor de riesgo con la finalidad esencial de esclarecer si están o no asociadas con el efecto, objeto de estudio.
- **Casos y controles anidados:** Se parte de una cohorte y se seleccionan los casos incidentes en toda la cohorte y, como grupo de referencia una muestra de los no casos.
- **Cohorte y casos:** Se identifica una cohorte completa al inicio del estudio. Como casos se eligen todos los casos nuevos de la enfermedad durante el periodo de seguimiento. Como grupo control se selecciona al comienzo del estudio una muestra de la cohorte.
- **Cohortes:** Estudio observacional en el que se parte de dos grupos: expuestos y no expuestos en función de su exposición o no al factor de riesgo, y se realiza un seguimiento, comparando la frecuencia con que aparece el efecto o respuesta en los expuestos y no expuestos.
- **Ecológicos:** Estudio observacional en los que la unidad de análisis no es un individuo, sino un grupo.
- **Ensayo clínico:** Estudio experimental y prospectivo en el que el investigador asigna la exposición, en general

un tratamiento o cualquier otra medida, a los sujetos sanos o enfermos, con intenciones diagnósticas, terapéuticas o preventivas. Además se puede indicar la fase: I, II, III, (IIIa, IIIb), IV, (IV.1, IV.2, IV.3)

- **Ensayo clínico comunitario:** Estudio experimental cuya unidad de intervención son comunidades o agrupaciones de personas.
- **Prevalencia / Transversales:** También llamado estudio de corte, es un estudio observacional en el que los datos de los sujetos representan esencialmente un momento del tiempo. Ofrecen una visión instantánea de lo que ocurre en la población en un momento determinado.
- **Otros estudios de intervención**

4.5.1.4. Control:

- **Controlado:** Estudio en el que existe un grupo control o de referencia. Se puede señalar también el tipo de control:
 - **Cruzado:** cada individuo recibe aleatoriamente en un primer periodo una de las intervenciones y en un segundo periodo, la otra (AB, BA).
 - **Factorial:** Se combinan 2 o más opciones terapéuticas simultáneamente en el estudio (A+B+; A-B-; A+B-, A-B+).
 - **Paralelo:** Cada paciente recibe una sola intervención y los resultados de cada grupo se comparan entre sí (A, B).
 - **Polietápico:** Los tratamientos a valorar se administran de manera secuencial.
 - **Pre-Post (antes-después):** La inter-

vencción se introduce en todos los sujetos y la comparación se hace con los niveles basales al inicio de la intervención.

- **No controlado**
- **No Procede**

4.5.1.5. Aleatorización:

- **Aleatorizado:** existe asignación al azar (aleatoria) en la distribución de la exposición. También llamado randomizado.
- **No aleatorizado:** no existe aleatorización en la distribución de la exposición.
- **No procede**

4.5.1.6. Enmascaramiento:

- **Enmascarado:** procedimiento realizado con el fin que los miembros del equipo investigador y/o los participantes de un estudio no conozcan algunos hechos u observaciones que pudieran ejercer algún tipo de influencia o sesgo de valoración que podría influir en los resultados. Se puede indicar también el tipo de enmascaramiento:
 - **Simple ciego:** enmascaramiento del participante o sujeto observado, que desconoce a qué grupo ha sido asignado, si al grupo experimental o al control.
 - **Doble ciego:** enmascaramiento del observador y del observado.
 - **Triple ciego:** enmascaramiento del observador, observado y del analista.
 - **Ciego por terceros:** cuando las ca-

racterísticas de la intervención hacen muy dificultoso o imposible que el observador no conozca el brazo al que ha sido asignado, la recogida de datos se realiza por una tercera persona ajena a la intervención.

- **No enmascarado:** no se aplican técnicas de enmascaramiento. También llamados abiertos.

4.5.2. Factor principal de la investigación

Parece oportuno identificar las características más relevantes de factor de la investigación y por lo tanto describir si se trata de:

4.5.2.1. Un *medicamento* en cuyo caso sería de interés indicar el primer nivel del código ATC o Sistema de Clasificación Anatómica, Terapéutica, Química. En el caso de medicamentos es importante destacar si se trata de terapia génica, terapia celular xenogénica, terapia celular somática u organismos modificados genéticamente.

4.5.2.2. Un *producto sanitario* indicando el tipo:

- Implantables activos
- Clase I (clase I estéril, clase I con función de medición)
- Clase II (clases IIa y IIb)
- Clase III
- Diagnóstico in Vitro.

En este caso puede ser de interés señalar si se trata de producto sanitario

con marcado CE en misma indicación, marcado CE en otra indicación o sin marcado CE.

4.5.2.3. Otros (i.e. proyectos regulados por la LIB y biobancos):

- Procedimientos quirúrgicos
- Intervención invasiva no quirúrgica
- Intervención no invasiva
- Estudios de precisión diagnóstica y pronóstica
- Muestras biológicas: En este caso puede ser relevante señalar si se existe cesión de muestras de biobanco o incorporación de muestras para biobanco.
- Muestras biológicas de naturaleza embrionaria
- Servicios sanitarios
- Estrategia sanitaria: intervención educativas, promoción de la salud, etc.
- Otros

5. Bibliografía

1. Real Decreto 944/1978, de 14 de abril, por el que se regulan los ensayos clínicos de productos farmacéuticos y preparados medicinales. BOE nº 108, de 6 de mayo de 1978.
2. Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento. BOE nº 306, de 22 de diciembre de 1990.
3. Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. BOE nº 178, de 27 de julio de 2006.
4. Galende I. Guías operativas para los CEII:

- Evaluación de protocolos de investigación biomédica. 1ª Edición. Madrid: Ergon; 2007. ISBN: 978-84-690-8660-5.
5. Ley 14/2007, de 3 de julio, de investigación biomédica. BOE num. 159, de 4 de julio de 2007.
 6. Michigan State University Clinical and Translational Sciences Institute (MSU-CTSI) [Página inicial en Internet]. Human Subject Research Classification System [citado 4 de Julio de 2010]. Disponible en: <https://ctsi.msu.edu/node/103>.
 7. Kubiak C, Andres-Trelles F, Kuchinke W, Huemer KH, Thirstrup S, Whitfield K et al. Common definition for categories of clinical research: a prerequisite for a survey on regulatory requirements by the European Clinical Research Infrastructures Network (ECRIN). *Trials* 2009, 10:95. [citado 4 de Julio de 2010]. Disponible en: <http://www.trialsjournal.com/content/10/1/95>.
 8. European Medical Research Councils. Investigator-Driven Clinical Trials: An ESF Forward Look. Strasbourg: European Science Foundation; 2009. [citado 4 de Julio de 2010]. Disponible en: <http://www.esf.org/nc/research-areas/medical-sciences.html>.
 9. Health Research Classification System. [Página inicial en Internet]. [citado 4 de Julio de 2010]. Disponible en: <http://www.hrcsonline.net/>.
 10. Délégation Interrégionale à la Recherche Clinique [Página inicial en Internet]. Recherche Clinique/Classification des promotions de l'AP-HP. [citado 4 de Julio de 2010]. Disponible en: http://www.drcc.aphp.fr/recherche_clinic/classification/niveau_risque.php.
 11. ORDEN SAS/3470/2009, de 16 de diciembre, las directrices sobre estudios posautorización de tipo observacional para medicamentos de uso humano. BOE num. 130, de 25 de diciembre de 2009.

Anexo

Proyectos de investigación biomédica: una propuesta de clasificación

Eje	Categorías	Subcategorías
Legal-Tramitación	<i>Ensayo clínico con medicamento</i>	
	<i>Estudio observacional post-autorización</i>	<ul style="list-style-type: none"> • EPA-LA • EPA-AS • EPA-SP • EPA-OD
	<i>Investigación clínica con producto sanitario</i>	
	<i>Proyectos de investigación biomédica</i>	
	<i>Biobanco</i>	
	<i>Otros estudios</i>	

Financiación	<i>Administraciones públicas</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Estado • Comunidad autónoma • Unión europea • Otras (NHI-EE.UU.)
	<i>Universidades</i>	
	<i>Fundaciones de investigación biomédica</i>	
	<i>Institutos de investigación</i>	
	<i>Industria</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Farmacéutica • Biotecnológica • Biosanitaria
	<i>Otros fondos privados</i>	
	<i>Sociedades/Asociaciones científicas</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Sociedades • Asociaciones • Investigadores
	<i>Co-promoción</i>	

Gestión económica	<i>Centro/ Investigador</i>	
	<i>CRO</i>	
	<i>Fundación/Instituto/Asociación de investigación biomédica</i>	
	<i>Organismo autónomo dependiente de la administración</i>	
	<i>Otros</i>	

Participación	<i>Unicéntrico</i>	
	<i>Multicéntrico referencia</i>	
	<i>Multicéntrico local</i>	

Eje	Categorías	Subcategorías
Técnico	<i>Con o sin intervención</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Experimental • Observacional
	<i>Suceso de los hechos respecto al inicio del estudio</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Prospectivo • Retrospectivo
	<i>Tipo de diseño</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Casos y controles • Casos y controles anidados • Cohorte y casos • Cohortes • Ecológicos • Ensayo clínico (Fase: I, II, III, IIIa, IIIb, IV, IV.1, IV.2, IV.3) • Ensayo clínico comunitario • Prevalencia/ Transversales • Otros estudios de Intervención
	<i>Control</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Controlado (cruzado, factorial, paralelo, polietápico, Pre-Post) • No controlado • No procede
	<i>Aleatorización</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Aleatorizado • No aleatorizado • No procede
	<i>Enmascaramiento</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Enmascarado: (simple ciego, doble ciego, triple ciego, ciego por terceros) • No enmascarado / abierto
Factor principal de la Investigación	<i>Medicamento</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Sistema de clasificación ATC • Terapia génica • Terapia celular xenogénica • Terapia celular somática • Organismos modificados genéticamente
	<i>Producto sanitario</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Implantables activos • Clase I (clase I estéril, clase I con función de medición) • Clase II (IIa y IIb) • Clase III • Diagnóstico "in vitro"
		<ul style="list-style-type: none"> • Marcado CE en misma indicación • Marcado CE en otra indicación • Sin marcado CE
	<i>Investigación biomédica y biobanco</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Procedimientos quirúrgicos • Intervención invasiva no quirúrgica • Intervención no invasiva • Estudios de precisión diagnóstica y pronóstica • Muestras biológicas • Muestras biológicas de naturaleza embrionaria • Servicios sanitarios • Estrategia sanitaria: intervención educativas, promoción de la salud, etc. • Otros
		<ul style="list-style-type: none"> • Cesión de muestras de biobanco • Incorporación de muestras para biobanco

Investigación cualitativa: aspectos metodológicos y éticos **2**

Trinidad Luengo Sánchez-Paniagua

Máster en Ciencias de la Enfermería por la Universidad de Alicante. Enfermera de Investigación y Formación. Vocal del Comité Ético de Investigación Clínica. Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Madrid.

1. Introducción
 2. Como debe ser la introducción de un proyecto cualitativo
 - 2.1. Paradigma del investigador
 - 2.2. Marco Teórico
 - 2.3. Enfoque metodológico
 - 2.4. Pregunta de investigación
 - 2.5. Pertinencia y necesidad de realización del estudio
 3. Los objetivos que pueden plantearse
 - 3.1. ¿Y que pasa con la hipótesis?
 4. Descripción del diseño cualitativo
 - 4.1. Las estrategias de muestreo
 - 4.2. Las técnicas más frecuentes
 - 4.3. El cronograma
 - 4.4. El presupuesto
 5. El proceso en el análisis de los datos
 - 5.1. Auditabilidad
 - 5.2. Hermenéutica
 - 5.3. Psicología de la Gestalt
 - 5.4. Saturación de la información
 6. El rigor en la presentación de resultados
 7. Las consideraciones éticas
 8. Bibliografía
- Anexo. Lista guía para la evaluación de proyectos de investigación cualitativa

1. Introducción

Es habitual asociar la investigación cuantitativa con el rigor y el método científico, así como la investigación cualitativa con la subjetividad, que se relaciona con la

imprecisión; pero nada más lejos de este sofisma. Y pese a que “se enseña a profesores y estudiantes que los métodos cuantitativos, sobre todo los experimentales, son los estándares de una ciencia sistemática”¹, el enfoque cualitativo de la

investigación en salud se ha ido extendiendo en los últimos tiempos.

Algunos autores defienden que el paradigma cualitativo es contrapuesto al cuantitativo, y que estar sujeto a un paradigma determina la metodología y la técnica a utilizar. Pero una mirada abierta a las necesidades de investigación en salud, nos permite afirmar que, si bien los paradigmas pueden encuadrarnos en los abordajes elegidos para la investigación, lo que determina la metodología necesaria, no es tanto el paradigma, como la situación y el tema de estudio².

Los investigadores deben aplicar los enfoques más oportunos de cada disciplina, puesto que “las ciencias de la salud se encuentran a caballo entre las ciencias sociales y las ciencias naturales, entre la mirada cualitativa y la cuantitativa”³.

No obstante, el uso de métodos cuantitativos está más generalizado en ciencias de la salud. Por tanto, los evaluadores revisan mayor número de proyectos cuantitativos, adquiriendo destrezas y desarrollando habilidades que les permiten aportar sugerencias de mejora a dichos proyectos. Sin embargo, al evaluar proyectos cualitativos pretenden juzgarlos con las mismas pautas con que atienden los proyectos cuantitativos, sin realizar el cambio de fórmula que requiere el cambio de metodología. Los proyectos de metodología cualitativa son menos financiados y pudiese ser debido a que, quizás, sean menos entendidos

por los evaluadores. Así el objetivo de este capítulo es establecer algunas pautas de evaluación de los proyectos de investigación cualitativa, que puedan servir de ayuda a las personas que tengan que evaluar este tipo de proyectos.

2. Como debe ser la introducción de un proyecto cualitativo

Debe encuadrar la investigación que se va a realizar en un marco teórico, definiendo claramente los paradigmas que guían al investigador ya que, en la investigación cualitativa, el objeto de estudio es siempre valorado a través de la mirada del que investiga, el cual participa de forma directa en los resultados de esa investigación.

Si no somos capaces de apartarnos de nuestra mirada cuantitativa entenderemos ese hecho como falta de objetividad del investigador, pero en verdad “la idea de que los hallazgos son creados por la interacción entre el investigador y el fenómeno” es recogida y aceptada tanto por los teóricos como por los investigadores cualitativos⁴.

2.1. Paradigma del investigador

El filósofo y científico Thomas Kuhn dio a paradigma su significado contemporáneo cuando lo adoptó para referirse al conjunto de prácticas que definen una disciplina científica durante un período específico de tiempo. En su libro *La Estructura de las Revoluciones Científicas* define a un paradigma como:

Lo que se debe observar y escrutar.

El tipo de interrogantes que hay que formular para hallar respuestas en relación al objetivo.

Cómo tales interrogantes deben estructurarse.

Cómo deben interpretarse los resultados de la investigación científica.

Los modelos paradigmáticos son modelos metafísicos y epistemológicos, que proporcionan el «contexto» en que se forman los diferentes modelos teóricos y teorías de un nivel inferior, presentando las directrices generales de agrupamiento de las diferentes teorías. En un uso más común, el concepto de paradigma se asimila al concepto de «cosmovisión». El término se usa para describir “el conjunto de experiencias, creencias y valores que afectan la forma en que un individuo percibe la realidad, y la forma en que responde a esa percepción”, teniendo en cuenta que el mundo también es comprendido a través del paradigma. Es la forma por la cual es entendido el

mundo, el hombre y por supuesto las realidades culturales. El investigador cualitativo debe plasmar su visión en la introducción del proyecto, para que el evaluador lo tenga presente.

2.2. Marco teórico

Además del encuadre en el enfoque paradigmático, de vital trascendencia en metodología cualitativa, el investigador debe dejar explícito el contexto del tema de estudio, aportando las referencias bibliográficas que nos ayuden a determinar el conocimiento actual sobre el tema estudiado. Los principales marcos teóricos que son base para la investigación cualitativa se encuadrarán con arreglo a los aspectos recogidos en la tabla 1.

2.3. Enfoque metodológico

Tras definir el marco teórico en el que se encuadra la Investigación también vendrá definir el enfoque metodológico, entre ellos podemos hablar de:

Tabla 1. Principales marcos teóricos de la investigación cualitativa

Disciplina Marco Teórico	Paradigma	Enfoque metodológico	Autores referentes⁵
Filosofía	Fenomenología	Fenomenología	Giorgi (1985) Mèlich (1994) van Manen (1984,1990) Deschamps (1989)
Antropología	Cultura	Etnografía	Gumperz (1989) Mehan (1978,1980) Spradley (1979)
Sociología	Interaccionismo simbólico	Teoría fundamentada	Glaser et Strauss (1967) Strauss et Corbin (1990) Paillé (1994)

2.3.1. Etnografía

Se encuadra en la Antropología y se ocupa del estudio de la cultura.

Según los diferentes autores los estudios etnográficos se centran sobre las interacciones sociales⁶ o sobre el conocimiento cultural⁷. Su utilización en metodología cualitativa supone la inmersión directa del investigador en el medio estudiado, con el fin de describir e interpretar el estilo de vida y la estructura social del grupo estudiado.

2.3.2. Fenomenología

La fenomenología se inicia a comienzos del siglo XX. Pretende estudiar la conciencia humana. No busca ser explicativa, sino descriptiva y comprensiva. Se ocupa del estudio de los hechos y los significados que los sujetos dan a los fenómenos, haciendo énfasis sobre lo vivido del individuo y sobre la experiencia subjetiva. La fenomenología se pregunta sobre la esencia misma de los fenómenos⁸.

2.3.3. Teoría fundamentada

La teoría fundamentada (*grounded theory*) que se inspira en el interaccionismo simbólico, fue desarrollada por Glaser y Strauss en 1967⁹. Se puede afirmar que esta perspectiva ha marcado la evolución de los enfoques cualitativos, estableciendo reglas sistemáticas en el uso de las investigaciones cualitativas. A la vez, puede ser considerada como un enfoque de

investigación y como un método de análisis de los datos. El punto de partida es que el investigador, a partir del sentido que los gestos, los discursos y los intercambios simbólicos tienen para los individuos y los grupos, puede construir de manera inductiva los conceptos mediante un proceso constante de recolección e interpretación de los datos. El énfasis de este enfoque metodológico se hace sobre el desarrollo de teorías sustantivas, que partiendo de las pautas culturales observables nos harán llegar a las cualidades universales de los fenómenos¹⁰.

2.4. Pregunta de investigación

Las posibles preguntas de investigación se referirán a la explicación de los fenómenos, no a la descripción de variables. Buscarán la respuesta a *qué*, en lugar de a *cuánto* o *quiénes*, y no intentarán encontrar respuesta mediante la medida, sino mediante la descripción y la interpretación del fenómeno.

La pregunta de investigación debe definirse explícitamente y servir de guía para la elección de la metodología y la técnica a utilizar.

2.5. Pertinencia y necesidad de realización del estudio

Un paso fundamental al evaluar un proyecto cualitativo será determinar si la respuesta a la pregunta de investigación será significativa, para lo cual el investiga-

dor deberá determinar de forma concreta cuales son los parámetros y límites de la pregunta de investigación, especificando no solamente lo que será estudiado sino, también, lo que no será objeto de estudio y por qué motivo⁵.

Debe, así mismo, clarificar cuál es la necesidad de que el estudio planteado se realice y cómo repercutirá en el conocimiento científico su realización.

3. Los objetivos que pueden plantearse

El objetivo general de todo proyecto cualitativo es la indagación cualitativa sobre la pregunta de investigación. Esta indagación será inductiva y constructiva, sobre el fenómeno de estudio, permitiendo que las ideas o categorías emerjan desde los datos recogidos.

Los objetivos que podrán ser respondidos estarán en relación a preguntas¹¹: a) Para describir un fenómeno acerca del cual se sabe poco; b) Para capturar significado (los datos son recolectados en la forma de sentimientos, conducta, pensamientos, intuiciones y acciones, antes que en la forma de números); c) Para describir un proceso y no un producto.

Cabría añadir que será muy adecuado el uso de la indagación cualitativa cuando queramos construir una teoría, y cuando queramos comprender situaciones multi-culturales complejas y cambiantes.

3.1. ¿Y qué pasa con la hipótesis?

La investigación cualitativa no pretende establecer la relación entre variables, ni describirlas, no se desarrolla para rechazar o afirmar una hipótesis planteada. Luego, si conoces la hipótesis y puedes formularla, no estás realizando investigación cualitativa. No sirve para poner a prueba una teoría previa, sino para construir una teoría nueva.

Las hipótesis de investigación cuantitativa pueden servir de pista para elaborar la pregunta de investigación cualitativa, sobre aquellos aspectos del fenómeno de estudio que de ninguna manera podrán afirmar, ni rechazar, las hipótesis cuantitativas. Por ejemplo, ¿Qué determina la satisfacción acerca de la atención sanitaria recibida? Ya que los cuestionarios cuantitativos no muestran diferencias en los resultados obtenidos en ámbitos sanitarios muy distintos.

4. Descripción del diseño cualitativo

El diseño debe ser muy detallado incluyendo información sobre el enfoque metodológico, la estrategia de muestreo, la técnica a utilizar para la obtención de datos y el proceso que se realizará para el análisis (ver tabla 2).

4.1. Las estrategias de muestreo

Se seleccionan individuos y contextos a través de los cuales se puede obtener la mayor y mejor información del fenómeno

Tabla 2. El diseño cualitativo

Enfoque metodológico	Estrategia de muestreo	Técnica ⁵ de obtención de datos
Fenomenología	El objetivo del muestreo es comprender para poder universalizar (No generalizar). El muestreo es seleccionado intencionalmente (No aleatoriamente).	Entrevistas Historias de vida y de prácticas de incidentes críticos Autoinformes Escritos personales
Etnografía		Entrevistas abiertas y semiestructuradas Observación participante Notas de terreno Documentos fotográficos
Teoría fundamentada		Gestos Discursos Intercambios simbólicos Entrevistas Observaciones Diarios, diario de viaje
El proceso de análisis de los datos¹²		
El análisis de datos debe entenderse como un proceso cíclico a lo largo de toda la investigación. Durante el proceso de la investigación los asuntos analíticos deben pensarse, documentarse y comprobarse cotejándolos con los datos. El analista debe ser reflexivo y crítico. Y debe documentar las reflexiones y decisiones.		

de estudio (definiendo, además de los informantes, el lugar, el tiempo, el modo de acceso a los participantes y el permiso necesario para la realización del trabajo de campo). Teniendo además previsto un plan de contingencia, para una nueva elección de informantes, en caso de que los seleccionados dejen de poder participar en el estudio, y haya que sustituirlos.

4.2. Las técnicas más frecuentes

Las técnicas son muy numerosas, y muchas de ellas no son exclusivas de la investigación cualitativa. Por tanto, el investigador deberá utilizarlas desde un enfoque metodológico cualitativo para no desvirtuar los resultados que obtenga.

4.2.1. Entrevista

La entrevista es un contexto formal para obtener información sobre las vivencias u opiniones de una persona. Según su grado de estructuración, podrá ser abierta o semiestructurada. Si se usa un cuestionario cerrado como guía para realizar una entrevista, deberemos obtener a la vez notas de campo, que deberán ser analizadas cualitativamente; en caso de no hacerlo así estaremos analizando el cuestionario con un enfoque cuantitativo.

Al inicio de la entrevista, el investigador pedirá el consentimiento, pero el pacto para la realización de la misma ya se habrá realizado previamente, y en el proyecto debería estar reflejada la estrategia necesaria para conseguirlo.

La fase de conversación será registrada mediante grabación para su posterior transcripción y análisis. Se acompañará de notas de campo que el investigador tomará, preferiblemente, al finalizar la fase de conversación.

4.2.2. *Historia de vida*

Junto con la entrevista, la historia de vida es el instrumento en el que se apoya la fenomenología para obtener los datos. Las historias de vida constituyen una técnica de recogida de datos bibliográficos basada en la memoria, que no se ocupa tanto de los aspectos cronológicos como de los significativos de la existencia del sujeto-objeto de estudio.

4.2.3. *La observación participante*

Es la técnica fundamental usada en etnografía para la obtención de datos. Requiere un tiempo prolongado de realización, que se estructura en varias fases atendiendo al acercamiento, inmersión y salida del campo.

El investigador describirá tanto los acontecimientos como los comportamientos personales, y las relaciones que se establecen en el grupo de estudio. Considerando que el investigador es un elemento central de la investigación etnográfica, la reflexión sobre su influencia en la investigación es una estrategia de rigor metodológico, que debe reflejarse en las notas de campo, de tal forma que en un diario de campo bien estructurado deberían plantearse al menos tres tipos de notas: las descriptivas, las inductivas y las reflexivas.

4.2.4. *Grupo de discusión*

Se reúne a un pequeño grupo de personas para obtener información mediante la conversación del grupo, que es guiada de forma neutral por un moderador. La información es grabada para su posterior análisis.

4.2.5. *Grupo focal*

La mayor diferencia con el grupo de discusión consiste en que el moderador juega un papel más activo, liderando al grupo con preguntas abiertas, pero dirigidas, y focalizadas a los aspectos que desea conocer del fenómeno estudiado.

Existen otro grupo de técnicas, que si bien no son puramente cualitativas, porque no persiguen la esencia del fenómeno de estudio sino el consenso entre un grupo, resultan muy adecuadas para la investigación en salud y a menudo se relacionan con investigación cualitativa y, podríamos decir, que participan de aspectos tanto cualitativos como cuantitativos. Destacan en este grupo de técnicas de consenso la *Técnica Delphi* y el *Grupo Nominal*.

4.3. **El cronograma**

El cronograma deberá explicitarse lo más detalladamente posible en el diseño, marcando las diferentes etapas de la investigación cualitativa, teniendo presente que el proceso de obtención y análisis de los datos determinará en gran medida el tiempo necesario, y teniendo en cuenta que el

periodo de recogida de datos puede tener que repetirse varias veces hasta conseguir la saturación de contenido.

4.4. El presupuesto

El presupuesto debe recoger detalladamente todos los gastos previsibles del proyecto, que podrán incluir aspectos materiales como grabadora, o gastos de transcripción. que podrá ser encargada a un externo. Se podrán presupuestar los gastos derivados del acceso al campo, transporte, alquiler de salas de reunión, etc. No podrá incluir gastos de becarios, ni de personas encargadas de la obtención de datos, puesto que los datos deben ser obtenidos por el propio investigador.

Deberá tenerse también presente el dilatado tiempo que se emplea en la obtención y el análisis de los datos y valorar el gasto que pueda ocasionar.

5. El proceso en el análisis de los datos

El análisis de datos cualitativos debe ser entendido como un proceso, pudiéndose marcar el plan de análisis inicial en el proyecto y asumiendo que este plan se modificará a lo largo de la investigación, en función de los propios datos obtenidos, y será dinámico, interactivo, inductivo, reflexivo, metódico y riguroso.

El investigador cualitativo recolecta datos, los analiza, recolecta más datos para lle-

nar los huecos, los analiza, recolecta más datos y así sucesivamente hasta alcanzar la saturación¹¹.

El proceso de análisis, por tanto, evoluciona en la medida en que lo hace el propio proceso de investigación siendo en sus primeras fases más descriptivo y general para pasar a ser más focalizado e interpretativo en las fases más avanzadas¹³.

A medida que el proceso avanza, el investigador llega a descubrir-entender las relaciones entre los datos, induce y define las categorías a partir de esos datos y percibe las relaciones entre las categorías en que estos se van agrupando. Este sería el proceso de análisis para las técnicas de “entrevista abierta” o “grupo de discusión”.

Sin embargo la entrevista semiestructurada o el grupo focal, debido a que parten de categorías ya definidas del fenómeno y se plantean en forma de preguntas a los participantes, tendrían otro modo de análisis de los datos, los cuales serían analizados tras la etapa de recogida en campo, para dar respuesta conjunta a las preguntas planteadas. Aunque si bien no se consiguiese la saturación de contenido a las categorías planteadas, se podría repetir el trabajo de campo mediante nueva reunión del grupo focal, hasta conseguir la saturación del discurso.

Las inferencias analíticas que vamos haciendo van a contribuir a (...); los reajustes y replanteamientos que va a sufrir nuestro proceso de investigación (...). La *reflexivi-*

dad es, por tanto, elemento clave dentro del proceso de análisis. Esta reflexividad es indispensable para asegurar una flexibilidad metodológica rigurosa¹³.

de la comunicación y el entendimiento humano. El análisis del discurso y el análisis de contenido se apoyan en la Hermenéutica.

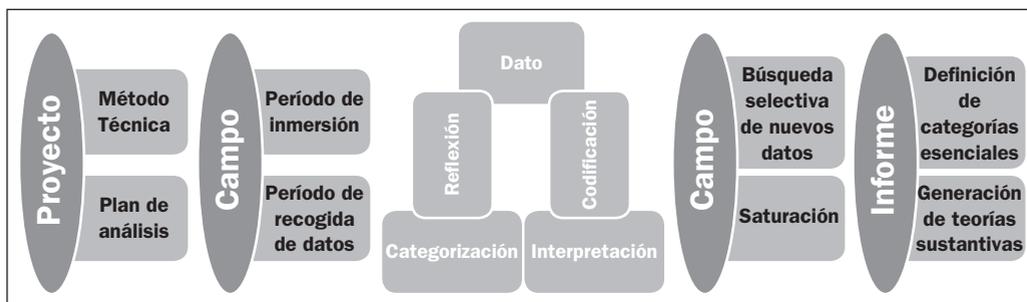


Figura 1: Fases de la investigación cualitativa

5.1. Auditabilidad

Se refiere a la posibilidad que debe presentar el estudio cualitativo de permitir que otro investigador que examine los datos pueda llegar a las mismas o similares conclusiones del investigador original. Para ello el investigador tendrá que dejar una trazabilidad de los aspectos reflexivos tenidos en cuenta en el proceso de análisis.

5.2. Hermenéutica

El término hermenéutica proviene del verbo griego *hermeneutikos* que significa *interpretar, declarar, anunciar, esclarecer y traducir*. Significa que alguna cosa es convertida en *comprensible o llevada a la comprensión*. Se considera que el término deriva del dios griego Hermes, el mensajero, al que los griegos atribuían el origen del lenguaje y la escritura, y al que consideraban patrono

5.3. Psicología de la Gestalt

La psicología de la Gestalt, también llamada “Teoría de la forma y de la organización”, surgida en Alemania a principios del siglo XX, y cuyos exponentes más reconocidos han sido los teóricos Max Wertheimer (1880-1943), Wolfgang Köhler (1946-1995), Kurt Koffka (1886-1941) y Kurt Lewin. Para los psicólogos de la Gestalt la mente configura, a través de ciertas leyes, los elementos que llegan a ella desde los canales sensoriales (percepción) o de la memoria (pensamiento, inteligencia y resolución de problemas). Este planteamiento se ilustra con el axioma “el todo es más que la suma de sus partes” y supone otra base de apoyo para el análisis cualitativo.

5.4. Saturación de la información

En el análisis, es el momento en que ningún elemento aporta nada nuevo o modifica lo

que ya se ha tipificado. Se alcanza cuando hay redundancia en la información.

6. El rigor en la presentación de resultados

La validez y la confiabilidad son estándares de rigor científico, independientemente de los paradigmas que orientan la investigación, porque el objetivo fundamental de toda investigación es encontrar resultados plausibles y creíbles.

Las estrategias de verificación para determinar la validez y la confiabilidad del proyecto deberán referirse a:

- La creatividad, sensibilidad, flexibilidad y habilidad del investigador para «responder» a lo que sucede durante la investigación.
- La coherencia metodológica, es decir, la congruencia entre la pregunta de investigación y los componentes del método usado.
- El muestreo apropiado: seleccionar los participantes que mejor representen o tengan conocimiento del fenómeno a investigar. Esto garantiza una saturación efectiva y eficiente de las categorías con información de calidad óptima y mínimo desperdicio.
- La recolección de datos y el análisis de la información deben ser concurrentes para lograr la interacción entre lo que se conoce y lo que se necesita conocer. Esta interacción entre la recolección y el análisis de la información es esencial para lograr la validez y la confiabilidad.

La transferibilidad o aplicabilidad es el tercer criterio que se debe tener en cuenta para juzgar el rigor metodológico en la investigación cualitativa. Este criterio se refiere a la posibilidad de extender los resultados del estudio a otras poblaciones. Guba y Lincoln indican que se trata de examinar qué tanto se ajustan los resultados con otro contexto. En la investigación cualitativa la audiencia o el lector del informe son los que determinan si pueden transferir los hallazgos a un contexto diferente del estudio. Para ello se necesita que se describa densamente el lugar y las características de las personas donde el fenómeno fue estudiado. En la fase de proyecto se podrán plantear la realización de las siguientes estrategias que favorecen la transferibilidad:

6.1. Transcripción textual de las entrevistas para respaldar los significados claves y la interpretación realizada en los resultados del estudio.

6.2. Se consideraran los **efectos de la presencia del investigador** sobre la naturaleza de los datos y se mantendrán las notas de campo que surjan de sus acciones y de sus interacciones durante la investigación.

6.3. Se utilizará la **triangulación** para determinar la congruencia entre los resultados. La triangulación incluye múltiples enfoques, desde la triangulación de datos a la de investigadores, el objetivo de la misma es cotejar diferentes puntos de observación y análisis para valorar si se obtienen resultados congruentes. (ver figura 2).

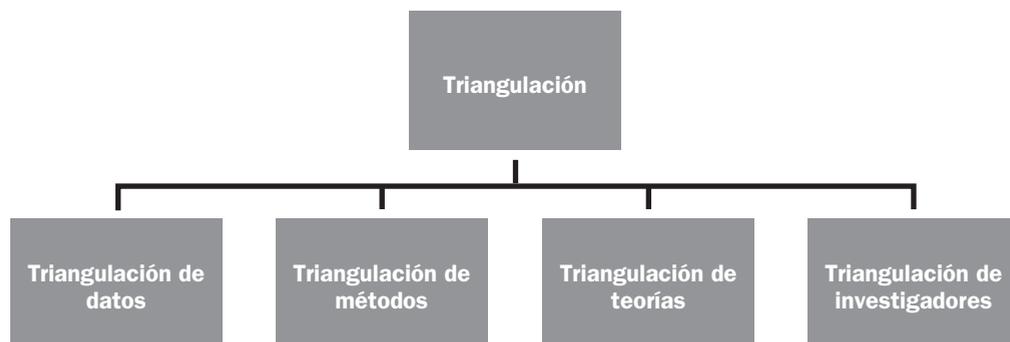


Figura 2: Enfoques de triangulación. Fuente: Rodríguez Ruiz Óscar (2005)

7. Las consideraciones éticas

Desde que el “Informe Belmont”¹⁴ en 1978, estableciere los principios que debían guiar las investigaciones con seres humanos (respeto a las personas, beneficencia y justicia) y en 1979 Beauchamp T.L. y Childress J.F. añadieran el principio de “no maleficencia”¹⁵ a las consideraciones de la práctica médica, estos han sido los pilares éticos en los que apoyan las investigaciones con seres humanos en ciencias de la salud. Estando estos principios fundamentales organizados en reglas que operativizan el comportamiento ético de los individuos. Así, el principio de respeto a las personas, también llamado principio de autonomía, se articularía en las reglas que le permiten su aproximación a la práctica clínica, tales como “decir la verdad, respetar la intimidad, proteger la información confidencial, obtener el consentimiento de los pacientes para intervenir, ayudar a terceros a tomar decisiones cuando lo soliciten”¹⁶.

Los principios éticos del investigador deben estar descritos en el proyecto, planteando un plan para la obtención del consentimiento informado, que se adjuntará al proyecto como un anexo, e incluirá, además del documento para la constancia escrita del consentimiento, una hoja de información para el participante, donde se aclaren el objetivo de la investigación, los beneficios que comporta y los posibles riesgos que conlleva, asegurando al participante el respeto a su intimidad y la confidencialidad de los datos aportados.

Pero ¿cómo podemos salvaguardar el respeto a la intimidad y la confidencialidad de los datos en la investigación cualitativa, si precisamente el rigor metodológico exige aquí dejar constancia de los informantes y expresión literal de las informaciones claves por ellos aportadas? Debemos pues recurrir a la imaginación y el ingenio para relacionar las informaciones claves, que se recogerán de forma literal en el informe de resultados con

los informantes, bajo un código alfanumérico asignado, que garantice su confidencialidad y se ajuste a lo dispuesto en Ley Orgánica 8/2001, de Protección de Datos de Carácter Personal¹⁷.

En el detalle de las informaciones que se describan literalmente el investigador también obviará aquellas expresiones que pudiesen personalizar al informante o fuesen de mal tono al llevarlas al lenguaje escrito, y usará de su capacidad de síntesis y de su creatividad, para sin perder la esencia del significado, aportar un texto que de ser leído por el informante pueda considerarlo suyo y la vez adecuado.

8. Bibliografía

1. Iñiguez Rueda L. Investigación y evaluación cualitativa: bases teóricas y conceptuales. Aten Primaria, 1999; 23(8):496-502.
2. Cabrero J, Richart M. El debate investigación cualitativa frente a investigación cuantitativa. Enfermería Clínica, 1996; 6(5): 212-217.
3. Conde F. Encuentros y desencuentros entre la perspectiva cualitativa y la cuantitativa en la historia de la medicina. Rev Esp Salud Pública, 2002; 76: 395-408.
4. De la Cuesta C. El investigador como instrumento flexible de la indagación. International Journal of Qualitative Methods, 2003; 2(4): 25-38.
5. Anadón M. La recherche dite "qualitative": de la dynamique de son évolution aux acquis indéniables et aux questionnements présents. Recherches qualitatives 2006; 26(1):5-31.
6. Gumperz JJ. Sociolinguistique interactionnelle: une approche interpretative. Saint-Denis de la Réunion: Université de la Réunion; 1989. Citado por Anadón M, 2006.
7. Spradley JP. The ethnographic interview. New York: Holt, Rinehart and Winston; 1979. Citado por Anadón M, 2006.
8. Cibanal L, Arce MC. ¿Que aporta la Fenomenología a la relación enfermera-paciente? Cultura de los cuidados 1997; 1(1):25-30.
9. BG Glaser, Strauss A. Descubrimiento de la Teoría Fundamentada. Estrategias para la Investigación Cualitativa. Sociología de Prensa, 1967.
10. Lévi-Strauss C. Tristes trópicos. Traducción de Noelia Bastard Ediciones Paidós Ibérica, S.A., Barcelona, 1988.
11. Mayan MJ. Una introducción a los métodos cualitativos: módulo de entrenamiento para estudiantes y profesionales. Canadá: Qual Institute Press. International Institute for Qualitative Methodology; 2001. (Traducción de Cesar A. Cisneros Puebla).
12. Coffey A, Atkinson P. Encontrar el sentido a los datos cualitativos. Estrategias complementarias de investigación. Edita Universidad de Alicante; Alicante, 2005.
13. González T, Cano A. Introducción al análisis de datos en investigación cualitativa: concepto y características. Nure Investigación, 2010; 44.
14. National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioural Research. The Belmont Re-

- port: Ethical Principles and Guidelines for the Protection of Human Subjects of Research. Department of Health, Education, and Welfare, 1979.
15. Beauchamp T L, Childress J F. Principios de Ética Biomédica. Ed. Masson, Barcelona, 2002.
 16. Alemany García M. El concepto y la justificación de paternalismo. Tesis de Doctorado. Facultad de Derecho. Universidad de Alicante, Alicante, 2005.
 17. Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal. BOE nº 298, de 14 de diciembre de 1999.

Anexo**Lista guía de la evaluación de proyectos de investigación cualitativa**

Nº de Registro CEIC				
Investigador principal				
Título del proyecto				
VALORACIÓN GLOBAL	Se describe explícitamente		Valoración	
Introducción	Si	No	Adecuado	No adecuado
<i>¿Está marcado el paradigma del investigador?</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>¿Está marcada la metodología del estudio?</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>¿Está formulada la pregunta de investigación?</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Objetivos	Si	No	Adecuado	No adecuado
<i>¿Están descritos el/los objetivos específicos?</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>¿Son factibles los objetivos planteados?</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Diseño	Si	No	Adecuado	No adecuado
<i>¿El diseño se encuadra en una metodología cualitativa?</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>¿Las estrategias de muestreo están definidas?</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>¿Se describe la técnica que se utilizará para la recogida de datos?</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>¿Es factible el cronograma?</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>¿Se plantea una estrategia de reposición de los informantes?</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>¿Es asumible el presupuesto?</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Análisis	Si	No	Adecuado	No adecuado
<i>¿Está definido el plan de análisis?</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>¿Se han contemplado los recursos necesarios?</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>¿Se realizarán técnicas de triangulación?</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Resultados	Si	No	Adecuado	No adecuado
<i>¿Se presume que habrá validez en los resultados?</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>¿Se supone que los resultados serán confiables?</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>¿El diseño posibilita la transferibilidad de los resultados?</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>¿El análisis posibilita la auditabilidad del estudio?</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Consideraciones éticas	Si	No	Adecuado	No adecuado
<i>¿Se han contemplado los supuestos éticos necesarios?</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>¿Existe consentimiento informado explícito?</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>¿Están definidas las estrategias de confidencialidad?</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

SECCIÓN II

Evaluación de proyectos de investigación biosanitaria

Ensayos clínicos con terapias avanzadas **1**

Antonio Blázquez Pérez

Doctor en Farmacia. Jefe de Servicio.

Subdirección General de Medicamentos de Uso Humano.

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

1. Introducción
2. Terapias avanzadas. Marco Legal. Definiciones
 - 2.1. Terapia génica
 - 2.2. Terapia celular
 - 2.3. Ingeniería de tejidos
 - 2.4. Medicamento combinado de terapia avanzada
 - 2.5. Concepto de “manipulación sustancial”
 - 2.6. Calificación del producto por parte de *European Medicine Agency (EMA)*
3. Autorización de la investigación de ensayos clínicos en terapias avanzadas
 - 3.1. Calificación de producto en fase de investigación clínica (PEI)
 - 3.2. Expediente de medicamento en investigación (IMPD)
 - 3.3. Autorización para fabricar medicamentos en investigación de terapias avanzadas
4. Investigación clínica en España en terapias avanzadas
5. Bibliografía

1. Introducción

En los últimos años los progresos científicos en biotecnología celular y molecular han llevado al desarrollo de terapias avanzadas, tales como la terapia génica, la terapia celular somática y la ingeniería de tejidos. Este campo emergente de la biomedicina ofrece nuevas vías para solucionar patologías en las que no se dispone de tratamiento en

la actualidad, o para mejorar los tratamientos ya disponibles.

Este trabajo pretende definir en qué situaciones dentro de la investigación clínica nos encontraríamos bajo el enfoque legal de la consideración de medicamento y que consecuencias y consideraciones tiene esto. Por lo tanto en el presente trabajo cuando hablamos de terapias avanzadas estamos haciendo referencia a la definición establecida

en el Reglamento (CE) nº 1394/2007 del Parlamento Europeo y del Consejo¹.

2. Terapias avanzadas. Marco Legal. Definiciones

Los medicamentos de terapia avanzada son medicamentos de uso humano basados en genes (terapia génica), células (terapia celular) o tejidos (ingeniería tisular) e incluyen productos de origen autólogo, pertenecientes al propio paciente, alogénico, provenientes de un donante o xenogénico, procedentes de diferentes especies.

Su marco legal lo constituye el Reglamento (CE) nº 1394/2007 del Parlamento Europeo y del Consejo de 13 de noviembre de 2007 sobre medicamentos de terapia avanzada y la Ley 29/2006, de 26 de julio de garantías y uso racional de medicamentos y productos sanitarios² que traspone la Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo de 6 de noviembre de 2001 por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano³.

Las definiciones desde un punto de vista regulatorio de estos medicamentos ya se mencionaban en el Reglamento (CE) nº 1394/2007 (capítulo 1, artículo 2) y en la Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo de 6 de noviembre de 2001 por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano (anexo I, parte IV, según su últi-

ma modificación), si bien las definiciones actualizadas se encuentran en la Directiva 2009/120/CE de la comisión de 14 de septiembre de 2009 que modifica la Directiva 2001/83/CE⁴.

2.1. Terapia génica

“Un *medicamento de terapia génica* es un medicamento biológico con las características siguientes:

- incluye un principio activo que contiene un ácido nucleico recombinante, o está constituido por él, utilizado en seres humanos, o administrado a los mismos, con objeto de regular, reparar, sustituir, añadir o eliminar una secuencia génica.
- su efecto terapéutico, profiláctico o diagnóstico depende directamente de la secuencia del ácido nucleico recombinante que contenga, o del producto de la expresión genética de dicha secuencia.

Los medicamentos de terapia génica no incluyen las vacunas contra enfermedades infecciosas.”

2.2. Terapia celular

“Un *medicamento de terapia celular somática* es un medicamento biológico con las características siguientes:

- contiene células o tejidos, o está constituido por ellos, que han sido objeto de manipulación sustancial de modo que se hayan alterado sus caracterís-

ticas biológicas, funciones fisiológicas o propiedades estructurales pertinentes para el uso clínico previsto, o por células o tejidos que no se pretende destinar a la misma función esencial en el receptor y en el donante.

- se presenta con propiedades para ser usado por seres humanos, o administrado a los mismos, con objeto de tratar, prevenir o diagnosticar una enfermedad mediante la acción farmacológica, inmunológica o metabólica de sus células o tejidos.

A efectos de la letra a), no se considerarán manipulaciones sustanciales las enumeradas en concreto en el anexo I del Reglamento (CE) nº 1394/2007.”

2.3. Ingeniería de tejidos

“Por *producto de ingeniería tisular* se entender aquel:

- que contiene o está formado por células o tejidos manipulados por ingeniería, y del que se alega que tiene propiedades, se emplea o se administra a las personas para regenerar, restaurar o reemplazar un tejido humano.

Un producto de ingeniería tisular podrá contener células o tejidos de origen humano, de origen animal, o ambos. Las células o tejidos podrán ser viables o no. Podrá también contener otras sustancias, como productos celulares, biomoléculas, biomateriales, sustancias químicas, soportes o matrices.

Quedan excluidos de la presente definición los productos que contienen o están formados exclusivamente por células y/o tejidos humanos o animales no viables, que no contengan células o tejidos viables y que no ejerzan principalmente una acción farmacológica, inmunológica o metabólica.”

Las células o tejidos se considerarán «manipulados por ingeniería» si cumplen al menos una de las condiciones siguientes:

- las células o tejidos han sido sometidos a manipulación sustancial, de modo que se logren las características biológicas, funciones fisiológicas o propiedades estructurales pertinentes para la regeneración, reparación o sustitución pretendidas.
- las manipulaciones enumeradas en particular en el anexo I no se consideran sustanciales, las células o tejidos no están destinados a emplearse para la misma función o funciones esenciales en el receptor y en el donante.

2.4. Medicamento combinado de terapia avanzada

“Por *medicamento combinado de terapia avanzada* se entenderá el medicamento de terapia avanzada que cumple las siguientes condiciones:

- tiene que incorporar, como parte integrante del mismo, uno o más productos sanitarios en el sentido del artículo 1, apartado 2, letra a), de la Directiva

93/42/CEE, o uno o más productos sanitarios implantables activos en el sentido del artículo 1, apartado 2, letra c), de la Directiva 90/385/CEE,

- su parte celular o tisular tiene que contener células o tejidos viables, o su parte celular o tisular que contenga células o tejidos no viables tiene que poder ejercer en el organismo humano una acción que pueda considerarse fundamental respecto de la de los productos sanitarios mencionados.”

2.5. Concepto de “manipulación sustancial”

Las manipulaciones sustanciales a las que se hace referencia en las definiciones de terapias avanzadas son todas aquellas que no figuran en el anexo I del Reglamento (CE) 1394/2007 del Parlamento Europeo y del Consejo de 13 de noviembre de 2007 sobre medicamentos de terapia avanzada (ver tabla 1).

Tabla 1. Manipulaciones NO sustanciales

Corte.
Trituración.
Moldeo.
Centrifugación.
Imbibición en disoluciones antibióticas o antimicrobianas.
Esterilización.
Irradiación.
Separación, concentración o purificación celular.
Filtrado.
Liofilización.
Congelación.
Criopreservación.
Vitrificación.

Es importante destacar que el cultivo celular o expansión, muy común en algunos tipos de terapia avanzada, sí se considera una manipulación sustancial.

Si un producto no cumple las condiciones estipuladas en las definiciones anteriores, no se considerará medicamento de terapia avanzada. Un ejemplo sería el caso de células o tejidos para implante que no hayan sido objeto de una manipulación sustancial y que se vayan a utilizar con la misma función en donante y receptor. Es evidente que se trata de un asunto complejo por lo que en caso de dudas sobre la interpretación de las definiciones anteriores, como puede ser el caso de las modificaciones sustanciales, el cambio o no de función fisiológica, etc., se deberá consultar con la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

Esta consulta puede efectuarse a través de la Oficina de Apoyo a la Investigación Clínica Independiente y Terapias Avanzadas, la cual se creó con el objeto de facilitar a los investigadores del Sistema Nacional de Salud y a los promotores de investigación independiente la interacción con la AEMPS haciendo énfasis en el complejo campo de las terapias avanzadas.

Puede accederse a la Oficina a través de la página Web de la AEMPS mediante el siguiente enlace: <http://www.aemps.es/invClinica/oficinApoyo.htm>, donde se encuentra el formulario a través del cual se realiza la consulta.

2.6. Calificación del producto por parte de *European Medicines Agency (EMA)*

Dado que todas estas definiciones están abiertas a distintas interpretaciones, la EMA ha establecido un procedimiento de consulta que permite a los interesados determinar si un producto se puede definir como de terapia génica, celular o ingeniería de tejidos. Este procedimiento se desarrolla en 60 días tras los cuales hay una recomendación del comité de terapias avanzadas (*Committee for Advanced Therapies - CAT*).

Un repaso de las decisiones tomadas por dicho comité puede ser esclarecedor en cuanto a como interpretar la legislación europea al respecto. Así por ejemplo se decidió no clasificar como producto de terapia avanzada un producto que tuviera trombocitos autólogos para la curación de heridas en cirugía dental u ortopédica, lo que pone en evidencia que se entiende que la función de los trombocitos es la misma tras la aplicación; o microvesículas (conteniendo receptores, proteínas, lípidos mRNA y microRNA) derivadas de células mesenquimales, para el tratamiento de enfermedades renales, dado que no se trata de la aplicación de células viables. En estos casos se decidió que no se trataba de productos de terapias avanzadas, sin embargo, el CAT no se pronuncia sobre si son, o no, medicamentos⁵.

El procedimiento puede consultarse en la página web de la EMA [http://www.ema.](http://www.ema.europa.eu/htms/human/advanced_therapies/atmp_classification.htm)

[europa.eu/htms/human/advanced_therapies/atmp_classification.htm](http://www.ema.europa.eu/htms/human/advanced_therapies/atmp_classification.htm).

3. Autorización de la investigación de ensayos clínicos en terapias avanzadas

Los proyectos de investigación clínica con medicamentos de terapias avanzadas deben cumplir la legislación vigente sobre ensayos clínicos con medicamentos (Ensayos clínicos con medicamentos de uso humano).

La investigación clínica con medicamentos de terapia avanzada está regulada mediante la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de medicamentos y productos sanitarios; el Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos⁶; y el Real Decreto 1564/1992, de 18 de diciembre, por el que se desarrolla y regula el régimen de autorización de los laboratorios farmacéuticos e importadores de medicamentos y la garantía de calidad en su fabricación industrial⁷. La autorización de un ensayo clínico requiere el dictamen de un Comité Ético de Investigación Clínica, la conformidad de la dirección de los centros participantes y la autorización de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Esta autorización se emite en un plazo de 90 días. Además tiene un requisito adicional que es el informe previo de la Organización Nacional de Trasplantes (ONT)⁸; es importante destacar que la solicitud se hace a la AEMPS y es esta la

que solicita, durante el proceso de evaluación, dicho informe a la ONT⁹.

3.1. Calificación de producto en fase de investigación clínica (PEI)

En todos los ensayos clínicos con medicamentos de terapias avanzadas es necesario solicitar la calificación de PEI para dicho medicamento, o justificar porqué no se solicita⁶. Cuando se haga referencia cruzada a otro PEI autorizado, hay que considerar que para que dos medicamentos de terapia avanzada se consideren iguales, todos los materiales y el proceso de producción debe ser idéntico. Será, pues, necesario contar con la declaración del responsable del medicamento original indicando que el nuevo medicamento es igual al ya autorizado, y evidencias en que se basa. Esa calificación se otorga tras la evaluación por parte de la AEMPS del expediente de medicamento en investigación.

3.2. Expediente de medicamento en investigación (IMPD)

Este expediente empleará preferentemente el formato CTD (*Common Technical Document*) que es el que se utiliza para la presentación de un dossier de solicitud de comercialización en la Unión Europea (UE), según se establece en el Anexo I de la Directiva 2001/83/EC³.

Recoge documentación sobre aspectos de calidad, no-clínica (denominada en ocasiones como preclínica) y clínica.

Existen unos requisitos específicos, adicionales a los ya solicitados para cualquier medicamento, para los medicamentos de terapia avanzada recogidos en la Directiva 2009/120/CE de la comisión de 14 de Septiembre de 2009 que modifica la Directiva 2001/83/CE. Estos requisitos afectan tanto a los aspectos de calidad, no-clínica y clínica y a todos los tipos de producto denominados terapias avanzadas⁴.

Así, por ejemplo, en el caso de la terapia celular -y en cuanto a la parte de calidad del dossier- se presta especial atención, entre otros muchos requisitos, a la información pertinente sobre la caracterización de la población de células o mezclas de células, en cuanto a su identidad, pureza, viabilidad, potencia, estudio del cariotipo, tumorigenicidad o estabilidad genética de dichas células.

En el caso de la no-clínica (denominada también como preclínica) se debe de prestar mucha atención a lo indicado en la Directiva dado que, como se recoge en este documento, los requisitos relativos a los ensayos farmacológicos y toxicológicos de los medicamentos convencionales pueden no ser apropiados, dadas las propiedades estructurales y biológicas únicas y diversas de los medicamentos de terapia avanzada. Por ello la Directiva explica cómo deben aplicarse estos requerimientos a los medicamentos de terapia avanzada, estableciendo además requisitos adicionales.

De igual modo el contenido en la parte clínica debe de considerar las peculiaridades

de estos medicamentos. Pongamos como ejemplo que el uso de medicamentos implique procedimientos quirúrgicos, en este caso deberá investigarse y describirse el procedimiento terapéutico completo. Durante el desarrollo clínico se facilitará la información sobre la normalización y optimización de dichos procedimientos. Además, deberá informarse sobre los productos sanitarios utilizados en los procedimientos quirúrgicos para aplicar, implantar o administrar el medicamento de terapia avanzada si esos productos pueden tener un impacto en la eficacia o seguridad de dicho medicamento. Se definirá la experiencia específica que se exija para poder aplicar, implantar, administrar o realizar las actividades de seguimiento. En caso necesario, se presentará el plan de formación de los profesionales sanitarios sobre los procedimientos de uso, aplicación, implantación o administración de dichos medicamentos.

3.3. Autorización para fabricar medicamentos en investigación de terapias avanzadas

El marco legal vigente requiere también que los medicamentos en investigación de terapias avanzadas hayan sido elaborados por fabricantes autorizados para fabricar medicamentos en investigación de terapias avanzadas ^{6,10}. Las normas y requisitos solicitados vienen especificadas en las guías europeas sobre *Good Manufacturing Practice (GMP)*, denominadas en español Normas de Correcta Fabricación (NCF) ¹¹. Cuando el fabricante se encuentre en Es-

paña debe contar con la correspondiente autorización de la AEMPS (Subdirección General de Inspección y Control de Medicamentos). Cuando la elaboración de estos medicamentos se realice en todo o en parte en instalaciones de centros vinculados al Sistema Nacional de Salud, dichas instalaciones deben contar con la certificación de cumplimiento de NCF, emitida por la Subdirección General de Inspección y Control de Medicamentos de la AEMPS.

La aplicación de las NCF a la fabricación de medicamentos en investigación tiene la finalidad de asegurar que los sujetos del ensayo no se expongan a riesgos, y que los resultados de los ensayos clínicos no se vean afectados por una seguridad, calidad o eficacia insuficientes, derivadas de una fabricación inadecuada. Igualmente tiene la finalidad de garantizar que exista consistencia entre lotes del mismo medicamento en investigación utilizado en el mismo o en diferentes ensayos y que los cambios durante el desarrollo de un medicamento en investigación estén suficientemente documentados y justificados.

Para la obtención del certificado de cumplimiento de NCF, los centros que vayan a dedicarse a la fabricación y control de medicamentos de terapia avanzada deberán presentar carta de solicitud de inspección a la Subdirección General de Inspección y Control de Medicamentos de la AEMPS, junto con la memoria técnica de las instalaciones. El plazo de resolución es de 90 días a partir de la fecha de la solicitud.

Cuando se empleen medicamentos de terapias avanzadas que tengan como material de partida células de origen embrionario humano u otras células semejantes además será de aplicación el título IV de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de investigación biomédica¹². En este título IV se detallan las condiciones en la donación de ovocitos y preembriones, obtención de células de origen embrionario y sobre todo establece como requisito indispensable un informe de la Comisión de Garantías para la donación y la utilización de células y tejidos humanos, en determinadas circunstancias como es el uso en una línea de investigación que incluya material celular de origen embrionario humano u otro funcionalmente semejante.

También es de aplicación en investigaciones con medicamentos que empleen células y tejidos humanos el Real Decreto 1301/2006, de 10 de noviembre, por el que se establecen las normas de calidad y seguridad para la donación, la obtención, la evaluación, el procesamiento, la preservación, el almacenamiento y la distribución de células y tejidos humanos y

se aprueban las normas de coordinación y funcionamiento para su uso en humanos⁸. Ya que en su artículo 1 establece que, en el caso de haber normas específicas que regulen los productos derivados de células y tejidos humanos, y la normativa de medicamentos aquí especificada lo es, establece que la donación, obtención y evaluación de dichas células y tejidos se rige con este Real Decreto 1301/2006.

4. Investigación clínica en España en terapias avanzadas

En este último epígrafe se pretende mostrar qué tipo de medicamentos de terapia avanzada están siendo investigados en nuestro país en los últimos años. En la tabla 2, los medicamentos de terapia avanzada empleados en los ensayos autorizados desde el año 2005 hasta el año 2009; y en la tabla 3, se recogen las indicaciones estudiadas en dichos ensayos. La mayoría de ensayos se realizaron con células autólogas, mesenquimales o de médula ósea (calificables por tanto como terapia celular o ingeniería de tejidos) y en mucha menor medida se empleó terapia génica.

Tabla 2. Medicamentos de terapia avanzada empleados en los ensayos autorizados desde el año 2005 hasta el año 2009

	Nº de ensayos
Células madre de médula ósea autólogas	14
Células mesenquimales derivadas del tejido adiposo	12
Mioblastos esqueléticos y fibroblastos autólogos	4
Células dendríticas y linfocitos infiltrantes de tumor	2
Piel quimérica cultivada (fibroblastos alogénicos y queratinocitos autólogos), injertos cutaneos	2
Células progenitoras endoteliales autólogas	2
Islotes pancreáticos	1
Células mononucleadas extraídas de sangre periférica	1
Células hepáticas heterólogas	1
Hemocitoblastos de cordón umbilical	1
Terapia génica	5

Tabla 3. Patologías e indicaciones en las que se ha investigado mediante ensayos clínicos con medicamentos de terapia avanzada autorizados por la AEMPS entre los años 2005-2009

Área	Patologías tratadas
Cardiología	Neoangiogénesis y neomiogénesis del infarto agudo de miocardio, reendotelización del stent coronario.
Traumatología	Tratamiento quirúrgico de pseudoartrosis y fracturas complejas de huesos largos, Osteonecrosis de la cabeza femoral, Artrodesis vertebral, Regeneración de disco intervertebral lumbar.
Dermatología	Epidermiolisis bullosa.
Endocrinología	Diabetes mellitus en transplantados renales.
Oncología	Adenocarcinoma renal de células claras, Melanoma recurrente metastásico, Glioblastoma multiforme, Cáncer colorrectal metastático, Neoplasias hematológicas.
Transplante	Enfermedad injerto contra el huesped.
Neurología	Esclerosis lateral amiotrófica, Ictus isquémico agudo de la ACM, Esclerosis múltiple secundariamente progresiva, Enfermedad de Parkinson idiopática.
Urología	Incontinencia urinaria de esfuerzo.
Digestivo	Insuficiencia hepática aguda.
Cirugía	Fistulas perianales complejas sin enfermedad inflamatoria intestinal, Fistulas perianales complejas en la enfermedad de Crohn, Fistulas recto-vaginales de la enfermedad de Crohn, Fistulas traqueo-esofágicas, Ulceras por presión y trayectos fistulosos en lesionados medulares, Deformidades mamarias tras cirugía.
Cirugía vascular	Isquemia crítica de EEII en pacientes con lesiones cutáneas, Isquemia crónica de miembros inferiores, Angiogénesis terapéutica en pacientes diabéticos con isquemia crítica de EEII, Heridas quirúrgicas del pie diabético.

5. Bibliografía

1. Reglamento (CE) Nº 1394/2007 del Parlamento Europeo y del Consejo de 13 de noviembre de 2007 sobre medicamentos de terapia avanzada y por el que se modifican la Directiva 2001/83/CE y el Reglamento (CE) no 726/2004. Diario Oficial de la Unión Europea. L324, 121-137.
2. Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de medicamentos y productos sanitarios. (BOE núm. 178, de 27 de julio de 2006, pp. 28122-28165).
3. Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo de 6 de noviembre de 2001 por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano.
4. Amended by Commission Directive 2009/120/EC of 14 September 2009 amending Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council on the Community code relating to medicinal products for human use as regards advanced therapy medicinal products Official Journal L 242 15/9/2009, p. 3 - 12.
5. Summaries of CAT scientific recommendations on ATMPs classification. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/htms/human/advanced_therapies/recommendations.htm.
6. Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos. BOE núm.33, de 7 de febrero de 2004, pp. 5429-5443.
7. Real Decreto 1564/1992, de 18 de diciembre, por el que se desarrolla y regula el régimen de autorización de los laboratorios farmacéuticos e importadores de medicamentos y la garantía de calidad en su fabricación industrial. BOE núm.28, de 2 febrero; rect. BOE núm. 60 de 11 marzo [RCL 1993, 334 y 848].
8. Real Decreto 1301/2006, de 10 de noviembre, por el que se establecen las normas de calidad y seguridad para la donación, la obtención, la evaluación, el procesamiento, la preservación, el almacenamiento y la distribución de células y tejidos humanos y se aprueban las normas de coordinación y funcionamiento para su uso en humanos. BOE núm. 270, de 11 de Noviembre de 2006, pp. 39475-39502.
9. Garrido G, Matesanz R. Estudios de terapia celular. En: Inés Galende Domínguez. Coordinadora. Guías operativas para CEI-III. Evaluación de protocolos de investigación biomédica. Fundación Astra-Zeneca. Madrid, 2007. pp.141-155.
10. Real Decreto 2183/2004, de 12 de noviembre, por el que se modifica el Real Decreto 1564/1992, de 18 de diciembre, por el que se desarrolla y regula el régimen de autorización de los laboratorios farmacéuticos e importadores de medicamentos y la garantía de calidad en su fabricación industrial. BOE núm.274, de 13 noviembre de 2004, pp. 37514-37517.
11. The rules governing medicinal products in the European Union. Volume 4. Disponible en: http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-4/index_en.htm.
12. Ley 14/2007, de 3 de julio, de investigación biomédica. BOE núm.159, 4 de julio de 2007, pp. 28826- 28848.

Estudios a partir de muestras biológicas almacenadas en biobancos **2**

Inés Galende Domínguez

*Doctora en Medicina. Médico especialista en Farmacología Clínica.
Magíster en Bioética – UCM. Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid.*

“La investigación médica a partir de grandes biobancos con muestras codificadas debe verse como un proyecto colectivo, como un intento de resolver un puzle en el que cada muestra es igual de importante. Las piezas no se estudian individualmente para beneficio personal, sino que se ponen todas juntas para crear un cuadro, al igual que los registros médicos son utilizados para producir estadísticas y no información individual”.

JS Forsberg

1. Introducción
2. Muestras biológicas y biobancos
 - 2.1. Definición y tipos de muestras biológicas y biobancos
 - 2.2. Aspectos éticos a considerar
 - 2.3. Normativa aplicable a las muestras biológicas con fines de investigación y a los biobancos
 - 2.4. Requisitos técnicos de los biobancos
3. Utilización de muestras biológicas almacenadas en biobancos
 - 3.1. Consentimiento genérico versus específico
 - 3.2. Grado de anonimización
 - 3.3. Comunicación de resultados
 - 3.4. Muestras almacenadas de menores de edad
4. Algunas recomendaciones
5. Bibliografía

1. Introducción

Las muestras biológicas (sangre y otros fluidos corporales, células y tejidos) obtenidas con fines diagnósticos a partir de extracciones, biopsias o intervenciones

quirúrgicas han sido utilizadas para investigación desde hace mucho tiempo y han contribuido a aumentar nuestro conocimiento acerca de las enfermedades y a desarrollar mejores procedimientos diagnósticos, profilácticos y terapéuticos.

También, desde hace décadas han existido colecciones (repositorios) de muestras biológicas, en laboratorios públicos y privados, y en centros asistenciales que se ha utilizado para investigación. Actualmente las nuevas tecnologías, y -sobre todo- con la secuenciación del genoma humano, han permitido grandes avances relacionados con la genética, a partir de las muestras biológicas. Así, se han identificado genes y cambios en genes, que se han asociado con determinadas enfermedades o con la susceptibilidad a padecer ciertas enfermedades, se han descubierto algunas causas de morbilidad y de mortalidad, se ha conseguido derivar líneas celulares para nuevas investigaciones, y desarrollar nuevas aproximaciones terapéuticas a partir de la farmacogenética.

Aunque la investigación, fundamentalmente la investigación genética, con muestras biológicas identificadas o identificables siempre ha conllevado ciertos problemas éticos, desde el conocimiento completo del mapa del genoma humano, estos problemas se han incrementado considerablemente. Las muestras biológicas que contienen DNA son verdaderas huellas, estables y específicas, para cada persona, lo que permite conocer, con las técnicas adecuadas, información no sólo sobre el propio individuo, sino en ocasiones sobre sus familiares. Es el denominado “excepcionalismo genético”, que considera que los datos genéticos son un tipo especial de datos de carácter personal, ya que per-

miten conocer información personal tanto del donante de la muestra biológica como de los progenitores y descendientes.

Si las muestras biológicas son almacenadas, su utilización en posteriores investigaciones, puede proporcionar información sobre una persona (y familia), que ella misma no llegue a conocer. La importancia del consentimiento informado -previo y futuro-, las garantías de confidencialidad, y el acceso a los resultados, incluidos los inesperados, son los elementos fundamentales, aunque no los únicos como veremos a continuación, que deben considerarse cuando se utilicen muestras biológicas almacenadas en investigación.

2. Muestras biológicas y biobancos

Las muestras biológicas obtenidas con fines diagnósticos, de investigación u otros, son almacenadas durante mayor o menor tiempo, en función de su finalidad.

Así, las muestras obtenidas con fines asistenciales (ligadas a un acto médico diagnóstico o terapéutico, por ejemplo) deben almacenarse (para el cumplimiento de estos objetivos) durante un periodo de tiempo “prudencial” por si fuera necesario repetir su análisis o ser analizadas por otro método. Estas colecciones, finalmente podrías ser almacenadas bajo ciertas condiciones o tendrían que ser destruidas.

Otras muestras biológicas, sin embargo, son recogidas desde su inicio en el seno

de un proyecto de investigación, o para investigaciones futuras, en ningún caso relacionado con una finalidad diagnóstica o de otro tipo asistencial.

2.1. Definición y tipos de muestras biológicas y biobancos

Se considera *muestra biológica* cualquier material biológico de origen humano susceptible de conservación y que pueda albergar información sobre la dotación genética característica de una persona. La sangre y otros fluidos corporales, las extensiones histológicas y anatomo-patológicas, las biopsias y piezas quirúrgicas, órganos y tejidos humanos, constituyen los principales tipos de muestras biológicas almacenadas en los biobancos.

Las colecciones de muestras biológicas, con fines de investigación, son un conjunto ordenado de muestras biológicas reunidas por su especial interés o valor para la investigación biomédica. No se considera colección a las que se conservan exclusivamente para ser utilizadas en un proyecto concreto de investigación, siempre que una vez finalizado este no se almacenen ni se cedan a otros investigadores.

Un *biobanco*, es una colección de muestras biológicas almacenadas con fines de investigación y asociadas a datos clínicos y/o personales, que se consideran como verdaderas infraestructuras de investigación

ya que permiten la realización de múltiples y variados proyectos con objetivos diferentes y, a veces, complementarios.

Según el tipo de muestras biológicas almacenadas y el área médico-científica en la que se han recogido, se puede hablar de biobancos asistenciales, biobancos para investigación o, incluso, biobancos del área judicial. En cualquier caso, la dependencia (institución a la que pertenece) pública o privada del biobanco, su localización, así como el tipo de material biológico almacenado, los fines u objetivos (i.e. estudios genéticos, estudios varios en una patología concreta) que persigue la investigación a realizar con las muestras en él almacenadas, y el modo en que éstas están almacenadas (identificadas, identificables o anónimas) constituyen los elementos clave para poder establecer los diferentes tipos de biobancos.

En medicina se suele hablar de 4 tipos de biobancos¹:

a) **clínicos de casos y controles**, basados en muestras biológicas de pacientes con una enfermedad específica y de (personas) controles, sin esa enfermedad. Las colecciones de anatomía patológica son un ejemplo de estos biobancos orientados a una enfermedad;

b) **poblacionales longitudinales**, que contienen especímenes de la población general con o sin patología alguna. Se hace un seguimiento prospectivo (longitudinal) durante un largo periodo de

tiempo en el que se espera se desarrollen diferentes enfermedades con cierta frecuencia. En Estonia y Reino Unido existen biobancos de este tipo;

c) **de poblaciones aisladas**, sólo incluyen muestras de grupos poblacionales con cierta homogeneidad genética y de factores ambientales. El biobanco Islandés es de este tipo;

d) **registros de gemelos**, que contiene muestras de gemelos mono y dicigóticos, especialmente útiles para distinguir entre bases genéticas y no genéticas de las enfermedades. El biobanco GenomEUtwin es uno de ellos.

Los diferentes tipos de biobancos son complementarios entre sí, de modo que las cohortes de los poblacionales, dependen de las variables (*end-points*) de los clínicos (orientados a una enfermedad), y ambos del análisis genómico, transcriptómico, proteómico o metabolómico para una precisa determinación de los fenotipos y para la caracterización molecular. Por otro lado, se precisa conocer los resultados (analizar las muestras) de los controles de los biobancos poblacionales para poder determinar la etiología de la enfermedad (biobancos clínicos). Esta colaboración es la que se pretende obtener mediante el establecimiento de redes de biobancos (*networks*) de alta prioridad estratégica ya que permitirán nuevas posibilidades de investigación, generarán conocimiento y un mejor entendimiento de las causas, evolución, pronóstico y tratamiento de diferen-

tes enfermedades, incluyendo lo que se ha dado en llamar la “medicina personalizada”.

2.2. Aspectos éticos a considerar

Es frecuente ver cómo se utilizan argumentos válidos para la asistencia sanitaria, que no son totalmente aplicables para la investigación biomédica. Es lo que algunos autores han denominado el “equivoco terapéutico”², es decir, atribuir a la investigación, erróneamente, el objetivo de beneficio individual para los participantes en la investigación.

El Informe Belmont³ define la **investigación clínica** como la “actividad dirigida a probar una hipótesis, que permita obtener conclusiones, y además, que contribuya a obtener un conocimiento generalizable”. El conocimiento generalizable quiere decir, tanto que es reproducible como que puede ser aplicable a personas o situaciones con/de características similares. La investigación médica persigue el bien común. La **práctica asistencial** es definida como las “intervenciones que son realizadas para mejorar el bienestar de un paciente, y que tienen unas expectativas razonables de lograr ese objetivo”. Es decir, es una actividad beneficente cuyo objetivo es el bienestar individual directamente.

Por otro lado, no es lo mismo la investigación clínica que se realiza en personas, que la investigación realizada a partir de muestras biológicas previamente obtenidas o a partir de datos clínicos previamen-

te recogidos. Evidentemente el daño físico, o la probabilidad de que este ocurra, en la investigación llevada a cabo directamente en personas pueda ser pequeña (o elevada), pero siempre será nula en el caso de la investigación a partir de muestras o datos almacenados. La mayoría de las normas y recomendaciones éticas se refieren a la primera, y han de ser matizadas para la segunda, en la que otros riesgos derivados del diferente grado de sensibilidad de la información manejada pueden dar lugar a estigmatización, discriminación e incluso consecuencias laborales y/o económicas. Del mismo modo, de la investigación realizada en muestras biológicas almacenadas no puede esperarse (como objetivo de la investigación) que se obtenga un beneficio, individual y directo para el donante.

La investigación que lleva implícita información genética o genómica, analizada conjuntamente con otros datos de carácter personal o de salud es de vital importancia para conocer y entender la complejidad (multifactorial) de las enfermedades. Mejorar las técnicas y procedimientos diagnósticos, poder aplicar medidas preventivas, curativas o paliativas, establecer nuevas aproximaciones terapéuticas o mejorar la respuesta a algunas de ellas, y desarrollar nuevas alternativas o servicios, son algunos de los objetivos que se persiguen mediante el análisis de las muestras biológicas almacenadas en biobancos y que, además, pueden ser compartidas por diferentes grupos de investigación nacionales y/o internacionales.

Existe un gran consenso sobre el interés que tiene para la sociedad, la posibilidad de estudiar material biológico de pacientes de diferente procedencia con una misma enfermedad, o que comparten ciertos factores de riesgo para desarrollar una enfermedad; muestras biológicas de personas sanas de diferentes poblaciones, recogidas para realizar futuros estudios. Incluso se ha llegado a considerar⁴ que el progreso en el entendimiento de la enfermedad dependerá del establecimiento, armonización y amplia utilización de los biobancos y bases de datos con información genética. Sin embargo, el acceso al material biológico y a los datos asociados, debe tener en cuenta los intereses de las personas que los han proporcionado.

La utilización de muestras biológicas almacenadas en biobancos (frecuentemente recogidas en condiciones no estandarizadas), asociadas a información clínica, hábitos de vida y otros datos personales, tiene implicaciones éticas, sobre todo cuando han sido almacenadas sin el consentimiento de los sujetos, con un consentimiento muy “amplio”; o cuando se pretenden utilizar en proyectos de investigación futuros o con un objetivo diferente al del proyecto inicial.

Los problemas éticos más frecuentemente apuntados incluyen aspectos como: a) la información necesaria que debe proporcionarse, y el procedimiento para obtener el **consentimiento** en diferentes protocolos de investigación; b) el **control y utilización**

posterior de las muestras; c) la protección de la **confidencialidad** de las personas que han donado sus muestras e información clínica o personal, para ser utilizadas con fines de investigación; d) el **manejo de los resultados de la investigación y de los hallazgos inesperados** (casuales o fortuitos) que pueden ser de interés tanto para los “donantes” como para los familiares genéticamente relacionados⁵; e) el **interés científico y social** para el avance del conocimiento y el mantenimiento de la **confianza pública** en los investigadores y las instituciones.

En todos ellos subyace, como origen de los problemas éticos, la “propiedad” de la muestra almacenada: ¿es del donante?, o ¿puede éste haber perdido sus derechos sobre la misma, una vez que ha sido donada a un biobanco? Sentencias judiciales como la del caso de la Universidad de Washington vs. el Dr. Catalonia, se decantan por que ni el paciente que donó la muestra, ni el investigador que la solicitó son dueños de las mismas, sino que el repositorio (biobanco) es el que puede disponer de ellas, en los términos en los que las muestras fueron recogidas⁶.

Algunos autores⁷ consideran que los pacientes cuya muestra biológica ha sido utilizada con fines asistenciales, y han donado voluntariamente su muestra biológica para investigación a un biobanco de carácter público, no tienen ningún derecho sobre la misma, por tanto no pueden “reclamar” el “derecho” a conocer resulta-

dos de análisis posteriores (por ejemplo). El argumento utilizado para explicar esta postura es simple: “si un paciente que recibe asistencia en un servicio público se beneficia de los resultados de investigaciones previas (los medios diagnósticos y terapéuticos actuales son consecuencia de investigaciones previas, en las que han participado otros pacientes), él debe contribuir a esa mejora continua aportando su “granito de arena”, sobre todo si el riesgo que asume es pequeño y se toman medidas para respetar la confidencialidad (i. e. codificación). En cualquier caso, el “tomar parte” no implica que no existan restricciones para los investigadores. Además, el derecho de los investigadores a utilizar las muestras obtenidas en la práctica clínica conlleva la obligación de poner a disposición del sistema público de salud los resultados de la misma.

El ejemplo que acompaña este argumento es el de los estudiantes de medicina. El enfermo puede querer intimidad y no ser explorado en presencia de un estudiante, pero para que éste adquiera los conocimientos y habilidades de un médico es preciso que el estudiante practique. Teniendo en cuenta que las muestras biológicas fueron obtenidas para beneficio de paciente (diagnóstico o terapéutico) y que si no se utilizan en investigación deben ser destruidas, permitir que se investigue es “lo mínimo que se le puede pedir” en un sistema basado en la equidad en el acceso a los servicios sanitarios y sustentado en la confianza y la solidaridad.

En otro artículo más reciente⁸ estos mismos autores proponen, que al igual que ocurre con la donación de órganos en algunos países (i. e. España), se debería presumir el consentimiento de los pacientes para que sus muestras biológicas, una vez conseguido el objetivo asistencial, fueran codificadas y utilizadas para diferentes proyectos de investigación. Por un lado se aumentarían las muestras disponibles (si la legislación lo permitiera) y además, se incrementaría la validez científica de los resultados de la investigación al poder utilizar más recursos para un mejor transporte y almacenamiento (calidad y validez interna), y también se evitaría el posible sesgo de selección (generalización de resultados y validez externa) ya que actualmente sólo se dispone de muestras de voluntarios (que podrían estar condicionados por intereses personales).

En el caso de las donaciones para investigación, al igual que las donaciones para Cruz Roja (i. e.), el donante no puede pedir que se le informe puntualmente de en qué se ha gastado su dinero (no tiene derecho, ni control directo sobre su donación). Es decir, no puede reclamar resultados obtenidos sobre su muestra. Podrá, en todo caso, pedir que existan garantías públicas de que su utilización ha sido adecuada a los fines (de Cruz Roja / biobanco). Es decir, las muestras biológicas de origen asistencial, deben poder utilizarse en investigación para mejorar la salud de la población, aunque con las debidas medidas de salvaguarda de la confidencialidad y controles éticos (comité ético independiente –CEI(C)-).

Son los Comités de Ética en Investigación (Clínica) CEI(C), los responsables de valorar y sopesar los intereses -riesgos y beneficios- para la sociedad y para las personas de las que se obtienen tanto el material biológico como los datos personales. Entre otras, deben comprobar que: se informa convenientemente y se obtienen el consentimiento para la utilización futura de las muestras; la forma en qué se intentará garantizar la confidencialidad (codificación u otras) incluidas la información genética y la historia familiar, en los estudios epidemiológicos; y si se debe informar -y cómo- de los resultados de la investigación a los donantes (aunque no individualmente). En estos comités descansa la confianza pública en la investigación.

2.3. Normativa aplicable a las muestras biológicas con fines de investigación y a los biobancos

En España, y a la espera de la aprobación y publicación del Real Decreto específico (actualmente en trámite de audiencia pública) la normativa aplicable es el título V: “Análisis genéticos, muestras biológicas y biobancos”, de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica (LIB). En el se fijan los requisitos que deben cumplir los biobancos para su creación y funcionamiento, asegurando la gratuidad en todo el proceso de donación, cesión, almacenaje y utilización de muestras biológicas tanto para los sujetos fuente como para los depositantes, sin perjuicio de la compensación de los costes.

La normativa española establece la obligación de obtener el consentimiento previamente y por escrito del sujeto fuente, o en su caso de sus representantes legales para la obtención, almacenamiento y análisis de muestras con fines de investigación, previa información de las consecuencias y los riesgos que pueda suponer tal obtención para su salud.

En los casos en los que junto con la muestra biológica se recoja información personal o datos clínicos, y estos se almacenen sin anonimizar, la LIB establece la información mínima que se debe aportar a la persona de forma previa, para obtener su consentimiento. Así, es preciso informar de la finalidad de la investigación o línea de investigación para la cual se va a consentir; los beneficios esperados; los posibles inconvenientes vinculados con la donación y obtención de la muestra, incluida la posibilidad de ser contactado con posterioridad con el fin de recabar nuevos datos u obtener otras muestras; la identidad del responsable de la investigación; del derecho de revocación del consentimiento y sus efectos, incluida la posibilidad de la destrucción o de la anonimización de la muestra y de que tales efectos no se extenderán a los datos resultantes de las investigaciones que ya se hayan llevado a cabo; del lugar de realización del análisis y destino de la muestra al término de la investigación: disociación, destrucción, u otras investigaciones (si en el momento de solicitar el consentimiento no se conocieran, se establecerá el compromiso de

informar sobre ello en cuanto se conozca); del derecho a conocer los datos genéticos que se obtengan a partir del análisis de las muestras donadas; de la garantía de confidencialidad de la información obtenida, indicando la identidad de las personas que tendrán acceso a los datos de carácter personal del sujeto fuente; y una advertencia sobre la posibilidad de que se obtenga información relativa a su salud derivada de los análisis genéticos que se realicen sobre su muestra biológica, así como sobre su facultad de tomar una posición en relación con su comunicación. Es obligado advertir de la implicación de la información que se pudiera obtener para sus familiares y la conveniencia de que él mismo, en su caso, transmita dicha información a aquéllos.

El consentimiento para la utilización de la muestra biológica con fines de investigación puede obtenerse en el momento de obtención de la muestra o posteriormente, pero siempre indicando la **investigación permitida** (se especificará si se permite o no el empleo de la muestra para otras líneas de investigación, relacionadas o no, con la inicialmente propuesta, incluidas las realizadas por terceros). Si esto no constará, el consentimiento del sujeto fuente será siempre necesario cuando se pretendan utilizar con fines de investigación biomédica muestras biológicas que hayan sido obtenidas con una **finalidad distinta**, se proceda o no a su anonimización. Aunque la norma prevé algunas excepciones: podrán tratarse

muestras codificadas o identificadas con fines de investigación biomédica sin el consentimiento del sujeto fuente, cuando la obtención de dicho consentimiento no sea posible o represente un esfuerzo no razonable. En estos casos se exigirá el dictamen favorable del Comité de Ética de la Investigación correspondiente, el cual deberá tener en cuenta, como mínimo, los siguientes requisitos:

- a) *Que se trate de una investigación de interés general.*
- b) *Que la investigación se lleve a cabo por la misma institución que solicitó el consentimiento para la obtención de las muestras.*
- c) *Que la investigación sea menos efectiva o no sea posible sin los datos identificativos del sujeto fuente.*
- d) *Que no conste una objeción expresa del mismo.*
- e) *Que se garantice la confidencialidad de los datos de carácter personal.*

En el caso de los menores de edad y personas incapacitadas es preciso, además, adoptar medidas adicionales para garantizar que el riesgo de la intervención sea mínimo y comprobar que de la investigación se esperan obtener conocimientos relevantes, que no puedan ser obtenidos de otro modo, sobre la enfermedad o situación objeto de investigación, de vital importancia para entenderla, paliarla o curarla. Adicionalmente se necesita la autorización por parte de los representantes legales del menor o de la persona incapacitada o que, en su caso, existan garan-

tías sobre el correcto consentimiento de los sujetos fuente.

El consentimiento en nuestra legislación puede ser revocado, lo que, de alguna forma, significa que el sujeto es dueño de su propia muestra e información ya que *si la revocación se refiere a cualquier uso de la muestra, se procederá a su inmediata destrucción, sin perjuicio de la conservación de los datos resultantes de las investigaciones que se hubiesen realizado con carácter previo*. Estos “derechos” son considerados por algunos autores contrarios a la propia esencia de los biobancos⁹.

En nuestra legislación, se considera que un biobanco es un establecimiento, público o privado, sin ánimo de lucro, que acoge una colección de muestras biológicas (susceptible de conservación y que puede albergar información sobre la dotación genética característica de una persona) concebida con fines diagnósticos o de investigación biomédica y organizada como una unidad técnica con criterios de calidad, orden y destino.

La norma establece los requisitos para la creación de un biobanco (interés biomédico) y la necesidad de contar con una autorización administrativa por parte de las Comunidades Autónomas, o de la Administración General del Estado (en el caso de biobancos de ámbito nacional). Un biobanco debe responder a una organización establecida: director científico, responsable del fichero, estar adscrito

a sendos comités externos, uno científico y otro de ética. Entre las funciones encomendadas al director del biobanco destaca la de garantizar la calidad, la seguridad y la trazabilidad de los datos y muestras biológicas almacenadas, y de los procedimientos asociados al funcionamiento del biobanco. El responsable del fichero debe responder a las solicitudes de ejercicio de los derechos de acceso, rectificación, cancelación u oposición formuladas por los sujetos fuente, de conformidad con lo dispuesto en la normativa vigente sobre protección de datos de carácter personal.

Todas las colecciones ordenadas de muestras o material biológico humano procedentes de personas identificadas o identificables, deben estar inscritas en un Registro Nacional de Biobancos, excepto las colecciones mantenidas por personas físicas para usos exclusivamente personales, y las muestras, aunque estén ordenadas como colección, que se hayan obtenido para la realización de los análisis pertinentes con fines diagnósticos y, en su caso, de tratamiento del sujeto fuente, y que no se mantengan almacenados durante un período de tiempo superior al cumplimiento de estos objetivos.

En nuestro ámbito, la legislación atendiendo al principio de solidaridad, establece que las muestras almacenadas en el biobanco serán cedidas a título gratuito a terceros que las precisen con fines de investigación biomédica, aunque condiciona

la cesión a proyectos de investigación que han sido científicamente aprobados, por lo que obliga a que en la solicitud se informe del proyecto a desarrollar y se incluya un compromiso explícito del centro solicitante y/o de los investigadores que participen en el proyecto de no utilizar el material solicitado para un uso diferente del señalado en el mismo. En todo caso, debe llevar el visto bueno de los comités científico y ético del biobanco.

2.4. Requisitos técnicos de los biobancos

La conservación de las muestras biológicas en condiciones óptimas es el paso previo y necesario para poder realizar un análisis fiable de las mismas. Es por tanto obligado que esta calidad sea garantizada desde el momento de su obtención, durante su transporte y en su almacenamiento.

3. Muestras biológicas almacenadas en biobancos

La finalidad principal de los biobancos es permitir la utilización de las muestras biológicas en ellos almacenadas, durante mucho tiempo después de su obtención (se ha podido realizar estudios genéticos epidemiológicos con DNA extraído de muestras obtenidas 25 años antes, en programas de screening en recién nacidos¹⁰), en la práctica clínica, enseñanza, control de calidad y/o investigación, por investigadores diferentes, incluso de diferentes paí-

ses. Sin embargo, para este último caso, es necesario tener en cuenta una serie de consideraciones que se van a desarrollar a continuación.

3.1. Consentimiento genérico versus específico

Aunque algunos estudios¹¹ indican que sólo una minoría de los encuestados, considera muy importante ser informado del objetivo de nuevas investigaciones utilizando sus muestras biológicas, habitualmente se considera al consentimiento informado como uno de los problemas éticos más relevantes en la literatura, y también en la legislación de los países de nuestro entorno. El consentimiento informado es éticamente importante para proteger los intereses de los individuos, garantizar la confidencialidad de los datos personales, asegurar el respeto a la autonomía, definir el interés de la investigación y el interés social en el avance del conocimiento y mantener la confianza pública en los investigadores y las instituciones.

No es lo mismo solicitar el consentimiento para la obtención y análisis de una muestra biológica ligado a un proyecto de investigación concreto, donde es necesario (y obligado) informar sobre el objetivo, diseño, beneficios esperados, riesgos posibles, voluntariedad, posibilidad de retirada, confidencialidad, etc., que solicitar el consentimiento para obtener y almacenar una muestra para realizar posteriores estudios. La información que debería darse de cada

estudio puede no saberse en el momento de obtención y almacenamiento de la muestra, lo que parece ir en contra de un consentimiento “informado”. Hay referencias en la literatura en las que se argumentan⁵, se proponen modelos^{12,13} o se describen las ventajas e inconvenientes de diferentes opciones de consentimiento, desde el consentimiento genérico a uno más restrictivo, pasando por un consentimiento gradual^{14,15}.

3.1.1. Consentimiento específico

Así, si se considera necesario el **consentimiento específico** (*Specific consent*) es preciso que las muestras sean identificables (codificadas o identificadas), para poder recontactar y solicitar un nuevo consentimiento para cada nuevo proyecto de investigación que se realice y que no se incluyera en el consentimiento inicial. Este tipo de consentimiento proporciona al donante mayor control sobre el uso de su muestra, ofreciéndole más información para poder valorar los riesgos y beneficios de su participación en el nuevo estudio, o por el contrario reconsiderar su decisión. Sin embargo, los costes de esta opción son enormes para los investigadores, existe la posibilidad de que no se pueda localizar a los participantes, y si estos deciden no participar podría afectarse negativamente la validez científica de los resultados del estudio.

3.1.2. Consentimiento gradual

Una segunda opción es solicitar, en el momento de la recogida de la muestra, un

consentimiento gradual (*Tiered consent*). Al participante se le presentan una serie de opciones para que elija. Éstas pueden incluir una o varias de las siguientes: necesidad de recabar un nuevo consentimiento con cada nueva utilización de la muestra; para proyectos relacionados con la línea de investigación inicial; sólo para proyectos no relacionados con la línea de investigación inicial; permiso para nueva utilización cualquiera que sea. Esta opción ofrece al donante cierto grado de control sobre el uso de su muestra, y permite reducir, según la opción elegida, las cargas para los investigadores e importunar a los participantes (sobre todo si dan un permiso general).

En este tipo de consentimiento podrían hacerse algunas preguntas en los siguientes términos: “¿Permite que se utilice su muestra en nuevos proyectos? En caso afirmativo, ¿Sólo proyectos relacionados con el estudio de su enfermedad presente? ¿Otros proyectos, para el estudio de otras enfermedades? ¿Quiere que se contacte con Ud. para solicitar su consentimiento? No quiero que se utilice mi muestra en ningún otro caso”.

Aunque el consentimiento gradual tiene más predicamento, sin embargo los investigadores e instituciones como la OMS (1998), Genoma Humano (2002), la Comisión Europea (2004) y el Consejo de Europa (2006) y algunos comités nacionales de bioética de varios países europeos como Dinamarca (1996), Francia (2003)

y Alemania (2004), prefieren el consentimiento genérico, sobre todo si este es de tipo poblacional. Las razones aducidas a favor de este tipo de consentimiento son la dificultad práctica para obtener un nuevo consentimiento cada vez que se utilice una muestra almacenada, y sobre todo, que el riesgo para los sujetos es nulo (daño físico) o despreciable (riesgo de daño, por ejemplo psicológico, discriminación o económico) si se garantiza la confidencialidad de los datos y resultados (procedimientos de codificación, doble codificación, anonimización).

3.1.3. Consentimiento genérico

El consentimiento genérico (*Broad consent – General permission*), sin embargo, no es un cheque en blanco, ya que en este caso, el donante da permiso para la utilización de la muestra en un futuro, siempre que los proyectos de investigación hayan sido aprobados por un comité independiente que garantice, tanto la validez científica, como que se respetan todos los aspectos éticos aplicables según el tipo de estudio. Las ventajas de este tipo de consentimiento incluyen, desde un menor costo, a una mayor eficiencia, pasando por una mayor validez científica (menos pérdidas y posibles sesgos de selección). No obstante, para algunos autores no es aceptable que los participantes pierdan el control sobre sus especímenes, al no recibir información sobre los nuevos estudios (sin conocer la naturaleza del estudio no se pueden evaluar los riesgos o beneficios por participar) no se puede ha-

blar de consentimiento informado. Algunos autores¹⁶ defienden que el consentimiento genérico respeta el principio de autonomía si se cumplen 3 requisitos: 1) los datos personales son tratados confidencialmente (garantía de confidencialidad); 2) se garantiza a los donantes el derecho a retirar el consentimiento; y 3) los nuevos estudios son aprobados por un CEI(C). Para evitar una pérdida de confianza en el sistema, que tendría un efecto contraproducente, añaden, es obligado vigilar y auditar los mecanismos de control y extremar las garantías de confidencialidad.

Otros autores como Petrini¹⁵, consideran que es necesario que se cumplan más condiciones para poder aceptar un consentimiento genérico. Estas serían: 1) las muestras deberían estar codificadas; 2) se utilizarán procedimientos adecuados para garantizar la protección de los datos personales; 3) el objetivo del estudio tienen que ser lo suficientemente importante como para justificar su realización, y ha sido aprobado por un CEI(C); 4) se habrá valorado de forma individual la “sensibilidad” de los datos (ya que la sensibilidad de la información genética es variable en cuanto a su significado, necesitará un grado variable de protección); 5) Los resultados de la investigación se comunicaran de forma genérica, sin identificar a los sujetos individualmente; 6) Se puede permitir un *opt-out consent*¹ para estudios posteriores, puesto que a cada sujeto se le debe garantizar la posibilidad de retirar su consentimiento en cualquier momento;

7) Los participantes deben tener conocimiento de su participación, antes de que comience el proyecto (pueden estar representados por una persona formando parte del CEI(C)); 8) Se ha tomado medidas para asegurar la transparencia y la supervisión del estudio. Pueden, incluso, crearse organismos de supervisión o monitorización externos para garantizar la corrección del procedimiento.

3.1.4. Consentimiento presunto

Finalmente, como ya se ha comentado anteriormente, son cada día más las voces que reclaman que -al menos para los biobancos formados por muestras biológicas procedentes de procesos asistenciales y los poblacionales a partir de donaciones voluntarias- se legisle para hacer posible la **presunción del consentimiento** (*Presumed consent*) al igual que se ha hecho para la donación de órganos en algunos países. En el momento de la recogida de la muestra se informa al donante que, salvo que exprese lo contrario, su muestra será utilizada en futuros proyectos de investigación.

¹*Opt-out consent*, indica que sólo no se podrán utilizar aquellas muestras para las que consta un deseo expreso de no utilización futura por parte del donante. Es decir, sino existe ese rechazo explícito se podrían utilizar. Por el contrario, *Opt-in consent*, quiere decir que sólo podrían utilizarse las muestras para las que existe un consentimiento que permite su utilización.

De los resultados de algunas encuestas realizadas en Suecia^{11,17} y en otros países (Islandia, Reino Unido, Irlanda, Estados Unidos y Singapur, además de Suecia)¹⁸, se desprende que la mayoría de las personas colaborarían en proyectos de investigación donando sus muestras a biobancos, permitiendo su almacenamiento para ser utilizadas en un futuro, y que renovarían su consentimiento si fueran preguntadas de nuevo. Incluso, 12 biobancos participantes en las encuestas analizadas por estos autores¹⁸, reflejan una mayor participación real que la hipotética recogida mediante encuestas, 6 el resultado contrario y 4 de ellos no son concluyentes al respecto. También una mayoría, aceptaría que fuera un comité quien valorara (decidiera en su lugar) sobre su utilización en nuevos proyectos.

3.2. Grado de anonimización

La utilización de muestras biológicas anónimas o anonimizadas, es decir, las que no pueden asociarse a una persona concreta por haberse recogido sin información personal del donante o por haber destruido ésta, sin consentimiento alguno, se considera aceptable por organismos públicos internacionales⁸ (OMS, CIOMS, HUGO, UNESCO). A su vez, la *National Bioethics Advisory Commission* (NBAC) no requiere del consentimiento informado, ya que no lo considera investigación clínica¹⁹.

La principal potencialidad de los biobancos es la posibilidad de asociar datos genéticos y biológicos a datos clínicos e información

personal, así como en poder actualizar la información, contactando con los donantes. No obstante, otros estudios pueden tener interés al poder relacionar datos clínicos como la existencia o no de posibles factores de riesgo (edad, sexo, hipertensión arterial, niveles de colesterol o presencia de marcadores tumorales, por ejemplo). A nivel internacional, sin embargo, la opinión más generalizada es que las muestras almacenadas en los biobancos estén codificadas y evitar el uso de muestras no identificables.

En ocasiones, la anonimización de las muestras no es suficiente para evitar los conflictos éticos¹⁴, por lo que -incluso con muestras anonimizadas-, si la investigación se va a realizar en una comunidad cerrada, se debe hacer una consulta a ésta o a sus representantes, durante la planificación del estudio, para intentar identificar áreas a incluir, por ejemplo, en un consentimiento gradual y así reflejar los deseos de los participantes.

La codificación es el procedimiento más utilizado en los biobancos para garantizar la confidencialidad de la información. Las muestras pueden almacenarse codificadas, bien mediante una codificación simple (por ejemplo mediante una secuencia aleatoria de letras y números, o un código de barras) que permita identificar, a partir del código específico, a cada persona; o con doble codificación, la cual permite un mayor grado de confidencialidad, al ser necesario conocer los dos códigos para identificar a una única persona. En ocasiones,

las muestras se almacenan identificadas, permitiendo conocer la persona a la que pertenece la información de forma directa.

La Agencia Europea de Medicamentos (*European Medicine Agency -EMA*) propone²⁰ que se utilice la siguiente nomenclatura: Muestras **anónimas** (*anonymous*) no asociadas a ningún donante, aunque pueden unirse a una descripción de sexo, edad y otra información clínica y no personal del donante; **identificadas** (*identified*), ligadas a una persona que permite su identificación inmediata; **anonimizadas** (*anonymised*) son las que habiendo sido identificadas inicialmente o codificadas, su identificación o código y clave de codificación han sido destruidos, por lo que ya no están ligadas a una persona; las muestras **codificadas** pueden estar ligadas a través de un código directo (*simple code*) o a un segundo código (*double code*). Esta nomenclatura ha sido adoptada también por la Conferencia Internacional de Armonización²¹ (*International Conference on Harmonization -ICH*) que ha entrado en vigor en mayo de 2008.

Entre la información a proporcionar a las personas para obtener su consentimiento se debe incluir cómo van a almacenarse las muestras y la información personal o clínica. Según el tipo de información, más o menos sensible, un CEI(C) puede considerar que es necesario aumentar las garantías de confidencialidad exigiendo procedimientos más seguros.

El valor científico de estas muestras anónimas es cuestionable para la mayoría de

los protocolos de investigación genética y su interacción con factores ambientales, por eso algunos autores⁹ consideran que anonimizar las muestras no es la solución al problema ético de garantizar la confidencialidad, o como alternativa a su destrucción si el donante quiere retirar su consentimiento. Proponen que el donante justifique apropiadamente las razones para su retirada, basándose en el párrafo 9 del Código de Nuremberg: “*Durante la realización del experimento, la persona debe ser libre para terminar su participación, si considera que ha alcanzado el estado físico o mental en el que le parece imposible continuar en el experimento*”, que re-escriben: “*Durante la realización de la investigación, el participante debería tener la libertad de retirar su consentimiento si puede dar suficientes razones de por qué no es razonable continuar con su participación. Cuando tales razones son aportadas su muestra debería ser devuelta, destruida o de-identificada, de acuerdo a los deseos del participante. Si faltan suficientes razones está permitido continuar la investigación*”. El juicio inicial lo haría el investigador (biobanco), y sólo si piensa que las razones son insuficientes se recomienda solicitar la opinión de un CEI(C).

3.3. Comunicación de resultados

Los biobancos pueden contener, entre otras y según su finalidad, muestras biológicas de pacientes con una determinada enfermedad, recoger muestras de amplias poblaciones, o ser recogidas para una determinado tipo de

estudio en diferentes patologías. En todo caso, la característica común es que las muestras se almacenan para poder realizar estudios en el futuro.

El tipo de estudios a realizar, como se ha comentado anteriormente, pueden ser en la línea de los que motivaron la extracción o colección de la muestra, otros estudios relacionados con la misma patología, o para estudios inicialmente no previstos y no relacionados (al menos inicialmente) con la misma. En cualquiera de los casos, los resultados que se obtienen responden a un objetivo de búsqueda de conocimiento, aplicable, el cual puede beneficiar a un grupo determinado de pacientes con una patología común, o a la población en general, pero no para beneficio directo individual.

Además, en ocasiones, no se conoce la implicación o significado que el resultado obtenido puede tener para un individuo concreto, ya que determinan, como otros estudios epidemiológicos (mediante la *odds ratio*) el riesgo para la población estudiada, o en el caso de información genética, puede ser necesaria la implicación de personas expertas en consejo genético. En caso contrario, la información malinterpretada puede suponer un daño psicológico, social y/o económico mayor que el que se pretende evitar. También es preciso considerar otros elementos como es la fiabilidad del resultado (*clinical validity*), y sobre todo, si existe o no tratamiento validado o medidas eficaces para el manejo de la situación (*clinical utility*).

Los resultados de la investigación realizada a partir de muestras almacenadas en biobancos deben ser comunicadas a través de publicaciones científicas, y si procede, cuando sean confirmadas y de utilidad, a través de los medios a la población general (divulgadas)

Los hallazgos inesperados (*incidental finding*), definidos como hallazgos que afectan a un individuo, que pueden tener potencial importancia sobre la salud o reproducción, y que son descubiertos en el curso de una investigación, pero que no forman parte de los objetivos del estudio, sí se debe dar la oportunidad al donante de conocerlos en el momento en que son descubiertos (no está justificado ocultárselos porque en el consentimiento inicial no haya solicitado ser informado). Algunos autores proponen que sean un CEI(C), el que considere, según el grado de importancia y su posible repercusión para el donante, y proponga la forma más oportuna de manejar esta situación teniendo en cuenta los términos del consentimiento inicial.

3.4. Muestras almacenadas de menores de edad

En el caso de los menores de edad, además de los problemas apuntados antes, se plantean otros debido a su “incapacidad” temporal ya que en más o menos tiempo los menores pasarán a ser adultos, es decir, personas con capacidad para tomar sus propias decisiones.

Es obvio que para poder extraer, analizar y almacenar una muestra biológica de un menor es necesario obtener el consentimiento de padres y/o tutores legales, además del asentimiento del menor. Sin embargo, no está claramente establecido -al menos universalmente- si es preciso obtener el consentimiento para conservar la muestra biológica o para poder realizar nuevos análisis, una vez que el menor ha llegado a adulto.

El pasado año se ha publicó en *The Journal of Pediatrics*²² el resultado de una encuesta cuyo objetivo era conocer la actitud de los adultos cuyas muestras fueron almacenadas cuando aún eran menores de edad. De los resultados obtenidos, correspondientes a 1186 pacientes entrevistados, el 54% consideraron que no era necesario volver a obtener su consentimiento, pero el 46% precisaron que sí debería solicitarse de nuevo, aunque en su casi totalidad (el 96% de ellos) convenían en que seguramente lo volverían a otorgar, y sólo un 4% podrían revocarlo. En el caso de no poder contactar para obtener de nuevo su consentimiento, el 56% de los que probablemente consentirían de nuevo, no aceptarían que se utilizaran sus muestras biológicas sin su consentimiento expreso.

A pesar de las limitaciones del estudio, principalmente respecto a la representatividad de la muestra (para Estados Unidos) y la posibilidad de generalizar los resultados a otros países, con cultura y sistemas sanitarios diferentes (por ejemplo) es muy importante considerar, en el momento de recogida de la

muestra, diferentes opciones y preguntar al menor sobre su posible pensamiento de futuro, sobre todo si el menor es de mayor edad.

Más recientemente, en un estudio²³ que se analizó la documentación existente en diferentes centros norteamericanos (139 instituciones, tanto públicas como privadas) que estaban realizando investigación financiada con fondos públicos, a partir de muestras biológicas almacenadas, en ninguno de los estudios revisados se mencionaba la existencia de un plan para obtener el consentimiento de los menores cuando estos llegaran a la edad adulta, o para informarles que sus muestras estaban almacenadas y podían utilizarse en futuras investigaciones.

4. Algunas recomendaciones

Las diferentes aproximaciones teóricas (y filosóficas) a la investigación con muestras biológicas almacenadas en biobancos, son cada vez más concordantes en considerar este tipo de investigación como una investigación de carácter epidemiológico, muy parecida a la investigación a partir de registros médicos, en la que los investigadores no tienen relación alguna (directa ni indirecta) con las personas a las que "pertenece" la información analizada.

Vista así, este tipo de investigación es necesaria y, por tanto, es obligado que se realice por el Sistema de Salud, y que sus resultados reviertan en el Sistema; para ello se requiere la participación solidaria y altruista de todos los ciudadanos (ya que todos van a

ser beneficiados por los resultados que se obtengan). Se necesitan grandes biobancos para poder obtener resultados generalizables.

También, es necesario considerar ciertas diferencias con la investigación clínica directa sobre los sujetos (por ejemplo, los ensayos clínicos con medicamentos) en la aplicación práctica de los principios éticos básicos: consentimiento informado, relación beneficio riesgo y justicia distributiva, añadiendo además el principio de solidaridad.

“La investigación biomédica con muestras biológicas almacenadas en biobancos debe ser considerada como un proyecto colectivo para mejorar la Salud Pública, y los recursos deben ser utilizados para perseguir esta meta... es necesario cambiar el enfoque desde la autonomía y los derechos individuales a la responsabilidad colectiva y la solidaridad”.

En el protocolo de investigación deberían contemplarse las respuestas a las siguientes cuestiones:

1. ¿Se solicita el consentimiento para estudios genéticos? ¿Cuál es el procedimiento utilizado? Si no se solicita, ¿existe una justificación de porqué? Si las muestras pertenecen a menores de edad, ¿se prevé volver a solicitar el consentimiento cuando alcancen la mayoría de edad?
2. ¿Se especifica el lugar dónde y el tiempo durante el cuál las muestras se almacenan? ¿Se permite al donante algún control sobre su material biológico? ¿Puede ser compartido con otros investigadores /biobancos? ¿Se permite el uso comercial de las muestras?
3. ¿Cómo se garantizará la confidencialidad de la información? ¿Codificación, acceso restringido, otros? ¿En qué circunstancias se comunicará información a terceras partes: comité, autoridades, familiares, otros?
4. ¿Se informará a los participantes de resultados genéticos o de otro tipo? ¿En qué circunstancias? ¿A quién/ quiénes se informará en el caso de menores, estos, sus padres, ambos?

Está fuera de duda lo importante que -para el propio paciente, unas veces, y para el conjunto de enfermos con una patología común, generalmente- pueden ser los estudios de farmacogenética y de farmacogenómica, los cuales pueden conducir a la indicación (o contraindicación) de un determinado fármaco, según las características de cada individuo (Medicina personalizada). Para poder obtener conclusiones al respecto son imprescindibles los biobancos, como infraestructuras de investigación dónde se almacenen las muestras biológicas con las debidas garantías técnicas.

5. Bibliografía

1. Gottweis H, Zatloukal K. Biobank Governance: Trends and Perspectives. *Pathobiology* 2007; 74: 206-211.
2. Henderson GE, Churchill LR, Davis AM et al. Clinical Trials and medical care: defining the therapeutic misconception. *PLoS Med* 2007; 4: e324.

3. Informe Belmont. [citado 24 de julio 2010]. Disponible en: <http://www.hhs.gov/ohrp/humansubjects/guidance/belmont.htm>
4. OECD Guidelines on Human Biobanks and Genetic Research Database. 2009. [citado 24 de julio 2010]. Disponible en: <http://www.oecd.org/dataoecd/41/47/44054609.pdf>
5. Hansson MG. Ethics and biobanks. *Br J Cancer*, 2009. 100: 8-12.
6. Sentencias: No. 06-2286 Washington University vs. Williams J Catalonia MD y No. 06-2301 Washington University vs. Richard N Ward: Thomas A. McGurk, Jr. Luis García; Antonio Castro; Philip Wilard; Ivan Parron; James D. Ellis; Mike Missios. [citado 24 de julio 2010]. Disponible en: http://www.circa-re.org/lex/03cv01065_pltffindingsoffact.pdf
7. Forsberg JS, Hansson M, Eriksson S. Changing perspectives in biobank research: from individual rights to concerns about public health regarding the return of results. *Eur J Hum Genet* 2009; 17: 1544-59
8. Forsberg JS, Eriksson S, Hansson M. Changing defaults in biobank research could save lives to. *Eur J Epidemiol* 2010; 25: 65-68
9. Eriksson S, Helgesson G. Potential harms, anonymization, and the right to withdraw consent to biobank research. *Eur J Hum Genet* 2005; 13: 1071-76
10. Sjöholm MI, Dillner J, Carlson J. Assessing quality and functionality of DNA from fresh and archival dried blood spots and recommendations for quality control guidelines. *Clin Chem* 2007; 53: 1401-07.
11. Hoeyer K, Olofsson BO, Mjörndal T, Lynöe N. Informed consent and biobanks: a population-based study of attitudes towards tissue donation for genetic research. *Scand J Public Health* 2004; 32: 224-229.
12. Porteri C, Borry P. A proposal for a model of informed consent for the collection, storage and use of biological materials for research purposes. *Patient Education and Counseling* 2008; 71: 136-142.
13. Hansson MG. For the Safety and Benefit of Current and Future Patients. *Pathobiology* 2007; 74: 198-205.
14. Mello MM, Wolf LE. The Havasupai Indian Tribe Cas- Lessons for Research Involving Stored Biologic Samples. *N Engl J Med*. 2010; 10.1056/NEJMp1005203 (Downloaded from nejm.org on June 10, 2010).
15. Petrini C. "Broad" consent, exceptions to consent and the question of using biological samples for research purposes different from the initial collection purpose. *Social Science & Medicine* 2010; 70: 217-220.
16. Hansson MG, Dillner J, BartamCR, Carlson J, Helgesson G. Should donors be allowed to give broad consent to future biobank research?. *Lancet Oncology* 2006; 7(2): 266-269.
17. Johnsson L, Hansson M, Eriksson S, Helgesson G. Patient's refusal to consent to storage and use of samples in Swedish biobanks: cross sectional study. *Br. Med J*. 2008; 337:a345 doi:10.1136/bmj.a345.
18. Johnsson L, Helgesson G, Rafnar T, Halldorsdottir I, Chia KS, Eriksson S, Hansson M. Hypothetical and factual willingness to participate in biobank research. *Eur J Hum Genet* advance online publication 21 July 2010; doi: 10.1038/ejhg.2010.106.

19. National Bioethics Advisory Commission. Research Involving Human Biological Materials: Ethical Issues and Policy Guidance. [citado 24 de julio 2010]. Disponible en: <http://govinfo.library.unt.edu/nbac/hbm.pdf>
20. European Agency for the Evaluation of Medical Products. Position paper in terminology in Pharmacogenetics. London 2002; November 21. EMEA/CPMP/3070/01. [citado 24 de julio 2010]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003889.pdf
21. ICH Topic E15. Definitions for genomic biomarkers, pharmacogenomics, pharmacogenetics, genomic data and sample coding. Step 4, November 2007, EMEA/CHMP/ICH/437986/2006. [citado 24 de julio 2010]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003888.pdf
22. Goldenberg AJ, Hull SCh, Botkin JR, Wilfond BS. Pediatric Biobanks: Approaching Inform Consent for Continuing Research after Children Grow Up. *J Pediatr*, 2009 (article in press: www.jpeds.com) (visto en agosto de 2009).
23. Wolf LE, Bouley TA, McCulloch CE. Genetic Research with Stored Biological Materials: Ethics and Practice. *IRB: Ethics & Human Research*. 2010; March-April: 7-18.

Susana Granado de la Orden

Doctora en Medicina. Médico Especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública. Médico Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Técnico del Servicio de Epidemiología de la Subdirección de Promoción de la Salud y Prevención. Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid.

1. Introducción
 2. Aspectos claves al evaluar un estudio de calidad de vida
 - 2.1. Justificación y objetivo del estudio de calidad de vida
 - 2.2. Selección del instrumento utilizado para valorar la calidad de vida
 - 2.3. Propiedades psicométricas de un instrumento de medida de calidad de vida
 - 2.4. Diseño del estudio de calidad de vida
 - 2.5. Realización del estudio de calidad de vida
 - 2.6. Análisis de los resultados del estudio de calidad de vida
 - 2.7. Discusión de los resultados y conclusiones
 3. Bibliografía
- Anexo. Lista-guía para evaluar un estudio de calidad de vida

1. Introducción

La calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) es la medida de resultado comunicada por el paciente más utilizada. Se trata de un parámetro multidimensional que agrupa tanto los elementos que forman parte del individuo como aquellos externos que interactúan con él y pueden llegar a modificar su estado de salud^{1,2}. A medida que en las sociedades desarrolladas se ha ido reduciendo la mortalidad prematu-

ra, los indicadores de “cantidad de vida” han ido perdiendo sensibilidad para monitorizar la salud de la población, haciéndose imprescindible incorporar la calidad de vida en las decisiones clínicas y de planificación. Esta variable se evalúa por medio de diferentes cuestionarios que difieren en cuanto a su estructura (perfiles frente a índices) y al ámbito de aplicación (genéricos frente a específicos). Inicialmente los cuestionarios se diseñaron para su aplicación en grupos de pacientes con finalidad

principalmente investigadora (descripción de grupos de pacientes, uso en política sanitaria) o para evaluar el estado de salud de la población. Sin embargo, desde hace unos años, la medición de la CVRS se ha ido incorporando a los ensayos clínicos de nuevos tratamientos como medida de resultado principal o secundaria. Esto es debido a 3 motivos fundamentales:

1. Sólo los pacientes conocen los efectos de algunos tratamientos
2. Se quiere conocer la perspectiva del paciente sobre la efectividad del tratamiento
3. Una valoración del resultado por el propio paciente aporta información valiosa que se perdería si la valoración del resultado en el paciente fuera realizada exclusivamente por el clínico³.

Al mismo tiempo, ha ido creciendo el interés por evaluar al paciente de manera individual en la práctica clínica habitual, incorporando su visión sobre la evolución de su enfermedad para obtener una evaluación más precisa del resultado del tratamiento que se le está aplicando.

La realización de estudios de CVRS permite investigar como el paciente percibe y experimenta una enfermedad o un tratamiento administrado y como afectan en el desarrollo de su vida diaria. De ahí que cada vez se realicen mayor número de estudios de calidad de vida, bien incluidos en los protocolos de ensayos clínicos con medicamentos u otras intervenciones tera-

péuticas, bien en otros tipos de estudios cuyo objetivo principal o secundario es la evaluación de la afectación de la calidad de vida por una determinada patología. Los estudios de CVRS van a reflejar cuál es la percepción subjetiva del paciente en lo relativo a la propia enfermedad y el tratamiento administrado, y nos ayudan a conocer como le afecta en las dimensiones de su estado de salud.

Al igual que en otros tipos de estudios, es imprescindible garantizar la calidad metodológica de los estudios de CVRS. A continuación proponemos los aspectos que es necesario tener en cuenta para valorar la calidad de un estudio de CVRS así como una lista-guía que pueda servir de ayuda a los Comités Éticos de Investigación a la hora de evaluar los estudios de calidad de vida.

2. Aspectos clave al evaluar un estudio de calidad de vida

2.1. Justificación y objetivo del estudio de calidad de vida

El objetivo del estudio de calidad de vida debe estar claramente definido en el protocolo del estudio, así como las dimensiones o aspectos del daño que ocasionan las enfermedades, o del efecto que produce un tratamiento determinado que se van a evaluar.

La hipótesis de partida planteada por los autores, a demostrar con el estudio de CVRS, debe aparecer formulada con claridad.

2.2. Selección del instrumento utilizado para valorar la calidad de vida

La medición de la calidad de vida se realiza mediante la aplicación de cuestionarios. La selección de un instrumento u otro para realizar el estudio de calidad de vida dependerá de la hipótesis a demostrar y de las dimensiones de la CVRS que se quieran evaluar. Los instrumentos se pueden clasificar en función de como queramos explorar las dimensiones o aspectos del daño que ocasionan las enfermedades en:

2.2.1. Enfoque multidimensional

Explora separadamente las distintas dimensiones o aspectos del daño que ocasionan las enfermedades, por ejemplo el dolor, las alteraciones funcionales, las discapacidades, etc. Es decir, valora de forma independiente diversos componentes de la CVRS, creando “perfiles” que nos informan de la situación de los distintos atributos de la calidad de vida.

2.2.2. Enfoque unidimensional

Integra todas las dimensiones en un único indicador que resume y cuantifica las consecuencias que ocasiona una determinada enfermedad, o el efecto que produce un tratamiento. Es decir, globaliza todos los componentes de la CVRS en una única medida.

En segundo lugar, la elección de un cuestionario u otro dependerá del enfoque que tenga el estudio de CVRS de la siguiente manera:

2.2.3. Enfoque a estados de salud

Instrumentos dirigidos a la comparación abstracta y global del daño que producen distintas enfermedades. Los instrumentos deben ser generales.

2.2.4. Enfoque a problemas específicos de salud

Enfoque a problemas específicos de salud: instrumentos sensibles a variaciones de calidad de vida relativa a enfermedades específicas.

En función de todo ello, el instrumento elegido podrá ser genérico o específico.

Los **instrumentos genéricos** miden diferentes dimensiones de la CVRS y permiten comparar estados de salud entre pacientes con diferentes patologías, co-morbilidades o factores de riesgo asociados. La principal limitación es que puede no adecuarse a los aspectos de la CVRS más importantes de la enfermedad concreta que se estudia y, por tanto, ser un instrumento poco sensible a los cambios antes y después de un tratamiento⁴.

Los **instrumentos específicos** incluyen dimensiones afectadas por una enfermedad específica o en un tipo de pacientes concretos, presentando mayor sensibilidad al cambio -pero con el inconveniente de no permitir comparaciones entre diferentes patologías-, y por tanto no son útiles para conocer la eficiencia relativa de diferentes intervenciones

sanitarias. En los últimos años se han desarrollado muchos instrumentos específicos para evaluar la CVRS existiendo una guía donde se presentan escalas de medición adaptadas para su uso en España⁵.

No existe una regla sistemática acerca de cuando elegir un instrumento genérico o uno específico. En general, en aquellas situaciones en las que se prevean cambios de pequeña intensidad en la calidad de vida, el uso de un instrumento específico (acompañado o no por uno genérico) podría ser la opción más adecuada. No obstante, sea cual sea el tipo de cuestionario elegido, los autores deben explicar y justificar en el protocolo del estudio porqué han elegido ese cuestionario de calidad de vida y no otro⁶.

Una vez seleccionado el instrumento que se va a utilizar en el estudio, es preciso comprobar que el cuestionario cumple correctamente las propiedades psicométricas en poblaciones semejantes a aquella que va a ser objeto del estudio.

2.3. Propiedades psicométricas que debe cumplir un instrumento de medida de calidad de vida

Los requisitos psicométricos que deben cumplir los instrumentos de medida de calidad de vida son los siguientes⁷:

2.3.1. Fiabilidad⁸

La fiabilidad de un instrumento de medida es la consistencia de las puntuaciones obte-

nidas en los mismos individuos, cuando son examinados con el mismo instrumento en diferentes ocasiones, con conjuntos distintos de elementos equivalentes o bajo otras condiciones variables de examen⁹. Existen diferentes métodos para realizar el cálculo de la fiabilidad de un instrumento de medida:

2.3.1.1. El coeficiente de consistencia interna, valorado mediante el coeficiente Alfa de Cronbach, que indica el grado en que todos los elementos de la escala son coherentes entre sí. El alfa de Cronbach debe añadirse como información común de referencia en todos los análisis de instrumentos de medida.

*2.3.1.2. La prueba de reproductibilidad test-retest*¹⁰, que consiste en aplicar el mismo test en dos ocasiones al mismo grupo de individuos con un intervalo de tiempo entre ellas. Las puntuaciones obtenidas en las dos aplicaciones se miden utilizando el coeficiente de correlación de Pearson que mide la fiabilidad de la prueba.

2.3.1.3. El método de las formas paralelas, consiste en preparar dos instrumentos de medida equivalentes que se aplican al mismo grupo de sujetos, con o sin intervalo de tiempo, para obtener el coeficiente de correlación de Pearson entre las dos aplicaciones.

2.3.1.4. El método de las dos mitades^{11,12} consiste en aplicar el instrumento de medida una sola vez dividiéndose después

en dos mitades lo más equivalentes posible. Las puntuaciones de cada una de las dos mitades se correlacionan mediante el coeficiente de correlación de Pearson y se obtiene un instrumento de medida cuya longitud será la mitad del instrumento de medida original.

2.3.2. Validez

La validez es la capacidad de un instrumento para medir lo que dice que quiere medir. Incluye la validez de contenido, la validez de criterio y la validez de constructo.

2.3.2.1. La validez de contenido es un proceso cualitativo que se desarrolla en tres fases: la revisión exhaustiva de la literatura existente sobre el tema, la delimitación de lo que queremos medir y la elaboración de los ítems del cuestionario. La evaluación de la validez de contenido requiere, habitualmente, la opinión y el juicio de expertos en el tema.

2.3.2.2. La validez de criterio se obtiene correlacionando las puntuaciones obtenidas por los sujetos con el instrumento de medida con las obtenidas en una prueba utilizada como criterio.

2.3.2.3. La validez de constructo se evalúa utilizando el análisis factorial y la matriz multirrasgo-multimétodo. El análisis factorial permite, cuando una prueba está constituida por más de una dimensión, obtener subescalas que

sean conceptual y estadísticamente distintas. La matriz multirrasgo-multimétodo¹¹ está formada por el coeficiente de validez convergente que indica la correlación entre pruebas que miden lo mismo, de manera que una puntuación elevada en una prueba corresponde a puntuación elevada en la otra, al igual que sucede con las puntuaciones bajas, y el coeficiente de validez discriminante que indica que pruebas que miden diferentes rasgos utilizando el mismo método tienden a no correlacionar.

2.3.3. Sensibilidad al cambio

Es la capacidad del instrumento para detectar modificaciones o cambios en las variables que se están evaluando. Permitirá detectar cambios en la CVRS a lo largo del tiempo como consecuencia de la evolución de una enfermedad o de la aplicación de un tratamiento.

2.3.4. Interpretabilidad

La interpretabilidad es el grado en que es posible asignar un significado comprensible a las puntuaciones de un instrumento de CVRS y que se facilita por la posibilidad de relacionar las puntuaciones con otras medidas inteligibles. El mismo uso repetido del instrumento lo hace interpretable¹³.

2.3.5. Adaptación cultural y lingüística

Cuando el cuestionario que se ha decidido utilizar en el estudio no está validado y

adaptado al país y la lengua en la que se va a utilizar, es preciso realizar una adaptación a la lengua y la cultura de ese país. Es preciso garantizar que el instrumento presenta buenas propiedades lingüísticas con respecto al idioma de la versión original. La traducción de un instrumento de medida debe ser especialmente meticulosa para no cambiar el significado original de los ítems, conservando la equivalencia de significados entre la cultura en que originariamente se desarrolló el cuestionario y la comunidad en la que se pretende adaptar. Para ello habitualmente se realiza una traducción-retrotraducción por personas bilingües, seguida de una evaluación por un grupo de expertos y un pilotaje del cuestionario en un grupo de pacientes. Posteriormente debe realizarse una validación de las propiedades psicométricas del cuestionario y una adaptación cultural del mismo.

2.3.6. Carga para el entrevistador y el entrevistado

Por último, es preciso tener en cuenta la longitud del cuestionario y el tiempo que se tarda en contestar, así como si los diferentes ítems que lo componen son fáciles de entender por la población a la que se va a aplicar el cuestionario. Para ello es conveniente realizar una fase de pilotaje previa a la aplicación del mismo.

2.4. Diseño del estudio de calidad de vida

El diseño del estudio de CVRS dependerá del tipo de estudio epidemiológico que

los investigadores hayan planteado pero siempre debe ser acorde con la hipótesis de trabajo y los objetivos propuestos. Cuando el estudio de CVRS forma parte de un ensayo clínico es preciso garantizar, siempre que sea posible, la técnica del ciego mediante cuestionarios de calidad de vida autoadministrados, sin que intervengan entrevistadores, y sin que los investigadores y demás profesionales del estudio participen en la cumplimentación del cuestionario^{14,15}.

La población de estudio debe quedar correctamente definida, y el tamaño muestral debe calcularse con el fin de tener suficiente poder estadístico de manera que el estudio sea capaz de demostrar diferencias estadísticamente significativas si estas existiesen. Para calcular el tamaño muestral es necesario fijar de antemano la diferencia en las puntuaciones de las dimensiones que se van a considerar clínicamente relevantes, o que tamaño del efecto se va a considerar como clínicamente importante¹⁶. El cálculo del tamaño muestral dependerá además del error tipo alfa y el error tipo beta y de la varianza de las puntuaciones de las dimensiones de calidad de vida.

En lo que respecta a los criterios de inclusión y exclusión en el estudio, los investigadores deben definir claramente si, en el caso de utilizar cuestionarios autoadministrados, los pacientes que no pueden leer o escribir, o que no son capaces de entender la manera de completar el cuestionario, van a ser excluidos del estudio o no. En el

caso de que estos pacientes vayan a ser excluidos, los investigadores deben tener en cuenta las potenciales diferencias en la calidad de vida entre este grupo y el total de los pacientes participantes en el estudio. Factores como la edad, comorbilidad o estadio de la enfermedad que se está investigando pueden condicionar la incapacidad del paciente para cumplimentar el cuestionario, y al mismo tiempo afectar significativamente a la calidad de vida de este grupo de individuos haciéndolos diferentes al resto. Una alternativa a la exclusión de estos pacientes es posibilitar que puedan ser asistidos por un entrevistador que les ayude a completar el cuestionario, siendo conveniente en este caso que el entrevistador sea el mismo a lo largo de todo el estudio.

En el protocolo del estudio debe figurar en qué momento o con qué periodicidad se va a realizar la medición de la calidad de vida, que dependerá de las características de la enfermedad y del tratamiento que se esté estudiando, así como de las características del instrumento de medida que se va a utilizar. En los estudios longitudinales es conveniente no realizar más mediciones de la calidad de vida de las estrictamente necesarias para facilitar el cumplimiento por parte de los pacientes.

El protocolo del estudio debe incluir, además del consentimiento informado, una hoja de información para el paciente que recoja los objetivos, necesidades y aplicaciones del estudio de calidad de vida.

El análisis estadístico que se va a realizar con los datos de CVRS debe estar correctamente especificado, así como las pruebas estadísticas que se van a utilizar para manejar los datos perdidos.

2.5. Realización del estudio de calidad de vida

En el protocolo del estudio de CVRS debe figurar como se va a administrar y recoger la información de los cuestionarios de CVRS, así como el número de mediciones que se van a realizar y su periodicidad. Es muy importante que, en todos los casos, las instrucciones para rellenar el cuestionario estén claramente recogidas en la primera página de los mismos.

Existen diferentes métodos para recoger la información de los cuestionarios de CVRS¹⁷:

2.5.1. Cuestionario autoadministrado

Por el propio paciente, supervisado o no, es el método preferente para la realización de estudios de calidad de vida. Presenta la ventaja de que consigue respuestas más honestas, si bien existe el riesgo de posibles interferencias familiares a la hora de contestar, y la posibilidad de que algunas preguntas no se entiendan o se interpreten mal. En este caso, el protocolo del estudio debe contemplar un lugar donde el paciente pueda contestar el cuestionario garantizando la confidencialidad y privacidad. En ocasiones las circunstancias del paciente hacen precisa la ayuda de los familiares del

paciente o de los profesionales sanitarios. Lo deseable es que estas ayudas sean las menos posibles para no interferir en las respuestas del paciente.

2.5.2. *Administrado por un entrevistador*

En ocasiones las circunstancias de los pacientes aconsejan la intervención de un entrevistador. Presenta la ventaja de que permite explicar fácilmente cuestiones no entendidas, y que el entrevistador puede asegurar que el que responde es el paciente y no sus familiares o acompañantes. Lo deseable es que sean los mismos entrevistadores a lo largo de todo el estudio y es precisa su formación previa al inicio del estudio, siendo conveniente la elaboración de un manual del entrevistador que defina las pautas a seguir durante la entrevista y clarifique las dudas que puedan surgir.

2.5.3. *Cuestionarios enviados por correo*

Es fácil de realizar e implica bajo coste. Sin embargo, el porcentaje de respuesta que se consigue es mucho más bajo y no se puede garantizar que familiares u otras personas cercanas al paciente no hayan influido en las respuestas. A menudo es preciso realizar más de un envío para conseguir una tasa de respuesta aceptable.

2.5.4. *Cuestionario administrado telefónicamente*

Su principal ventaja es que el paciente puede preguntar si no entiende una res-

puesta. Sin embargo, su coste es bastante elevado, y precisa la formación de los entrevistadores y la elaboración de un manual del entrevistador.

2.6. **Análisis de los resultados del estudio de calidad de vida**

Antes de proceder al análisis de los resultados de un estudio de calidad de vida, los investigadores deben revisar las respuestas de los pacientes en los cuestionarios de CVRS, valorando si es evaluable cada cuestionario cumplimentado de acuerdo con las instrucciones y recomendaciones que se habían propuesto¹⁵. Uno de los aspectos claves que deben valorar los investigadores en el análisis de los resultados del estudio de calidad de vida es la tasa de respuesta que han obtenido, en relación con la tasa de respuesta esperada así como las pérdidas que se hayan podido producir, tanto por no cumplimentación de los cuestionarios como por cuestionarios cumplimentados parcialmente. Al analizar e interpretar los resultados del estudio de CVRS es, por tanto, importante el análisis de los datos perdidos entendiendo como tales, datos que faltan en alguna dimensión del cuestionario o cuestionarios completos que no se han rellenado, ya que va a producir una disminución importante del poder estadístico e introduce sesgos difíciles de manejar que dificulta la interpretación de resultados.

En los estudios de calidad de vida el porcentaje de pérdidas suele ser más elevado que cuando la variable resultado es clínica

o fisiológica. Esto es debido a que la calidad de vida se mide mediante cuestionarios que precisan un tiempo y una capacidad de comprensión para rellenarlos.

Los pacientes que realizan mala cumplimentación de los cuestionarios, es probable que sean diferentes del resto por lo que será necesario emplear técnicas específicas para su análisis. Los autores, por tanto, deben exponer el método estadístico empleado para analizar estos casos¹⁸ y siempre deben comunicar el número de cuestionarios perdidos o de datos que faltan, exponiendo las posibles razones de estas pérdidas.

Las pruebas estadísticas¹⁹ utilizadas para contrastar la hipótesis de estudio dependerán del número de mediciones de calidad de vida que se hayan realizado a lo largo del estudio así como del tipo de estudio epidemiológico seleccionado. En cualquier caso, los autores deben especificar las pruebas estadísticas utilizadas, especialmente las empleadas para evaluar las dimensiones consideradas como más relevantes al inicio del estudio, así como los resultados obtenidos con ellas.

2.7. Discusión de los resultados y conclusiones

En este apartado los autores deberán interpretar los resultados teniendo en cuenta la hipótesis de estudio planteada y los posibles sesgos o limitaciones que hayan

podido existir. Una vez demostrada la existencia de una diferencia estadísticamente significativa entre las puntuaciones de las diferentes dimensiones en los grupos de estudio, los autores tendrán que valorar si esa diferencia es clínicamente relevante, en función de si se sitúa o no por encima de la diferencia mínimamente importante considerada²⁰.

Además, deben discutir la generabilidad de los resultados encontrados en el estudio de calidad de vida y su validez externa, y comparar resultados obtenidos con los de otros estudios realizados analizando las semejanzas y diferencias existentes.

Es conveniente incorporar un pequeño apartado destinado a discutir las limitaciones del estudio y proponer nuevas líneas de trabajo.

Por último, los autores deben exponer unas conclusiones extraídas del estudio que sean coherentes con los resultados obtenidos.

3. Bibliografía

1. Badía X. La medida de la calidad de vida relacionada con la salud en los ensayos clínicos. En: Sacristán JA, Badía X, Rovira J, editores. Farmacoeconomía: evaluación económica de medicamentos. Madrid. Editores Médicos S.A., 1995; Págs. 51-76.
2. Casas Anguita J, Repullo Labrador JR, Pereira Candel J. Medidas de calidad de vida relacionada con la salud. Conceptos básicos, construcción y adaptación cultural. Med Clin (Barc) 2001; 116: 789-796.

3. U.S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. Guidance for industry . Patient-reported outcome measures: use in medical product development to support labelling claims. Disponible en : <http://www.fda.gov/cder/guidance/>
4. Badía X, Carné X. La evaluación de la calidad de vida en el contexto del ensayo clínico. *Med Clin (Barc)* 1998; 110:550-556.
5. Badía X, Salamero M, Alonso J, Olle A. La medida de la salud. Guía de escalas de medición en español. Barcelona: PPU, 1996.
6. Fletcher A, Gore S, Jones D, Fitzpatrick R, Spiegelhalter D, Cox D. Quality of life measures in health care II: Design , analysis, and interpretation. *Br Med J* 1992; 305: 1145-1148.
7. Valderas JM, Ferrer M, Alonso J. Instrumentos de medida de calidad de vida relacionada con la salud y de otros resultados percibidos por los paciente. *Med Clin (Barc)* 2005; 125 (Supl.1):56-60
8. Hays RD, Anderson R, Revicki D. Psychometric considerations in evaluating health-related quality of life measures. *Quality Life Res* 1993; 2: 441-449.
9. Anastasi A, Urbina S. Test psicológicos. Mexico: Prencice Hall-Hispanoamericana, 1998.
10. Testa MA, Nackley JF. Methods for quality of life Studies. *ANN Rev Public Health* 1994; 15: 535-559.
11. Renom J. Diseño de test. Barcelona: Engine, 1992.
12. Lukas JF. Análisis de ítems y de test con Iteman. Zarautz: Universidad del País Vasco. Servicio Editorial, 1998.
13. Lydick E. Approaches to the interpretation of quality-of-life scales. *Med Care* 200; 38 (Suppl 9): 180-183.
14. Soto J. Incorporación de estudios de calidad de vida relacionada con la salud en los ensayos clínicos: bases y recomendaciones prácticas. Uso de una lista-guía para su correcto diseño y/o evaluación. *An Med Interna* 2003; 20: 633-644.
15. Soto J, Rejas J, Ruiz M, Pardo A. Estudios de calidad de vida relacionada con la salud incluidos en ensayos clínicos: valoración de su calidad metodológica mediante una lista-guía. *Med Clin (Barc)*, 2009; 133: 314-320.
16. Juniper EF. Quality of life questionnaires: does statistically significant = clinically important? *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102: 16-17.
17. Guyatt GH, Feeny DH, Patrick DL. Measuring health-related quality of life. *Ann Intern Med.* 1993; 118: 622-629.
18. Fairclough DL, Peterson HF, Cella D, Bonomi P. Comparison of several model-based methods for analyzing incomplete quality of life data in cancer clinical trials. *Stat Med* 1998; 17: 781-796.
19. Spilker D, editor. Quality of life: Statistical issues and analysis. Philadelphia, PA. Lippincott-Raven Publishers; 1996.
20. Samsa G, Edelman D, Rothman ML, Williams GR, Lipscomb J, Matchar D. Determining clinically important differences in health status measures. *Pharmacoeconomics.* 1999; 15: 141-155.

Anexo

Propuesta de lista-guía para evaluar un estudio de calidad de vida

Justificación y objetivo	SI	NO
<i>¿Existe una explicación y un razonamiento del contexto en que se va a realizar el estudio de calidad de vida?</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>¿La hipótesis de trabajo y los objetivos del estudio de calidad de vida están claramente definidos?</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Selección del instrumento	SI	NO
<i>¿Está justificada la elección del instrumento para medir la calidad de vida?</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>¿El instrumento incluye todas las dimensiones de la calidad de vida que los autores quieren evaluar?</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>¿Las propiedades psicométricas del instrumento de medida están descritas en el protocolo del estudio?</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>¿El instrumento de medida está validado para ser utilizado en el medio que se quiere utilizar?</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>¿Se ha considerado la carga de trabajo que la cumplimentación del instrumento de medida supone para el paciente?</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Diseño	SI	NO
<i>¿El tipo de estudio epidemiológico es adecuado para responder a los objetivos planteados en el estudio?</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>¿La población de estudio está claramente definida?</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>¿Se especifica en el protocolo el tamaño muestral necesario y cómo fue determinado?</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>¿Se especifica en el protocolo qué diferencia en las puntuaciones obtenidas se va a considerar clínicamente relevante?</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>¿Se especifican en el protocolo las pruebas estadísticas que se van a utilizar para el análisis de los datos?</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>¿Figura en el protocolo la hoja de información al paciente y el consentimiento informado para la participación en el estudio?</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Realización	SI	NO
<i>¿Se especifica en el protocolo del estudio el método que se va a emplear para recoger la información de calidad de vida?</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>¿Se especifica en el protocolo del estudio la periodicidad con que se van a realizar las mediciones de la calidad de vida?</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Análisis de los resultados	SI	NO
<i>¿Se detallan las características de los pacientes incluidos en el estudio de calidad de vida?</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>¿Se especifica en el protocolo como se ha realizado el análisis de los datos perdidos?</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>¿Las pruebas estadísticas utilizadas para el análisis de los datos son adecuadas?</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>¿Se expone cual es la diferencia mínimamente importante que permitirá considerar un resultado clínicamente relevante?</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Discusión de los resultados y conclusiones	SI	NO
<i>¿Se discute la validez externa de los resultados?</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>¿Se discute la relevancia clínica de los resultados obtenidos?</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>¿Se interpretan los resultados obtenidos en el contexto de la evidencia existente?</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>¿Se exponen las limitaciones del estudio?</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Estudios a partir de registros médicos y bases de datos informatizadas **4**

Ana Chacón García

*Doctora en Medicina. Médico especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública.
Médico especialista en Medicina Familiar y Comunitaria.
Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid.*

1. Fuentes de información en la realización de estudios de investigación
 2. Bases de datos informatizadas
 - 2.1. Bases de datos enlazadas
 - 2.2. Bases de datos integradas
 - 2.2.1. Bases de datos del Reino Unido: GPRD y THIN
 - 2.2.2. Bases de datos de España: BIFAP
 3. Aspectos éticos particulares en los estudios a partir de registros médicos y bases de datos informatizadas
 4. Bibliografía
- Anexo. Lista guía para la evaluación de estudios a partir de registros médicos y bases de datos informatizadas

1. Fuentes de información en la realización de estudios de investigación

Las fuentes de información para realizar estudios de investigación en ciencias de la salud son múltiples y heterogéneas, y en líneas generales se podrían clasificar en primarias o secundarias, en función de cómo se efectúe la recogida de datos.

Los estudios tradicionales de trabajo de campo utilizan *fuentes de información primarias* y obtienen los datos necesarios a través de los pacientes (entrevistas per-

sonales o cuestionarios) o bien mediante la revisión de las historias clínicas archivadas en las consultas o en los hospitales. Las investigaciones en este contexto presentan múltiples limitaciones que condicionan en ocasiones su realización. Por lo general, la información disponible en la historia no siempre permite conocer el resultado de todas las variables especificadas en el protocolo del estudio, y la información proporcionada por los pacientes es susceptible del sesgo de memoria^{1,2}. Además, revisar manualmente la historia de un paciente, o entrevistar directamente a los individuos supone un coste no desdeñable

que limita el número final de participantes en los estudios realizados con estas fuentes de información primarias.

Precisamente por esto, las investigaciones realizadas a partir de fuentes de información secundarias, como las bases de datos sanitarias informatizadas, han supuesto una verdadera revolución en el campo de la epidemiología. Por una parte, en estas bases de datos se registra información individualizada sobre el uso de diferentes recursos sanitarios de la población; por otra, el uso de estas potentes herramientas reduce considerablemente el tiempo y el coste de los estudios, facilitando además la realización de seguimientos a largo plazo, prácticamente imposibles de llevar a cabo con los métodos tradicionales. Los estudios realizados con estas bases de datos son fundamentales para la farmacovigilancia ya que permiten generar respuestas en un tiempo que se ajusta al proceso de toma de decisiones.

2. Bases de datos informatizadas

Las bases de datos sanitarias informatizadas fueron creadas inicialmente para recoger información de forma sistemática e individualizada sobre el uso de recursos como prescripciones de medicamentos, consultas a especialistas, ingresos hospitalarios, diagnósticos de alta, intervenciones quirúrgicas, etc. De hecho, los responsables de su gestión fueron mutuas o compañías de seguros médicos, o servicios nacionales o regionales de

salud. De este modo, el empleo de su información para estudios de investigación epidemiológica fue inicialmente colateral y secundario.

No obstante, aunque en su origen no se contempló su utilidad para la investigación, estas fuentes de información han demostrado un gran potencial para realizar estudios epidemiológicos pues contienen toda la información necesaria para identificar cohortes de expuestos y no expuestos a distintos factores, además de posibilitar la selección de series de casos y controles. Asimismo, gracias a estas bases de datos, es factible la realización de estudios con grandes poblaciones durante prolongados periodos de tiempo, y la aplicación de metodologías y análisis alternativos como son los estudios de casos y controles anidados en una cohorte. De la misma manera, las bases de datos sanitarias informatizadas, con sus limitaciones en su estructura e información contenida, son el fundamento para la ejecución de investigaciones complejas como las realizadas sobre la historia natural de las enfermedades y las evaluaciones de la efectividad, la seguridad y la eficiencia de los fármacos³⁻⁵. De este modo, el desarrollo de las bases de datos automatizadas en distintos países supone una oportunidad única para contrastar una misma hipótesis con varias fuentes de información y comparar la prevalencia de enfermedades, y el uso y los efectos de medicamentos en distintas áreas geográficas.

Existen dos modelos básicos de bases de datos sanitarias informatizadas: las bases de datos enlazadas por medio de un identificador (*record linkage databases*), y las bases de datos integradas basadas en la entrada de datos por parte de personal sanitario, generalmente médicos de familia con acceso al historial completo de sus pacientes (*physician office-based*).

2.1. Bases de datos enlazadas

Las primeras bases de datos en desarrollarse fueron las bases de datos enlazadas. Estos sistemas recogen información en bases de datos independientes, por ejemplo, datos sobre las recetas de los fármacos dispensados en las farmacias (incluyendo la fecha, el fármaco, la dosis, la cantidad y la persona a la que se ha dispensado el medicamento), los diagnósticos del ingreso y del alta generados en los hospitales, los diagnósticos realizados en el medio extra-hospitalario o, incluso, la información demográfica (edad, sexo, residencia, fechas de alta y de baja en el sistema sanitario, etc.) Todas estas bases de datos tienen, además, un código de identificación de la persona a la que se refieren los datos. Este código es personal y único, y permite identificar y unir las diferentes fuentes de datos y generar un perfil cronológico, o una historia clínica informatizada, de cada persona dentro del sistema sanitario. En muchas ocasiones, estas bases de datos se pueden enlazar además con los registros de cáncer, estadísticas vitales, sistemas especiales de

cobertura para ancianos o registros de pacientes con enfermedades concretas (diabetes, epilepsia, tuberculosis, etc.) Las primeras bases de datos de este tipo utilizadas con una finalidad epidemiológica fueron las norteamericanas y las canadienses. Así hay que destacar la de *Group Health Cooperative of Puget Sound*, creada por una mutua sanitaria que cubre a gran parte de la población del estado de Washington; las de *Medicaid* y *Medicare*, creadas por los sistemas federales y estatales de asistencia sanitaria a los ancianos y a las personas con problemas económicos en los Estados Unidos; y las del gobierno provincial de Saskatchewan en Canadá.

2.2. Bases de datos integradas

Mucho más reciente es la aparición del segundo tipo de bases de datos, las integradas, en las cuales se halla registrada toda la información sanitaria generada o utilizada por el médico de familia para sus pacientes. Este tipo de bases de datos son desarrolladas esencialmente en países o regiones donde la población tiene una cobertura mayoritaria por un sistema de salud, público generalmente, en el que existe un profesional sanitario, el médico general, que es el principal responsable de los pacientes a su cargo, el prescriptor mayoritario de los medicamentos extra-hospitalarios, y el punto de entrada para el resto de servicios sanitarios (especialistas, clínicas, hospitales, etc.). Europa, al disponer de múltiples sistemas sanitarios con una cobertura más o menos universal,

podría contar con un gran número de bases de datos sanitarias. Sin embargo, esto no ha sido posible hasta ahora debido a que la informatización de los sistemas sanitarios no siempre ha sido la adecuada para la posterior utilización de la información en la investigación biomédica. Además las barreras administrativas y las estrictas leyes de protección de datos de los distintos países limitan con frecuencia el acceso de los investigadores a estas fuentes de información.

2.2.1. Bases de datos del Reino Unido: **GPRD y THIN**

El país europeo pionero en este tipo de bases de datos fue el Reino Unido, gracias a la promoción que su sistema nacional de salud realizó para la informatización de las consultas de los médicos generales. Aproximadamente el 98% de su población está registrada con un médico general, responsable en primera instancia del cuidado de la salud de sus pacientes⁶. De esta manera, se hizo posible en junio de 1987 la creación de la base de datos sanitaria informatizada británica **General Practice Research Database (GPRD)**, con la finalidad de generar datos útiles en la investigación biomédica. Desde el año 1999, GPRD es gestionada por la Agencia del Medicamento del Reino Unido (*Medicines & Healthcare products Regulatory Agency*, MHRA).

GPRD agrega la información que aportan los médicos generales de más de 300 centros de salud, y cuenta actualmente con datos

de aproximadamente 3 millones de ciudadanos^{3,4,7}. Desde su inicio, GPRD acumula datos de alta calidad de casi 9 millones de pacientes que contribuyen a un total de 35 millones de personas-año de seguimiento.

El rasgo más distintivo de GPRD es su carácter integral pues contiene datos de prescripción de fármacos, de enfermedades y de problemas clínicos, así como resultados de pruebas complementarias. Los médicos son instruidos para registrar adecuadamente la información y generan todas las recetas por ordenador asegurando así su registro automático en la base de datos. De este modo cuando se realizan estudios de farmacoepidemiología no es necesario añadir información desde otras fuentes de información a la contenida en la base GPRD.

Todos los estudios de investigación realizados con GPRD deben ser aprobados por el comité ético-científico de GPRD: "*Independent Scientific Advisory Comite*". GPRD ha sido utilizada como fuente de datos por un gran número de investigadores independientes que han producido cientos de artículos publicados en revistas científicas.

Derivada de la anterior, y compartiendo sus características y contenido, está la base de datos, **The Health Improvement Network (THIN)**, también en el Reino Unido. Los médicos británicos pueden colaborar aportando los datos de sus pacientes a una o a ambas bases de datos. La recogida prospectiva de datos en la base THIN

comenzó en el año 2002, pero como ya desde 1987 muchos médicos usaban registros electrónicos de la historia clínica, estos datos también fueron incluidos en THIN. Esta base de datos contiene información de más de 6 millones de pacientes que son representativos del total de la población del Reino Unido. En este momento THIN cuenta con la colaboración de más de 1500 médicos generales de 380 consultorios⁸ y dispone de una cohorte de 2,8 millones de pacientes de los que recoge información de forma prospectiva. El resto de los pacientes que incluye la base de datos o han fallecido o cambiaron a un médico que no aportaba datos a THIN. Esta potente base de datos cuenta ahora con 55 millones de personas-año de seguimiento, lo que equivale aproximadamente a 10 años de seguimiento por persona⁹.

A los médicos que colaboran en THIN también se les prepara para introducir adecuadamente los datos del paciente en el sistema informático de registro de las historias clínicas. Al igual que en GPRD, en la base THIN también se registran diagnósticos médicos, datos demográficos, interconsultas, resultados de pruebas de laboratorio, prescripciones, datos sobre estilos de vida, determinaciones de exploraciones realizadas en la consulta y el texto libre que escribe el médico en cada historia clínica. Los diagnósticos clínicos se registran mediante los códigos READ y las prescripciones con los códigos de "UK Prescription Pricing Authority"^{3,10}. La clasificación READ se comenzó a utilizar en el Reino Unido en 1990 como

un sistema de codificación electrónica médica. Los códigos utilizados en esta clasificación incluyen tanto los diagnósticos clínicos, como el resultado de exploraciones, los procedimientos y pruebas realizadas al paciente, los síntomas, los aspectos sociales y las medicaciones. La información que contienen GPRD y THIN puede ser validada y ampliada solicitando a los médicos generales fotocopias de la historia clínica, de los informes de los especialistas y de las altas hospitalarias. La información es siempre confidencial porque estas bases de datos no incluyen datos de identificación personal.

Los estudios realizados con la base GPRD y THIN han demostrado que los diagnósticos establecidos con la información recogida en la historia informatizada son confirmados en un 80-90% de los casos por los propios médicos, utilizando estos no solo su conocimiento personal del paciente sino también cualquier otra información de la que pudieran disponer en su consulta como informes, documentos, pruebas, etc.¹¹ Asimismo, las tasas de incidencia de enfermedades calculadas a partir de los diagnósticos recogidos en las bases de datos de atención primaria del Reino Unido son similares a las tasas obtenidas a partir de la encuesta de salud¹².

2.2.2. Base de datos de España: **BIFAP**

En España disponemos de múltiples fuentes de información sanitarias independientes como el Conjunto Mínimo Básico de Datos al alta hospitalaria (CMBD), los Registros

Poblacionales de Cáncer, la Tarjeta Sanitaria, los Registros de OMI-AP (sistema de información de registro de la historia clínica en Atención Primaria), etc. Sin embargo, integrar la información contenida en estos sistemas para la implementación de estudios epidemiológicos es muy complejo debido a la falta de un identificador único anonimizado de los pacientes, y a las barreras administrativas y de compatibilidad de los diferentes programas informáticos utilizados.

No obstante, desde el año 2000 la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), en colaboración con el Centro Español de Investigación Farmacoepidemiológica (CEIFE), ha trabajado activamente en la generación de una base de datos integrada, y así hoy disponemos de la Base de datos para la Investigación Farmacoepidemiológica en Atención Primaria (BIFAP), que contiene una gran cantidad de información para diseñar estudios epidemiológicos.

De forma global, BIFAP incluye información de más de 3,5 millones de pacientes¹³ con una cobertura poblacional del 6,9%.

A día de hoy, en BIFAP participan de forma voluntaria más de 1000 médicos de familia y pediatras, de 9 comunidades autónomas. La información contenida en BIFAP es totalmente anónima y carece de datos que puedan identificar a los pacientes, al médico o al centro, garantizándose plenamente la confidencialidad. Esto se logra a través de un programa instalado en el equipo informá-

tico del médico colaborador, que transfiere la información al Centro de procesamiento de datos de BIFAP (ubicado en la AEMPS) y que permite la encriptación de las referencias del paciente y del médico mediante una doble disociación y anonimización.

Los datos que se registran en BIFAP incluyen aspectos sociodemográficos, diagnósticos médicos, diagnósticos derivados de consultas y hospitalizaciones, resultados de pruebas complementarias, tratamientos prescritos y recetas emitidas (tabla 1).

Existe una guía de registro para médicos colaboradores usuarios de las aplicaciones informáticas utilizadas en atención primaria (como es el programa OMI-AP), con recomendaciones para mejorar la calidad de la información de la historia del paciente y aumentar así su validez y consistencia.

Debemos señalar que BIFAP también cuenta con la supervisión de un comité científico formado por médicos de familia, pediatras, especialistas en bioética, especialistas en informatización en atención primaria y epidemiólogos, en el que se encuentran representadas las principales sociedades científicas de atención primaria. Su función es fundamental: además de supervisar y asesorar en el desarrollo de la base de datos, vela por el cumplimiento de la legislación vigente incluida la referida a la protección de datos de carácter personal (Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal y sus Reglamentos).

Tabla 1. Información que contiene BIFAP

1. Datos administrativos (fechas de alta/baja) y demográficos (sexo y fecha de nacimiento)
2. Acontecimientos de morbilidad
<ul style="list-style-type: none"> – Enfermedades/síntomas por los que el paciente consulta. – Fecha de comienzo o de primer diagnóstico de enfermedades crónicas y recurrentes. – Resultados significativos de pruebas complementarias. – Indicaciones de los medicamentos prescritos, y motivos de cambios de dosis o suspensión de un medicamento. – Acontecimientos o enfermedades que dan lugar a un ingreso, a una derivación a urgencias, o a una consulta a especialista, y datos esenciales derivados de estos (nuevos diagnósticos, intervenciones, resultados de pruebas especializadas, etc.)
3. Prescripciones y recetas
4. Embarazos y su desenlace
5. Fallecimiento y sus causas
6. Otros datos de interés clínico o epidemiológico (vacunaciones, talla, peso, hábitos tóxicos)

Para BIFAP, hasta la fecha, se han efectuado diversos estudios de validación de la información recogida con resultados satisfactorios. El procedimiento de validación inicial consiste en comparar los diagnósticos registrados en la historia clínica BIFAP con los informes clínicos anonimizados que pueda aportar el médico de primaria. Se considera que la concordancia es adecuada cuando supera el 90%. Otro tipo de validación consiste en extraer muestras de pacientes seleccionados según códigos de enfermedad o de medicación, comprobando la concordancia entre los diagnósticos y los medicamentos evaluados, y los registros sanitarios existentes. Una última forma de validar los diagnósticos obtenidos en BIFAP se realiza mediante la revisión de la historia clínica del paciente, incluyendo el texto libre que añade el médico, y verificando los criterios utilizados para la asignación de un determinado CIAP o diagnóstico.

3. Aspectos éticos de los estudios a partir de registros médicos y bases de datos informatizadas

Para que cualquier estudio o proyecto de investigación realizado en o con seres humanos (se incluyen también los estudios en los que se utilizan datos de carácter personal) sea considerado como éticamente justificable, debe estar bien diseñado y respetar los principios éticos básicos enunciados en el Informe Belmont¹⁴. Estos principios también están implícitos en otros documentos importantes, como en el Convenio del Consejo de Europa, para la protección de los Derechos Humanos y la dignidad del ser humano con respecto a las aplicaciones de la biología y la medicina (Convenio de Oviedo-1997)¹⁵ y otros reconocidos universalmente como la Declaración de Helsinki cuya última revisión (y la única vigente) fue aprobada en la

Asamblea General de la Asociación Médica Mundial, en Seúl en octubre de 2008¹⁶.

La evaluación, tanto metodológica como ética, de todos los proyectos de investigación realizados con bases de datos o registros médicos, aunque se trate de estudios retrospectivos, debe ser realizada por un grupo multidisciplinar de personas que garanticen la corrección metodológica y la bondad ética de los mismos. En nuestro entorno son los Comités de Ética en Investigación Clínica los responsables de esta valoración. El análisis ético incluye la comprobación de que se respetan los principios éticos básicos: principio de autonomía (respeto por las personas), cuya aplicación práctica es la obtención del consentimiento informado y la garantía de confidencialidad de la información a la que se tiene acceso durante la realización del estudio; el principio de beneficencia, cuya aplicación práctica conlleva maximizar los beneficios y minimizar los riesgos para el paciente o participante en el estudio; el principio de no-maleficencia, evitando causar cualquier tipo de daño mental o físico; y el principio de justicia distributiva o equidad en la selección de la muestra, favoreciendo a los más desfavorecidos en caso de no poder ser equitativos.

En los estudios observacionales realizados con los registros médicos el principio que adquiere mayor relevancia es el de respeto por las personas, y en el caso de los estudios retrospectivos, lo referido a la confidencialidad de la información que

se revisa: cuánta información, quién accede a ella, de qué forma (¿la información está: identificable, codificada, disociada o anonimizada?) Los Comités de Ética de la Investigación, deben comprobar que el estudio es acorde con las citadas recomendaciones internacionalmente aceptadas, y que se han tomado las medidas necesarias para que si, por ejemplo, se rompiera la confidencialidad, los responsables mantendrían el debido “secreto profesional”.

Además, teniendo en cuenta las recomendaciones (directrices) del Ministerio de Sanidad y Política Social (Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre¹⁷, y valorando que el contenido de los registros médicos y de las bases de datos sanitarias son datos de salud, de especial protección en la legislación vigente, los Comités de Ética de la Investigación deben evaluar si el procedimiento de disociación /anonimización de la información es el adecuado, si no disminuye o reduce la validez de las conclusiones, y si se han tomado las medidas necesarias para proteger a los sujetos en caso de que se pueda conocer algún tipo de información sensible.

4. Bibliografía

1. Gordis L. Assuring the quality of questionnaire data in epidemiologic research. *Am J Epidemiol.* 1979; 109:21-4.
2. West S, Savitz D, Koch G, Strom B, Guess H, Hartzema A. Recall accuracy for prescription medications: Self-report compared with da-

- tabase information. *Am J Epidemiol.* 1995; 142: 1103-12.
3. Garcia Rodriguez LA, Perez Gutthann S. Use of the UK General Practice Research Database for pharmacoepidemiology. *Br J Clin Pharmacol.* 1998 May; 45:419-25.
 4. Hansell A, Hollowell J, Nichols T, McNiece R, Strachan D. Use of the General Practice Research Database (GPRD) for respiratory epidemiology: a comparison with the 4th Morbidity Survey in General Practice (MSGP4). *Thorax.* 1999; 54: 413-9.
 5. Jick H, Garcia Rodriguez LA, Perez-Gutthann S. Principles of epidemiological research on adverse and beneficial drug effects. *Lancet.* 1998; 352: 1767-70.
 6. Lis Y, Mann RD. The VAMP Research multi-purpose database in the U.K. *J Clin Epidemiol.* 1995; 48: 431-43.
 7. Jick SS, Kaye JA, Vasilakis-Scaramozza C, Garcia Rodriguez LA, Ruigomez A, Meier CR, et al. Validity of the general practice research database. *Pharmacotherapy.* 2003; 23: 686-9.
 8. Lewis JD, Schinnar R, Bilker WB, Wang X, Strom BL. Validation studies of the health improvement network (THIN) database for pharmacoepidemiology research. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2007; 16: 393-401.
 9. Lo Re V, 3rd, Haynes K, Forde KA, Localio AR, Schinnar R, Lewis JD. Validity of The Health Improvement Network (THIN) for epidemiologic studies of hepatitis C virus infection. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2009; 18: 807-14.
 10. Chisholm J. The Read clinical classification. *BMJ.* 1990; 300: 1092.
 11. Garcia Rodriguez LA, Ruigomez A. Gastric acid, acid-suppressing drugs, and bacterial gastroenteritis: how much of a risk? *Epidemiology.* 1997: 571-4.
 12. Canani RB, Cirillo P, Roggero P, Romano C, Malamisura B, Terrin G, et al. Therapy with gastric acidity inhibitors increases the risk of acute gastroenteritis and community-acquired pneumonia in children. *Pediatrics.* 2006; 117: e817-20.
 13. Salvador Rosa A, Moreno Perez JC, Sonego D, Garcia Rodríguez LA, de Abajo Iglesias FJ. [The BIFAP project: database for pharmaco-epidemiological research in primary care]. *Aten Primaria.* 2002; 30: 655-61.
 14. National Commission For The Protection Of Human Subjects Of Biomedical And Behavioral Research, The Belmont Report: Ethical Principles and Recommendations, Washington, DC, US Government Printing Office, 1979.
 15. Consejo de Europa. Convenio para la protección de los Derechos Humanos y la dignidad del ser humano con respecto a las aplicaciones de la biología y la medicina. Convenio relativo a los Derechos Humanos y la Biomedicina. Oviedo, 1997.
 16. Declaración de Helsinki-Seúl 2008. Disponible en: <http://www.wma.net/>.
 17. Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre, por la que se establecen las directrices que deberán ser aplicadas a todos los estudios posautorización de tipo observacional que se realicen con medicamentos de uso humano. BOE Nº 310. 25 de diciembre de 2009.

Anexo

Lista guía para la evaluación de estudios a partir de registros médicos y bases de datos informatizadas

1.- Datos administrativos del estudio (común a otros estudios*)

2.- Aspectos metodológicos

Tipo de estudio				
<input type="checkbox"/> Cohorte prospectivo	<input type="checkbox"/> Cohorte retrospectivo	<input type="checkbox"/> Casos y controles	<input type="checkbox"/> Transversal	<input type="checkbox"/> Otros
Número de centros implicados				
<input type="checkbox"/> < 10	<input type="checkbox"/> 11-20	<input type="checkbox"/> 21-40	<input type="checkbox"/> >41	
Objetivo del estudio				
<input type="checkbox"/> Seguridad	<input type="checkbox"/> Farmacoeconomía	<input type="checkbox"/> Prevención 1aria/2aria	<input type="checkbox"/> Invest. de resultados en salud	
<input type="checkbox"/> Calidad de vida	<input type="checkbox"/> Efectividad	<input type="checkbox"/> Estudios de utilización de medicamentos		
<input type="checkbox"/> Epidemiología de la enfermedad	<input type="checkbox"/> Otros.....			

Justificación y Diseño	Se describe o explicita			Valoración	
	Si	No	No procede	Adecuado	No adecuado
¿Existe una justificación suficiente para realizar el estudio?	<input type="checkbox"/>				
¿Se explica el objetivo del estudio?	<input type="checkbox"/>				
¿El estudio tiene carácter promocional?	<input type="checkbox"/>				
¿Existe riesgo a la inducción y/o dispensación de fármacos?	<input type="checkbox"/>				
¿Existe riesgo a la inducción y/o realización de intervenciones diagnósticas o terapéuticas?	<input type="checkbox"/>				
¿Se describen los criterios de selección de los pacientes?	<input type="checkbox"/>				
¿Está bien definida la patología o el colectivo de estudio?	<input type="checkbox"/>				
¿Se especifica el procedimiento de elegibilidad de los participantes del estudio, lugares y marco de realización?	<input type="checkbox"/>				
¿Son adecuados los criterios de inclusión/exclusión?	<input type="checkbox"/>				
¿Se describen medidas para homogeneizar la cohorte y evitar sesgos de selección (comorbilidades, factores de riesgo, factores pronósticos)?	<input type="checkbox"/>				
¿Se tienen en cuenta los diferentes factores de confusión y modificadores de efecto?	<input type="checkbox"/>				
¿Se especifican y son adecuados los criterios de retirada?	<input type="checkbox"/>				
¿Está disociada la prescripción del fármaco y la entrada en el estudio)?	<input type="checkbox"/>				
Si se evalúan tratamientos ¿Se especifica este en todos los pacientes : dosis, pauta, vía de administración?	<input type="checkbox"/>				
¿Se describen periodos de estabilización y /o preinclusión?	<input type="checkbox"/>				
¿Se explica y justifica el diseño del estudio?	<input type="checkbox"/>				

*Ver listas guía en: Sección IV. Guías operativas para CEI-II. Evaluación de protocolos de investigación biomédica. Inés Galende Domínguez. Coordinadora. Fundación AstraZeneca. Madrid 2007.

Evaluación de la respuesta	Se describe o explícita			Valoración	
	Si	No	No procede	Adecuado	No adecuado
¿Se describe la variable principal de valoración?	<input type="checkbox"/>				
¿Es objetiva?	<input type="checkbox"/>				
¿Tiene relevancia clínica suficiente?	<input type="checkbox"/>				
¿Es una variable combinada o subrogada?	<input type="checkbox"/>				
¿Se describen otros parámetros de valoración secundarios?	<input type="checkbox"/>				
¿Son objetivos?	<input type="checkbox"/>				
¿Tienen relevancia clínica?	<input type="checkbox"/>				
¿Se identifica alguna intervención no habitual en la práctica clínica?	<input type="checkbox"/>				
¿Interfieren con la práctica asistencial?	<input type="checkbox"/>				
¿Se emplean procedimientos diagnósticos no habituales?	<input type="checkbox"/>				
¿Se programan más visitas, exploraciones, analíticas?	<input type="checkbox"/>				
Diseño estadístico (común a otros estudios)	Se describe o explícita			Valoración	
	Si	No	No procede	Adecuado	No adecuado
¿Las medidas de cuantificación son adecuadas?	<input type="checkbox"/>				
¿Se establecen medidas para asegurar la validez interna? Control de factores confusores y modificadores de efecto?	<input type="checkbox"/>				
¿Se especifica la precisión del estudio?	<input type="checkbox"/>				
¿Se especifica cómo se ha calculado el tamaño muestral?	<input type="checkbox"/>				
Reacciones Adversas	Se describe o explícita			Valoración	
	Si	No	No procede	Adecuado	No adecuado
¿Se describe el procedimiento de notificación de reacciones adversas?	<input type="checkbox"/>				
¿Se especifica el algoritmo a seguir para establecer la relación de causalidad?	<input type="checkbox"/>				
¿Se especifican las RR.AA que hay que notificar, a quién y cómo?	<input type="checkbox"/>				
¿Se especifican los plazos de notificación en función de la gravedad y otros criterios?	<input type="checkbox"/>				

3.- Aspectos legales

Normativa aplicable	Se describe o explícita			Valoración	
	Si	No	No procede	Adecuado	No adecuado
¿Se hace referencia a la legislación aplicable?	<input type="checkbox"/>				
Ley orgánica 15/1999 de protección de datos.	<input type="checkbox"/>				
Ley 41/2002 de autonomía del paciente.	<input type="checkbox"/>				
Ley 29/2006 de garantías y uso racional de medicamentos y PS	<input type="checkbox"/>				
¿El protocolo se acompaña de los documentos legalmente establecidos?	<input type="checkbox"/>				
Compromiso firmado del investigador principal y colaboradores	<input type="checkbox"/>				
Memoria económica detallada	<input type="checkbox"/>				
Acuerdo entre el promotor y CRO si procede	<input type="checkbox"/>				

Memoria económica (común a otros estudios)	Se describe o explicita			Valoración	
	Si	No	No procede	Adecuado	No adecuado
¿Se adjunta memoria económica?	<input type="checkbox"/>				
Seguimiento del estudio	Se describe o explicita			Valoración	
	Si	No	No procede	Adecuado	No adecuado
¿Se especifica el seguimiento del estudio?	<input type="checkbox"/>				
No hay seguimiento: Estudio transversal o estudio retrospectivo	<input type="checkbox"/>				
Definido el calendario de visitas del paciente en el protocolo	<input type="checkbox"/>				
Indicados los responsables del seguimiento del protocolo	<input type="checkbox"/>				
Especificado periodicidad de las visitas	<input type="checkbox"/>				
¿Se prevé algún contacto con los pacientes del estudio para minimizar las pérdidas y/o abandonos?	<input type="checkbox"/>				

4.- Aspectos éticos

Análisis por Principios o Normas Éticas:	Adecuado	No adecuado	No procede
Autonomía	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Protección de la confidencialidad	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anonimización de datos personales	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Procedimiento de disociación seguro	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Los procedimientos de disociación y anonimización pueden reducir la validez de las conclusiones del estudio	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Obtención del Consentimiento informado	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Consentimiento informado cuando el procedimiento de disociación no es seguro	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
¿La obtención del CI supone la inviabilidad del estudio?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
¿Estudio de indudable interés para la Salud Pública?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
¿Riesgo para el sujeto (incluido el riesgo de vulneración de confidencialidad)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Beneficencia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Se prevé un beneficio directo por la participación en el estudio	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Se maximiza el bienestar del paciente	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
No maleficencia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
El riesgo para el paciente es mínimo o similar al habitual	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Si el riesgo es mayor que el mínimo ¿el beneficio esperado es proporcional al riesgo potencial?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Competencia del Equipo Investigador	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Justicia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Selección equitativa de los pacientes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Utilidad social	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Protección por grupos vulnerables	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Compensación por daños	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
En el caso de estudios de seguimiento prospectivo:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1. La decisión de prescribir un medicamento determinado está claramente disociada de la decisión de incluir al paciente en el estudio.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Especificados de forma adecuada los procedimientos y protocolos para garantizar que no se van a modificar los hábitos de prescripción o dispensación de los profesionales involucrados.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Evaluación beneficio riesgo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Análisis de las consecuencias	Adecuado	No adecuado	No procede
Para los sujetos del estudio	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Para la sociedad	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Estudios sobre seguridad de los pacientes 5

M^a Paz Rodríguez Pérez

*Doctora en Medicina. Médico especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública.
Jefa de Servicio*.*

Ana Belén Jiménez Muñoz

Médico especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública. Médico adjunto.*

**Servicio de Medicina Preventiva y Gestión de Calidad
del Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.*

1. Introducción:
 - 1.1. Concepto de calidad
 - 1.2. Dimensiones y atributos de la calidad asistencial: Seguridad como dimensión de la calidad
 2. Conceptos claves en materia de seguridad
 3. Aproximación histórica sobre los estudios de seguridad y Gestión de Riesgos
 4. Enfoque sistémico de la seguridad de pacientes
 5. Tipos de estudios sobre seguridad de pacientes
 - 5.1. Estudios de frecuencia de incidentes y EA
 - 5.2. Estudios de intervención-tratamiento del riesgo
 6. Bibliografía
- Anexo. Cuadro resumen de los estudios sobre seguridad de los pacientes

1. Introducción

1.1. Concepto de calidad

La Real Academia de la Lengua Española define el término calidad como la «propiedad o conjunto de propiedades inheren-

tes a una cosa que permiten apreciarla como igual, mejor o peor, que las restantes de su misma especie». Entendida así, **calidad de la atención sanitaria** es aquella propiedad o conjunto de propiedades, inherentes a un servicio sanitario que van a permitir apreciarlo como igual, mejor o peor que los restantes servicios de su

misma especie. De esta definición se deriva por un lado la necesidad de entender el concepto de calidad como un término relativo, como una característica en relación con alguno de los múltiples componentes o determinantes de la asistencia sanitaria y, por otro lado, la necesidad de ligar calidad a evaluación.

Otras definiciones, como la de Brook y Lhor¹, a mediados de la década de los 80 se centraban básicamente en los aspectos científicos-técnicos de la asistencia, y definían **calidad asistencial** como “la diferencia que existe entre la eficacia y la efectividad de la práctica clínica”. Este concepto de calidad de la atención abordaría sólo algunos de los componentes de la calidad de la asistencia, particularmente el componente científico-técnico de la atención, dejando fuera la disponibilidad de recursos para conseguirlo y la presencia de los valores y preferencias de los pacientes.

El Instituto de Medicina Americano en 1990² definía calidad de la atención sanitaria como el «grado en el cual los servicios de salud, para un individuo o una población, son capaces de incrementar u obtener los resultados deseados, y estos son consistentes con los conocimientos actuales de la ciencia». En esta definición queda explícita la necesidad de buscar el acuerdo entre nuestras actuaciones y los conocimientos de la ciencia al respecto, y la importancia de que los deseos y valores del paciente estén siempre presentes.

La definición más aceptada hoy para calidad de la atención sanitaria, especialmente del sector público, que tiene asignada una población determinada y unos recursos determinados, sería aquel que entiende el concepto de calidad como el “grado en el cual los servicios de salud para un individuo o una población son capaces de incrementar u obtener los resultados deseados, y estos son consistentes con los conocimientos actuales de la ciencia y los recursos que la sociedad ha decidido destinar para ello”.

En cualquier caso ninguna definición, por si sola, podría dar respuesta a todas las cuestiones que en este tema nos planteamos. Sólo un análisis detenido de los componentes de la atención sanitaria, así como de los atributos que cada uno de ellos debe contener nos ayudarán a alcanzar una visión esclarecedora del concepto de calidad de la atención sanitaria.

1.2. Dimensiones y atributos de la calidad asistencial: Seguridad como dimensión de la calidad

Tradicionalmente se han diferenciado dos componentes o dimensiones de la calidad de la atención sanitaria: un componente técnico y un componente de interacción o “relacional”

El componente técnico incluiría tanto los aspectos clásicamente considerados científico-técnicos como los aspectos de organización y distribución de recursos. Requiere de profesionales sanitarios capacitados, con interés

y motivación para llevar a la práctica su saber hacer y medios para ello.

La calidad de relación entre los servicios y los profesionales sanitarios, con los pacientes depende también de varios elementos: la calidad de comunicación (de los profesionales y de la organización); la capacidad de ganar su confianza; y la habilidad para tratar al paciente con empatía, honestidad, tacto y sensibilidad, atendiendo las preferencias y valores de cada uno de ellos. En esta línea debe ser interpretada la definición del Instituto de Medicina Americano¹ que mencionábamos mas arriba.

Tabla 1. Atributos de la calidad de la atención sanitaria. Modificada del *Institute of Medicine* (IOM 2002)

Seguridad	Evitar todo tipo de daño al paciente
Efectividad	Asistencia acorde con las evidencias científicas
Orientada al paciente	Respeto a valores y creencias
En el momento adecuado	Evitando retrasos y listas de espera
Eficiencia	Al menor coste
Equidad	Evitando distinciones atribuibles a raza, sexo, nivel socioeconómico, etc..

En la tabla 1, se exponen, los componentes que determinan la calidad de la atención sanitaria de acuerdo con el IOM³

Aunque ninguno de estos determinantes por sí mismo, aseguraría la calidad de la aten-

ción sanitaria, el primero de ellos es la *seguridad del paciente*, lo que deja claro que la seguridad es imprescindible para prestar una atención de calidad. Se trata del principio hipocrático "*primum non nocere*". La seguridad, como los otros 5 atributos, no es más que un determinante de la calidad, condición necesaria aunque no suficiente para una asistencia de calidad. Hablar de seguridad es tratar de evitar cualquier daño voluntario o involuntario a los pacientes.

2. Conceptos claves en materia de seguridad

Como hemos dicho, el daño involuntario a pacientes que son sometidos a tratamientos no es un fenómeno nuevo. Así, encontramos que el registro más antiguo data del siglo XVII a. C. Es decir, desde el comienzo de la Medicina ha habido una preocupación por la seguridad de los pacientes, como así se refleja en el principio hipocrático mencionado "*primum non nocere*". Actualmente consideramos la seguridad del paciente como una dimensión crítica de la calidad asistencial, y desde la publicación del ya mítico informe "*To Err is Human: Building a Safer Health System*"⁴ del Instituto de Medicina de EE. UU. se ha producido una verdadera revolución, concretándose en un incremento de la investigación en el área de seguridad, y poniendo en las agendas de todas las instituciones sanitarias, la seguridad del paciente y la gestión de riesgos. Sin embargo, antes de describir los principales tipos de estudios realizados y para un mejor

entendimiento del tema, es necesario explicar algunos términos específicos de la seguridad del paciente:

2.1. Efecto o evento adverso (EA)

Se define como toda lesión no deliberada, causada por las actuaciones que se realizan en el sistema sanitario. Sería, por tanto, el daño ocasionado al paciente, no relacionado con la evolución natural de la enfermedad o con la respuesta esperada del tratamiento. Pueden clasificarse en evitables (aquellos que son consecuencia de un error) e inevitables.

2.2. Error

Es el acto de equivocación u omisión en la práctica de los profesionales sanitarios, que puede contribuir a que ocurra un suceso adverso.

2.3. Incidente

Es la acción u omisión que podría haber dañado al paciente, pero no lo dañó como consecuencia del azar, la prevención o la mitigación de la misma. Se podría decir que un incidente es igual que un efecto adverso, en todo menos en el resultado.

2.4. Suceso centinela

Evento inesperado que produce, o podría producir, muerte o lesión grave física o psíquica. Ejemplos son: la muerte inesperada;

la pérdida de función permanente, no relacionada con la evolución de la enfermedad; el suicidio; la cirugía de un paciente en lugar erróneo; la reacción hemolítica transfusional; la realización de una radiografía a una embarazada; o la muerte o complicación grave en el parto. Serían, por tanto, los efectos adversos más graves.

2.5. Errores de medicación

Es el acontecimiento causado por una utilización inadecuada de un medicamento y que puede producir una lesión a un paciente, cuando la medicación está bajo control del personal sanitario o del paciente.

2.6. Negligencia

Es un error difícilmente justificable, ocasionado por desidia, abandono, apatía, estudio insuficiente, falta de diligencia, omisión de precauciones debidas o falta de cuidado, en la aplicación del conocimiento que debería tener y utilizar un profesional cualificado.

2.7. Mala praxis

Es una deficiente práctica clínica que ha ocasionado un daño al paciente. Se entiende como tal, cuando los resultados son claramente peores a los que, previsiblemente, hubieran obtenido profesionales distintos y de cualificación similar, en idénticas circunstancias.

2.8. Gestión de riesgos

Es el conjunto de actividades destinadas a identificar, evaluar y tratar, el riesgo de que se produzca un efecto adverso durante la asistencia, con el objetivo de evitar -o al menos minimizar- sus consecuencias negativas, tanto para el paciente, como para los profesionales y la propia institución sanitaria. La Gestión de Riesgos se realiza en tres fases:

- 1º Identificación del riesgo. Son las actuaciones destinadas a identificar todas las fuentes generadoras de riesgo en los centros sanitarios.
- 2º Evaluación del riesgo estudiando. Comprende todas las actuaciones para valorar la frecuencia, el coste y la gravedad del riesgo.
- 3º Tratamiento del riesgo. Se trata de actuaciones para prevenir el riesgo mediante su eliminación, si no es posible reducirlo y en último caso asegurarlo.

Se está utilizando también el término de seguridad clínica o seguridad del paciente para referirse al conjunto de actividades desarrolladas para conocer y evitar los efectos adversos de la asistencia sanitaria. En este sentido, su concepto incluye al de Gestión de Riesgos, siendo este último una forma sistematizada de conseguir aumentar la *seguridad del paciente*.

2.9. Registro de incidentes

Se trata de una estrategia que permite la recolección de datos sobre incidentes y

efectos adversos, producidos en el ámbito sanitario, a partir de los cuales se puede mejorar la seguridad de los pacientes. Son fundamentales para la vigilancia de los riesgos sanitarios.

3. Aproximación histórica sobre los estudios de seguridad y Gestión de Riesgos

La preocupación por atender a los pacientes, tratando de evitar que aparezcan efectos adversos, es tan antigua y consustancial como el inicio de la práctica clínica. Ninguna profesión se ha visto tan rodeada e inmersa en normas como la ha sido la sanitaria. Remontándonos en el lejano pasado, podemos citar códigos y normas que trataban de asegurar la calidad de la asistencia como el código de Hammurabi que en el año 2000 a. C. se promulgaba en Babilonia, para regular -en parte- la atención médica. En él se incluían algunas normas y las multas que debían de pagar los profesionales por los malos resultados de sus cuidados.

Más cercanos a nosotros, hace aproximadamente 4 siglos, se sitúan los primeros trabajos sistemáticos sobre seguridad y evaluación de la atención sanitaria. Entre ellos cabe mencionar el tratado sobre «Política Aritmética» que en el Siglo XVII escribía Sir W. Petty⁵, uno de los padres de la epidemiología moderna. En éste, se comparan los hospitales de Londres con los de París, y se llega a recoger afirmaciones como: «*los hospitales de Londres son... mejores que los de París, pues en*

los mejores hospitales de París fallecen 2 de cada 15 pacientes, mientras que en los peores hospitales de Londres fallecen 2 de cada 16...". No podemos olvidar aquí los trabajos de Sir. W. Farr y F. Nightingale⁶, a finales del siglo pasado, sobre la mortalidad hospitalaria. Esta última fue una enfermera inglesa que -en 1855- analizando la mortalidad de los soldados procedentes de la Guerra de Crimea, y que fallecían tras amputársele una pierna, observó que "los soldados que habían sido intervenidos en los grandes hospitales tenían mayor probabilidad de morir que los que habían sido operados en los hospitales pequeños" a causa de la infección intrahospitalaria, más frecuente en los grandes centros. Son, posiblemente estos, algunos de los primeros ejemplos que inician la época de la gestión de riesgos y de la mejora continua de la calidad, de la búsqueda de factores u oportunidades de mejora.

Centrándonos en el último siglo hay que destacar el importante papel que han jugado los profesionales sanitarios, especialmente epidemiólogos y cirujanos, así como las Sociedades Científicas, además de los Gobiernos y las Organizaciones Internacionales, y especialmente la Organización Mundial de la Salud, potenciando las actividades dirigidas a mejorar la seguridad de la atención sanitaria.

Desde las iniciativas personales como la de E. Codman (cirujano del *Massachusetts General Hospital*), que en 1912, inició la estandarización de la asistencia con el cumpli-

miento de una serie de criterios mínimos en su servicio. Aunque su iniciativa individual no prosperó, sí que lo hizo cuando ésta fue retomada por la recién surgida asociación de cirujanos americana (*American College of Surgeons, ACS*) que, en 1951, formó una plataforma organizativa junto con el *American College of Physicians*, la *American Hospital Association*, la *American Medical Association* y la *Canadá Medical Association*, constituyendo la conocida, y cada vez más activa, *Joint Commission on Accreditation of Hospital (JCAH)*.

Es a partir de los años 70 cuando la *seguridad del paciente* se inicia en EE.UU. con fuerza. Por un lado, los litigios por "mala praxis" y por otro, la repercusión mediática de los mismos, dieron lugar al "*Risk Management*"⁷ o estrategias para la disminución del riesgo, o "*Gestión de Riesgos*", como se le llamó en España. Los seguros de responsabilidad civil de los servicios sanitarios, imponían primas a todas aquellas organizaciones que no tenían una política implantada para prevenir los riesgos que podrían dar lugar a indemnizaciones. Posteriormente, a principio de los años 90 se empezó a disponerse de evidencias científicas sobre la magnitud del problema, con publicaciones como el conocido estudio *Harvard Medical Practice Study* en 1991⁸. Investigaciones posteriores en Australia, Estados Unidos, Gran Bretaña e Irlanda del Norte, en particular la publicación en 1999 de "*To err is human: building a safer health system*"⁴ realizado por el Instituto de Medicina de los Estados Unidos, apor-

taron valiosos datos y consiguieron incorporar este tema en las agendas políticas.

En la publicación del Instituto de Medicina Norteamericano⁴, se estimó que los errores médicos causan entre 44.000 y 98.000 defunciones cada año en los hospitales de Estados Unidos; más que los accidentes de automóvil, el cáncer de mama o el SIDA. El estudio de Harvard⁸ concluyó que un 4% de los pacientes sufre algún tipo de daño en el hospital, que el 70% de esos eventos adversos provocan una incapacidad temporal, pero que el 14 % de dichos incidentes son mortales.

El impacto de este informe fue de tal magnitud, que los problemas de seguridad de los pacientes se convierten en un problema de salud pública, para el que se establecen programas nacionales, priorizándolo sobre cualquier otro tema relacionado con la calidad de la asistencia sanitaria.

En el Reino Unido, el *National Health Service (NHS)*, en su informe del año 2000, "*An organization with a memory*"⁹, estimó que se producen un 10% de eventos adversos durante los ingresos de pacientes, o sea alrededor de 850.000 eventos al año en el NHS.

La Organización Mundial de la Salud, (OMS), tomó las riendas del problema que supone la *seguridad del paciente*, en el año 2001 y, en la Resolución de Naciones Unidas 55.18, se conmina a que la OMS

lidere las estrategias mundiales en este tema. Surge así la *WHO World Alliance for Patient Safety* de 2004, la Alianza Mundial para la Seguridad del Paciente¹⁰ (<http://www.who.int/patientsafety>).

4. Enfoque sistémico de la seguridad de pacientes

Todo acto sanitario busca beneficiar al paciente. Sin embargo, producto de la interacción de procesos complejos, interacciones humanas, equipos cada vez más numerosos, gran tecnificación y de la propia vulnerabilidad del paciente, los eventos adversos (EA) se pueden llegar a producir.

Clásicamente, los EA se han considerado una consecuencia de errores individuales y de la incapacidad de las personas. Esta forma de aproximarnos a los EA, sólo conlleva la ocultación de los problemas y, por lo tanto, no es posible solucionarlos. Sin embargo, desde que se comenzó a hablar de la "Gestión de Riesgos" y de la "Seguridad del Paciente" como la dimensión más importante de la calidad, los EA se abordan desde una perspectiva diferente. Fue Reason¹¹ quien señaló las dos formas posibles de analizar el error: bien centrándose en las **personas**, como la causa de los EA derivados de los errores, o bien en las **condiciones de los sistemas**.

Si nos centramos en las **personas** como la causa principal de los fallos, asumimos que los individuos se equivocan porque

son despistados, indolentes, malos profesionales o poco inteligentes, y que los errores que cometen son la causa principal de la aparición de los sucesos adversos. En tal caso, la estrategia a seguir sería identificar a los culpables, adiestrarlos o emprender acciones disciplinarias y, si es posible, eliminarlos.

Por el contrario, la perspectiva centrada en el **sistema**, considera que las personas cometen errores, ya que equivocarse es algo inherente a la condición humana. Esos errores son previsibles y consecuencia de condiciones o fallos latentes, existentes en el entorno asistencial, es decir, en la organización del trabajo. Asumiendo este enfoque, la estrategia de prevención se centraría en analizar los errores y aprender sobre los mismos, identificándolos, buscando las causas en el sistema y rediseñándolos, en función de los resultados de dicho análisis. La experiencia indica que es un proceso más complejo, pero más positivo.

Si hacemos esta distinción entre persona y sistema, podemos diferenciar dos categorías de errores:

4.1. Error activo

Errores cometidos por los profesionales en relación directa con los pacientes. Estos son, generalmente, fáciles de identificar (pulsar un botón incorrecto, inyectar el producto equivocado,..) y casi siempre implican a alguien situado en la primera

línea asistencial. Entran dentro de esta categoría: despistes, distracciones, lapsus, errores de valoración, e incumplimiento de normas establecidas.

4.2. Errores latentes o fallos del sistema:

referidas a circunstancias y fallos menos claros presentes en la organización y en el diseño de dispositivos, actividades, etc. que originan o al menos facilitan la aparición de los errores activos.

El modelo de Reason sobre el error humano, se complementa con dos conceptos relevantes:

4.3. La cadena de fallos, y

4.4. El modelo del queso suizo

El sistema pone barreras y mecanismos de protección y seguridad, con la finalidad de que no ocurran daños para los pacientes. Dichas barreras están representadas por filetes de queso; pero en ocasiones, estas barreras presentan fallos, representados por los agujeros del queso. La casualidad o el alineamiento de varios "agujeros de seguridad" puede dar lugar a la aparición de una cadena de fallos que, aisladamente pudieran no haber tenido relevancia, pero que en conjunto han formado una cadena que ha causado un resultado desastroso (ver figura 1).

Desde este enfoque, nos acercamos a los EA con una actitud positiva y proactiva en la que no se buscan culpables: ya que el ser

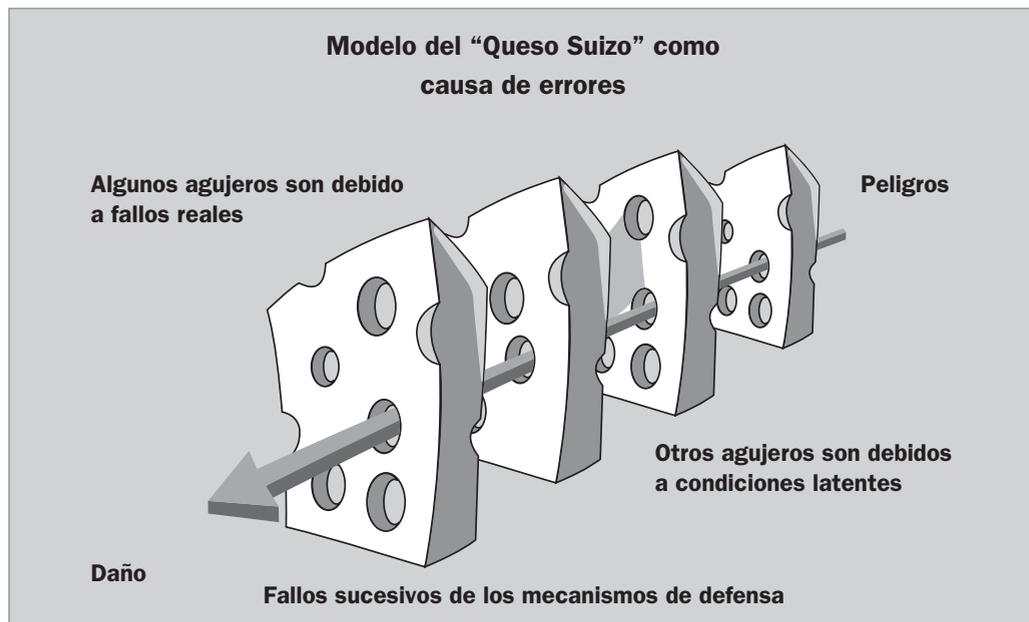


Figura 1.- Modelo de Reason. Causas en los errores

humano siempre va a cometer errores, lo que es necesario es diseñar –organizar- el trabajo de tal forma que sea a prueba de estos errores. Es decir, buscamos fallos del sistema, de la forma de organizar el trabajo, y lo hacemos antes de que se produzcan los EA, para prevenirlos. Sin olvidarnos de que cuando se produzcan, también es necesario analizarlos, para evitar que vuelvan a repetirse o al menos limitar sus consecuencias.

5. Tipos de estudios sobre seguridad de pacientes

Los estudios en relación a la seguridad de pacientes podemos definirlos en dos grandes tipos: los que pretenden caracterizar los riesgos, incidentes y EA que se producen; y

los estudios de intervención cuyo objetivo es disminuir un determinado tipo de incidente o EA o al menos limitar sus consecuencias

5.1. Estudios de observación de la frecuencia de incidentes y EA

Se trata del primer escalón dentro de los diferentes estudios epidemiológicos que podemos realizar en materia de seguridad de pacientes. Son estudios observacionales que caracterizan la frecuencia y distribución de los riesgos, EA e incidentes que se producen.

Clásicamente se definen 3 **diseños** para el estudio de estos fenómenos, teniendo en cuenta la secuencia temporal y el momento del estudio:

5.1.1. Transversal

En los que se analizan la presencia de incidente o EA y sus factores de riesgo, al mismo tiempo.

5.1.2. Estudio de cohortes

En los que, tras un período de seguimiento a unos individuos expuestos y otros no expuestos a un determinado riesgo-, se determina la aparición del incidente, EA o ambos, según los objetivos del estudio.

5.1.3. Estudios de casos y controles

En los cuales se investiga la exposición al riesgo en unos individuos que han sufrido el incidente o EA y otros que no lo han sufrido.

De entre los anteriores, y dado que sólo 2 métodos nos permiten calcular medidas de frecuencia, para la cuantificación de los EA e Incidentes, se aconseja realizar o bien los estudios trasversales, estableciendo una foto estática del fenómeno observado y calculando, por tanto, tasas de prevalencia; o los estudios de cohortes retrospectivos y estudios de cohortes prospectivos. En ambos casos se pueden calcular tasas de incidencia. En principio y a pesar del sesgo de observación- los estudios prospectivos son más exactos que los retrospectivos.

Las **fuentes de datos** utilizadas para la realización de estudios de frecuencia de EA e incidentes son muy variadas, y han

ido evolucionando. Al principio se trataba de simples sesiones anatomo-clínicas, en las que se analizaban un tipo específico de EA, (los errores diagnósticos), pero se han ido imponiendo otras fuentes. Repasamos a continuación las principales:

- a. Análisis de reclamaciones: Proporcionan sobre todo información desde la perspectiva del paciente, sin embargo, presentan un elevado número de casos considerados como falsos positivos.
- b. Bases de datos administrativa: Siendo el mejor ejemplo el uso del CMBD (Conjunto Mínimo Básico de Datos). En general, pueden servir para detectar áreas críticas, y para estimar tasas de prevalencia de EA, como por ejemplo de *Mipses* (Mortalidad Innecesariamente Prematura y Sanitariamente Evitable), o infecciones relacionadas con la atención sanitaria, aunque dichas tasas pueden estar infraestimadas por una deficiente codificación de diagnósticos clínicos.
- c. Revisión sistemática de la documentación clínica: Se trata de la fuente de datos más utilizada, el análisis de las historias clínicas. Se utilizan para determinar tasas de prevalencia de EA e incidentes, y para el análisis de causas.
- d. Monitorización de indicadores diseñados "ad hoc": El diseño de un cuadro de indicadores específicos sobre seguridad del paciente incluye incidentes y EA. En este sentido se están realizando estudios internacionales,

como el *Health Care Quality Indicators Project*¹², incluido dentro del Proyecto OCDE, en el que participa el Ministerio de Sanidad y Política Social español, cuyo objetivo es crear un grupo de indicadores sobre seguridad del paciente, que permita valorar la comparabilidad entre países. Este grupo está también promoviendo estudios de validez de indicadores en cada país participante.

- e. Observación directa de la atención: Estos estudios tienen el inconveniente de ser un método muy caro y estar afectados por el *efecto Hawthorne*.
- f. Registros específicos: Mención especial requieren estos registros. Se trata de sistemas creados “*ad hoc*” que sirven para la comunicación por parte de los profesionales sanitarios de los incidentes y EA, de los cuales sean testigos en su práctica habitual. Su objetivo es analizarlos e implantar medidas para evitarlos o minimizar sus consecuencias, (por lo que también podríamos clasificarlos como estudios de intervención). Sin embargo estos registros sólo consiguen identificar, según algunas fuentes, un 1,5% de todos los EA generales y un 6% de los relacionados con medicamentos.

5.2. Estudios de intervención

El otro gran grupo de estudios que se vienen realizando en seguridad de pacientes, son los estudios de intervención, cuyo objetivo es disminuir la aparición de los EA o incidentes seleccionados.

Típicamente se trata de estudios cuasi-experimentales antes-después, en los que se realiza una medición basal, para determinar las tasas de prevalencia o incidencia de un determinado EA o incidentes. Posteriormente, se realiza alguna intervención que pudiera consistir en: formación, rediseño de procesos, implementación de protocolos, informatización de algún aspecto de la asistencia, introducción de nuevas herramientas de trabajo etc., y, con el objetivo de medir la efectividad de dicha reintervención, se realizaría una nueva medición de las tasas calculadas en idénticas condiciones.

En otras ocasiones se decide implantar la intervención sin realizar la medición basal, por lo que no se puede conocer la efectividad de la misma.

6. Bibliografía

1. Brook RH; Lhor N: Efficacy, Effectiveness, Variations, and Quality: Boundary-crossing Research. *Medical Care* May 1985 ; 23: 710-722.
2. Institute of Medicine. Medicare: A Strategy for Quality. Vol 1. Washington DC: National Academy Press, 1990.
3. Institute of Medicine IOM. Crossing the Quality Chasm A New Health System for the 21st Century. Washington DC: National Academy Press, 2001.
4. Doing what counts Institute of Medicine: To err is human: building a safer health

- system. Washington DC: National Academy Press; 1999
5. Petty W: Political Arithmetick. London. Ed: Robert Clavel 1691.
 6. Response to letter by William Farr. Medical Times and Gazette. 13 February 1864:187-8.
 7. Dickson G: Principles of Risk Management. Quality in Health Care 1995; 4: 75-79
 8. Baker GR: Harvard Medical Practice Study. Qual. Saf. Health Care 2004; 13: 151-152.
 9. Report of an expert group on learning from adverse events in the NHS. An Organisation with a Memory. Department of Health. National Health Service. London 2000.
 10. <http://www.who.int/patientsafety>.
 11. Reason James. Human error: models and management. BMJ 2000; 320: 768-770.
 12. Kelley, E. Hurst J: "Health Care Quality Indicators Project: Conceptual Framework Paper", OECD Health Working Papers, No. 23, OECD 2006.

Anexo

Cuadro resumen de los estudios sobre seguridad de los pacientes y fuentes de datos habitualmente utilizadas

Tipo de estudios	Fuentes de datos
<p><i>Estudios de observación de la frecuencia de incidentes y EA</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Transversales • Casos-control • Cohortes 	<ul style="list-style-type: none"> - Análisis de reclamaciones - Bases de Datos administrativos - Revisión sistemática de la documentación clínica - Monitorización de indicadores diseñados "ad hoc": - Observación directa de la atención - Registros específicos
<p><i>Estudios de intervención Cuasi-experimentales (antes-después)</i></p>	

Estudios de intervención no farmacológica **6**

Mónica Aguilar Jiménez

Médico especialista en Farmacología Clínica.*

Itziar de Pablo López de Abechuco

Médico especialista en Farmacología Clínica.*

M^a Ángeles Gálvez Múgica

Médico especialista en Farmacología Clínica.*

**Unidad de Farmacología Clínica. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.*

1. Introducción
 2. Estudios de intervención no farmacológica. Consideraciones comunes
 - 2.1. Seguro
 - 2.2. Consentimiento informado
 - 2.3. Evaluación metodológica: protocolo del estudio
 3. Estudios sobre el estilo de vida: dieta, ejercicio físico
 - 3.1. Introducción y definiciones
 - 3.2. Evaluación específica
 4. Estudios con alimentos y otros productos alimenticios
 - 4.1. Introducción y definiciones
 - 4.2. Evaluación específica
 - 4.3. Competencias en autorización
 5. Estudios de educación para la salud
 - 5.1. Introducción y definiciones
 - 5.2. Evaluación específica
 6. Conclusiones
 7. Bibliografía
- Anexo. Lista guía para la evaluación de estudios de intervención no farmacológica

1. Introducción

En este capítulo se van a tratar tres tipos de estudios en los que se realiza una intervención que no es farmacológica, los estudios sobre el estilo de vida (dieta, ejercicio, etc.), estudios con alimentos y otros productos alimenticios y los estudios de educación para la salud.

En general, para la mayoría de los Comités de Ética de Investigación Clínica (CEIC), la evaluación de estos estudios genera muchas dudas, en parte porque son poco numerosos y no existe una sistemática en su revisión, y en parte también, porque se suele desconocer la legislación aplicable en cada caso. Sin embargo, se trata de estudios cuya metodología está bien definida y en los que se va a hacer una intervención sobre los sujetos, por lo que *a priori* parece evidente que deben ser evaluados.

La investigación biomédica que implica procedimientos invasivos en seres humanos está regulada por la Ley 14/2007, de Investigación Biomédica¹ en su título II, quedando excluidos los estudios meramente observacionales. En esta ley se define "*estudio observacional*" como aquel realizado sobre individuos respecto de los cuales *no se modifica el tratamiento o intervención* a que pudieran estar sometidos, ni se les prescribe cualquier otra pauta que pudiera afectar a su integridad personal. Además, define "*procedimiento invasivo*" como toda intervención

realizada con fines de investigación que implique *un riesgo físico o psíquico* para el sujeto afectado.

En muchas ocasiones es difícil determinar el carácter "invasivo" de un procedimiento; en este aspecto pueden servir de ayuda las guías CIOMS para la evaluación de estudios epidemiológicos². En estas guías se hace hincapié en que, a pesar de que la investigación observacional habitualmente no representa un riesgo de daño físico para las personas, esto no siempre es así. En ocasiones se realiza alguna "intervención", como una extracción de sangre, la toma de una muestra de tejido, e incluso en el caso de que el estudio sólo implique cuestionarios o revisión de datos, los sujetos pueden estar en riesgo de daño físico o psíquico. El riesgo de daño psíquico puede estar presente cuando se tratan cuestiones delicadas, por ejemplo, al preguntar a los padres sobre las circunstancias que rodearon la muerte de un hijo, o las preguntas sobre los hábitos sexuales. Incluso si la investigación se limita a un análisis de datos registrados, puede implicar un riesgo para el grupo objeto de investigación (tales como la estigmatización) o, sin causar un daño medible, los investigadores pueden hacer un uso indebido de la información privada de los pacientes.

Teniendo en cuenta las guías CIOMS², deberá realizarse una evaluación científica y ética de todos los estudios de investigación en seres humanos por un comité

de revisión que debe ser independiente del equipo investigador; este comité debe además realizar el seguimiento del estudio.

En el momento actual en nuestro país esta función la realizan los CEIC, que deben estar debidamente acreditados. Ningún estudio podrá iniciarse sin haber obtenido previamente su dictamen favorable.

Además, la ley 14/2007 establece que *“en el caso de proyectos de investigación que se realicen en varios centros se garantizará la unidad de criterio y la existencia de un informe único”*. En este momento, no existe un procedimiento definido para garantizar esta unidad de criterio y la existencia de un informe único. Una opción, que proponemos, es reconocer el dictamen favorable de otro CEIC acreditado y evaluar únicamente los aspectos locales como la idoneidad del equipo investigador y las instalaciones del centro.

2. Estudios de intervención no farmacológica.

Consideraciones comunes

En el caso de los estudios objeto de este capítulo, lo primero que debemos valorar es si se llevan a cabo ó no, procedimientos invasivos. En caso afirmativo, les será de aplicación la Ley de Investigación Biomédica 14/2007 y si no es así, deberemos tener en cuenta las guías CIOMS y la Ley Orgánica 15/1999, de Protección de Datos de Carácter Personal³, ya que se van a re-

coger “datos de salud”. Según consta en la ley *“el tratamiento de los datos de carácter personal requerirá el consentimiento inequívoco del afectado”*, de lo que se deriva que para poder utilizar los datos personales de alguien en este tipo de estudios, hay que informarle de ello y obtener su consentimiento expreso y específico.

2.1. Seguro específico

En los estudios con procedimientos invasivos, es responsabilidad del CEIC valorar la necesidad de contar con una póliza de seguro específica, ya que como figura en la ley 14/2007 *“la realización de una investigación que comporte un procedimiento invasivo en seres humanos, exigirá el aseguramiento previo de los daños y perjuicios que pudieran derivarse de aquella para la persona en la que se lleve a efecto”*.

Es difícil decidir en que ocasiones se debe exigir. La evaluación debe considerar (y valorar) si las intervenciones que se realizan a causa del estudio suponen un riesgo igual ó inferior a la práctica clínica habitual, en cuyo caso se podría aceptar que no es necesario contratar un seguro específico, por analogía con lo establecido en el RD 223/2004 para los ensayos clínicos con medicamentos autorizados⁴. En este sentido, también podemos tener en cuenta las recomendaciones para los estudios observacionales, que en ocasiones incluyen medidas de observación con el objetivo de sistematizar la recogida de datos, por ejemplo, cuestionarios, pruebas

diagnósticas y análisis de sangre que no son habituales en la práctica clínica habitual, y que solo tienen justificación como parte de la investigación. Se ha considerado que estas pruebas no cambian la naturaleza observacional del estudio⁵. Para evitar posibles interpretaciones el volumen 9A⁶, que aglutina las normativas europeas sobre farmacovigilancia, incluyó en sus directrices sobre estudios post-autorización (EPA) (capítulo I.7) la siguiente aclaración que ha quedado reflejada en la normativa española⁷: *“las entrevistas, los cuestionarios y las muestras de sangre se pueden considerar como práctica clínica habitual”*.

2.2. Consentimiento informado

El consentimiento informado (CI) es la aplicación práctica de uno de los principios básicos de la bioética, el principio de autonomía, por el cual una persona, después de haber sido informada, debe ser capaz de tomar sus propias decisiones. Todo el proceso de la recogida del consentimiento informado debe ser confidencial.

El ejercicio de la autonomía de las personas, de los pacientes, exige que se cumplan al menos tres condiciones: 1) Actuar voluntariamente, es decir libre de presión externa en cualquier grado (persuasión, manipulación o coacción); 2) Tener información suficiente sobre la decisión que va a tomar; 3) Tener capacidad, esto es, poseer una serie de aptitudes -psicológicas, cognitivas, volitivas y afectivas- que

le permiten conocer, valorar y gestionar adecuadamente la información, tomar una decisión y expresarla.

El CEIC debe garantizar que se cumpla todo lo expuesto y que la información que se prevé dar al sujeto es la adecuada, también por escrito, y adaptada a su nivel de entendimiento. En el documento (hoja de información) hay que dejar muy claro el carácter voluntario de la participación. Se deben explicar los objetivos y procedimientos del estudio, incluyendo el tipo de pruebas que se van a realizar (entrevistas, grabaciones, etc.) y los inconvenientes derivados de su participación, (como el tiempo que les va a suponer). Se tiene que especificar que los datos se tratarán de forma confidencial, según lo que establece la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal (LOPDGP), y hay que advertir de la posibilidad de retirar el consentimiento.

Cuando consideremos que en el estudio se realiza un procedimiento invasivo, y que por lo tanto se rige por lo establecido en el artículo 2 de la Ley de Investigación Biomédica (LIB), la hoja de información, se adaptará al contenido especificado en la ley, fundamentalmente si se utilizan muestras biológicas (ver tabla 1).

2.3. Evaluación metodológica: protocolo del estudio

El CEIC debe, en todo caso, evaluar los aspectos metodológicos del estudio, ya que para que sea éticamente aceptable, el

Tabla 1. Información previa a la utilización de la muestra biológica**Ley 14/2007, Artículo 59**

1. Sin perjuicio de lo previsto en la legislación sobre protección de datos de carácter personal, y en particular, en el artículo 45 de esta Ley, antes de emitir el consentimiento para la utilización de una muestra biológica con fines de investigación biomédica que no vaya a ser sometida a un proceso de anonimización, el sujeto fuente recibirá la siguiente información por escrito:
 - a) Finalidad de la investigación o línea de investigación para la cual consiente.
 - b) Beneficios esperados.
 - c) Posibles inconvenientes vinculados con la donación y obtención de la muestra, incluida la posibilidad de ser contactado con posterioridad con el fin de recabar nuevos datos u obtener otras muestras.
 - d) Identidad del responsable de la investigación.
 - e) Derecho de revocación del consentimiento y sus efectos, incluida la posibilidad de la destrucción o de la anonimización de la muestra y de que tales efectos no se extenderán a los datos resultantes de las investigaciones que ya se hayan llevado a cabo.
 - f) Lugar de realización del análisis y destino de la muestra al término de la investigación: disociación, destrucción, u otras investigaciones, y que en su caso, comportará a su vez el cumplimiento de los requerimientos previstos en esta Ley. En el caso de que estos extremos no se conozcan en el momento, se establecerá el compromiso de informar sobre ello en cuanto se conozca.
 - g) Derecho a conocer los datos genéticos que se obtengan a partir del análisis de las muestras donadas.
 - h) Garantía de confidencialidad de la información obtenida, indicando la identidad de las personas que tendrán acceso a los datos de carácter personal del sujeto fuente.
 - i) Advertencia sobre la posibilidad de que se obtenga información relativa a su salud derivada de los análisis genéticos que se realicen sobre su muestra biológica, así como sobre su facultad de tomar una posición en relación con su comunicación.
 - j) Advertencia de la implicación de la información que se pudiera obtener para sus familiares y la conveniencia de que él mismo, en su caso, transmita dicha información a aquéllos.
 - k) Indicación de la posibilidad de ponerse en contacto con él/ella, para lo que podrá solicitarse información sobre el modo de hacerlo.
2. En el caso de utilización de muestras que vayan a ser ANONIMIZADAS, el sujeto fuente recibirá la información contenida en los apartados a), b), c) y d) de este artículo.

estudio debe ser científicamente correcto. Para ello, se debe disponer de un protocolo escrito, dónde se describan de forma detallada: los objetivos, primario y secundarios; los criterios de selección (inclusión y exclusión) de los participantes; las va-

riables de medida, principal y secundarias; así como la interpretación y análisis de los resultados, indicando qué test estadísticos se utilizarán. También debe incluir un apartado de consideraciones éticas y otro de consideraciones prácticas y legales.

A continuación se describen aspectos particulares de cada tipo de estudio de intervención no farmacológica, objeto de esta revisión.

3. Estudios sobre el estilo de vida (dieta, ejercicio físico)

3.1. Introducción y definición

En epidemiología, el estilo de vida, hábito de vida o forma de vida, es un conjunto de comportamientos o actitudes que desarrollan las personas, que a veces son saludables y otras veces son nocivas para la salud⁸. El estilo de vida es uno de los mayores condicionantes sobre el estado de salud en la población, fácilmente modificable mediante actividades de promoción de la salud o prevención primaria. Se estima que la adopción de un estilo de vida saludable puede reducir la mortalidad global en un 43%.⁹

Existen intervenciones que intentan ayudar a las personas a adoptar (o mantener) un estilo de vida saludable. Estas comparten una serie de principios comunes, algunos de ellos ya fueron descritos por Jackson¹⁰ de la siguiente manera:

- a) Las personas deben tener un papel proactivo en el proceso del cambio.
- b) Adquirir una nueva conducta es un proceso, no un hecho puntual, que, a menudo, requiere un aprendizaje basado en aproximaciones sucesivas.
- c) Factores psicológicos, como creencias

y valores, influyen en la conducta y ésta, a su vez, influye en los valores y en la experiencia de las personas.

- d) Las relaciones y las normas sociales tienen una influencia sustantiva y persistente.
- e) La conducta depende del contexto en que ocurre; la gente influye y está influenciada por su entorno físico y social.
- f) Cuanto más beneficiosa o gratificante es una experiencia, más posibilidades hay de que se repita; cuanto más perjudicial o displacentera, menos probable es que se repita.

Hablar de estilo de vida implica hablar de hábitos o conductas que pueden actuar como factores de riesgos en la causalidad de las enfermedades. Entre los diferentes estilos de vida que pueden afectar a la salud, cabe destacar la dieta, el ejercicio, el tabaco y el alcohol⁸.

Son numerosos los estudios clínicos que evidencian el efecto protector que puede tener para ciertas enfermedades, la intervención sobre estos estilos de vida. Así por ejemplo, se conoce que la dieta mediterránea ejerce un efecto protector en el desarrollo de enfermedades cardiovasculares, oncológicas, neurodegenerativas e incluso en el envejecimiento; o que realizar ejercicio físico puede prevenir la aparición de enfermedades crónicas como, por ejemplo, hipertensión arterial, enfermedad vascular periférica, diabetes mellitus tipo II, etc. También conocemos el efecto beneficioso que se asocia con el consumo de cantida-

des moderadas de alcohol en los grupos de población con mayor riesgo aterosclerótico reduciendo la mortalidad cardiovascular. En otros casos, el efecto es nocivo, como el consumo de tabaco que se asocia con una mayor probabilidad de desarrollar cáncer, enfermedad cardiovascular, complicaciones del embarazo o enfermedad pulmonar obstructiva crónica⁹.

La intervención sobre los hábitos o conductas es una preocupación constante y debe realizarse desde edades tempranas. Una revisión no sistemática de los estudios clínicos-epidemiológicos dirigidos al objeto “estilo de vida”, muestra una diversidad de abordajes, de metodologías y, en consecuencia, de conclusiones, siendo estas últimas, sin embargo, invariablemente en el mismo sentido y dirección.

Es necesario que se desarrollen metodologías que respondan de forma adecuada al objeto propuesto con el fin de tener argumentos válidos que puedan sustentar de forma científica, estas conclusiones y permitan desarrollar programas intervencionales, que actúen como medidas de prevención primaria¹¹.

3.2. Evaluación específica

3.2.1. Objetivo

Estos estudios se centran en tres grandes áreas: prevención, *screening* y tratamiento. Su principal objetivo consiste en preve-

nir el desarrollo de conductas no saludables o promover su interrupción y fomentar el desarrollo de conductas saludables¹².

3.2.2. Diseño

El diseño debe estar basado en una hipótesis que genere un objetivo preciso, claramente definido en el protocolo junto con las variables elegidas y la población diana del mismo. Gran parte de la evidencia en relación a las modificaciones de los estilos de vida proviene de estudios epidemiológicos prospectivos, de gran calidad, realizados a gran escala¹³. Sin embargo, siempre que no conlleve problemas éticos, para evaluar la eficacia y seguridad de estas intervenciones es preferible realizar ensayos clínicos aleatorizados, con un tamaño muestral adecuado, ya que de éstos se obtienen resultados creíbles, aceptables y por tanto extrapolables a la población general¹⁴.

3.2.3. Control de sesgos

La **aleatorización** es un factor esencial para evitar sesgos de selección, balancear factores de confusión y facilitar el análisis estadístico. Es preferible realizar una aleatorización individual, pero en ciertas circunstancias que puedan favorecer la viabilidad del estudio, o por otras consideraciones (i. e. políticas o administrativas) o por la propia naturaleza de la intervención, se puede recurrir a realizar una aleatorización por grupos de poblaciones¹⁴. El método utilizado deberá ser descrito en el protocolo.

A veces el grupo control puede modificar su comportamiento a pesar de la advertencia de continuar con su actual patrón de estilo de vida. Estos cambios pueden estar relacionados con el efecto de la participación en el estudio (efecto *Hawthorne*) y el efecto de las mediciones. Los sujetos son más conscientes de su propio estilo de vida y las implicaciones que éste tiene sobre su salud, y el hecho de querer participar indica que están dispuestos a cambiar ese comportamiento. Todas las exploraciones, pruebas diagnósticas y los cuestionarios utilizados durante el estudio pueden incluso potenciar su concienciación.

Por otra parte, si como resultado de la aleatorización, los sujetos caen en el grupo control, pueden sentirse decepcionados y no cumplir con lo establecido en el protocolo. El **no-cumplimiento** por parte del grupo control puede poner en peligro los resultados del estudio, por lo que debe ser monitorizado cuidadosamente y tenido en cuenta a la hora de establecer la potencia estadística que permita detectar diferencias significativas entre los dos grupos de comparación¹⁵. Las siguientes medidas se pueden aplicar para evitar, en lo posible, la falta de cumplimiento:

- El estudio deberá tener la duración suficiente para obtener conclusiones válidas en relación al objetivo del estudio, pero no más de la necesaria para evitar el no-cumplimiento.
- La adherencia puede mejorarse si se proporcionan recomendaciones claras

sobre el comportamiento que se espera de los participantes, tanto al inicio como durante el estudio.

- La intervención debe ser lo suficientemente intensa que induzca una mayor diferencia entre ambos grupos de tratamiento.

3.2.4. Variables

Las variables deberán ser válidas, fiables, y precisas. Es importante asegurar que estas variables no alteren la población o el comportamiento que se pretende medir, y verificar que el estudio conlleva un coste y un tiempo aceptables tanto para el investigador como para el participante¹⁶.

Debemos tener en cuenta que el estilo de vida se encuentra influenciado por múltiples factores, tanto inter-individuales como intra-individuales. Por ejemplo, la dieta difiere de unos individuos a otros, ya que varía -entre otros- en función del gusto, la disponibilidad de alimentos, el tipo de trabajo, aspectos culturales incluidos los religiosos, e incluso lo que cada uno puede entender como saludable. Además, puede ser diferente para una misma persona, puede estar influida por cambios estacionales, por modas o cambios personales. Por lo tanto, se deben considerar los factores sociológicos y culturales que puedan modificar el estilo de vida estudiado, las implicaciones fisiológicas que pueda conllevar el factor del estilo de vida (a corto y a largo plazo), la existencia de marcadores biológicos y el tipo de evaluación que sea preferible realizar (cualitativa o cuantitativa).

4. Estudios con alimentos y otros productos alimenticios

4.1. Introducción y definición

El concepto de “*alimento funcional*” nace en Japón en los años 1980, cuando las autoridades alimentarias japonesas tomaron conciencia de que, para controlar los gastos globales en salud, era necesario desarrollar alimentos que mejoraran la calidad de vida de la población, cubriendo ciertas deficiencias pandémicas. Poco a poco este término se extiende a diversos países europeos, hasta que en 1999 surge el documento de Consenso “Conceptos científicos sobre los alimentos funcionales en Europa”. A partir de entonces el concepto de “*alimento funcional*” fue tomado como válido y reconocido según una definición operativa: “Un alimento puede ser considerado funcional si logra demostrar científicamente que posee efectos beneficiosos para la salud sobre una o más funciones del organismo, más allá de sus propiedades nutricionales habituales, de modo tal que mejore el estado general de salud o reduzca el riesgo de alguna enfermedad o ambas cosas”¹⁷.

La aparición de patentes relativas al diseño de alimentos funcionales y su beneficio económico ha disparado el interés por parte de la industria alimentaria. Así, en los últimos años, los alimentos funcionales han ido ganando protagonismo en el mercado; y en el momento actual, forman parte de nuestra dieta habitual. Este incre-

mento también se ha trasladado a la investigación en este área, y no es raro recibir en los CEIC solicitudes de evaluación de proyectos de investigación con alimentos y otros productos alimenticios, para demostrar que no solo constituyen un aporte nutricional, sino que -además- pueden ejercer algún tipo de beneficio sobre ciertas funciones fisiológicas, llegando a mejorar el estado de bienestar y salud o reduciendo el riesgo de enfermedad¹⁸.

La legislación sobre las declaraciones nutricionales y las limitaciones sobre los términos que se permiten usar ha quedado bastante aclarada tras la entrada en vigor del Reglamento 1924/2006 de la Unión Europea relativo a las “*declaraciones nutricionales*” y a las “*propiedades saludables*” de los alimentos, y sus modificaciones posteriores. En este reglamento, se indica que las “*declaraciones nutricionales*” y de “*propiedades saludables*” pueden utilizarse en el etiquetado, la presentación y la publicidad de alimentos comercializados en la Unión Europea, y no deberían ser falsas, ambiguas o engañosas. Desde su entrada en vigor, las declaraciones de propiedades saludables sólo se pueden referir a:

- Declaraciones de reducción de riesgo de enfermedad.
- Declaraciones relativas al desarrollo y la salud de los niños.
- Otras declaraciones que describan o se refieran a:

- La función de un nutriente en el crecimiento y el desarrollo.
- Las funciones psicológicas y de comportamiento.
- El adelgazamiento, el control de peso, la disminución de la sensación de hambre, el aumento de la sensación de saciedad, o la reducción del aporte energético de la dieta.

Estas declaraciones deben ser bien comprendidas por el consumidor medio. El reglamento, además, recoge que las propiedades saludables deberán fundamentarse en datos científicos generalmente aceptados, basados en la normativa comunitaria específica o en las asociaciones médicas nacionales, pero no en la opinión de médicos individuales.

4.2. Evaluación específica

La investigación sobre alimentos funcionales puede ir encaminada a¹⁹:

- 1) Apoyar científicamente las “alegaciones” en salud mediante diferentes tipos de estudios: llevados a cabo “in vitro” (generalmente mediante el empleo de cultivos de células humanas); en animales de experimentación, para evaluar aspectos de toxicidad y acumulación de metabolitos en tejidos; estudios clínicos de intervención en humanos, voluntarios sanos o con alguna patología; epidemiológicos; y por último estudios de nutrigenómica;
- 2) Producir alimentos e ingredientes con un

contenido mejorado de constituyentes potencialmente bioactivos. Hablamos en este caso de eliminar componentes del alimento, cambio de materia prima, etc.

El principal objetivo que persiguen los estudios realizados con alimentos es la obtención de la máxima información sobre su eficacia y seguridad en el ser humano; y a diferencia de los ensayos clínicos con medicamentos, estas valoraciones se llevan a cabo mayoritariamente en el período de postcomercialización. No tienen la complejidad de un ensayo con medicamentos, con toda la normativa reguladora implicada en estos últimos, lo que hace que sean más fáciles de abordar desde la perspectiva del promotor. No obstante, desde el punto de vista del evaluador del CEIC, deben seguir las mismas directrices científicas y metodológicas.

El ensayo clínico consistiría en realizar una intervención: imponer el consumo de un alimento y observar su impacto. Hablamos en este caso de “*estudios experimentales, prospectivos y que se realizan en humanos*”. Se pueden desarrollar: en voluntarios sanos, en personas con tendencia a sufrir la enfermedad que se pretende prevenir, y en enfermos, si se valora su utilidad como terapia complementaria.

Para evaluar estos estudios será necesario, por tanto, valorar un protocolo de trabajo que contenga una serie de elementos esenciales, y que definirán el tipo de estudio que se realizará. Este protocolo debe recoger al menos la siguiente información:

4.2.1. *Objetivos del estudio: Principal y secundarios*

El objetivo principal del estudio deberá ser preferiblemente, único y concreto, definido *a priori* en el protocolo, y claramente identificable y diferenciado de los objetivos secundarios. En los estudios con alimentos, el objetivo principal suele ser el análisis de eficacia, mientras que los objetivos secundarios van enfocados a comprobar la seguridad del producto.

Cuando los estudios se realizan en pacientes, o en personas con tendencia a desarrollar una determinada enfermedad, se debe analizar la eficacia y la tolerabilidad del alimento a unas dosis determinadas.

4.2.2. *Diseño*

Aunque existen diferentes tipos de diseño, los estudios con alimentos suelen tener un diseño experimental (controlados en grupos paralelos o cruzado).

Para poder atribuir causalidad a las comparaciones entre dos o más grupos, hemos de tener controladas una serie de variables ajenas al estudio, como son los factores de confusión. Para poder controlar todos estos factores, la selección de los sujetos que van a participar en el estudio clínico se basará en el seguimiento de unos criterios previamente establecidos: criterios de inclusión/exclusión (edad, sexo, dieta homogénea, correcto grado de cumplimiento), que determinan las características de

la población a estudiar y, por tanto, el tipo de población al que se pueden generalizar los resultados obtenidos en el estudio. La generalización de los resultados está en función de lo restrictivos que sean estos criterios. Otros factores de confusión ajenos al paciente que también deben tenerse en cuenta en este tipo de estudios son el tipo de dieta, la intensidad del ejercicio físico, la medicación concomitante, etc.

4.2.3. *Variables de evaluación*

Idealmente cualquier criterio de evaluación de la respuesta debe ser relevante, objetivo, reproducible (fiable) y sensible al efecto del tratamiento. En estos estudios, la dificultad radica en no disponer de medidas suficientemente sensibles para detectar los cambios sutiles que produce el alimento, en el corto periodo de duración de un estudio clínico. Como norma general, se deben utilizar criterios dependientes de la indicación, y variables intermedias, de sustitución o *subrogadas*. Así, para un alimento que pretenda disminuir la co-morbilidad cardiovascular se puede considerar adecuado medir, por ejemplo, el perfil lipídico, colesterol LDL y HDL, y/o cifras de TA^{20 21}.

4.3. **Competencias en Autorización**

La investigación y el desarrollo de nuevos alimentos, y la necesidad de sustentar de forma científica alguna de las “alegaciones” o propiedades que se les atribuyen, implican realizar investigaciones en seres humanos. La Agencia Española de Salud

Alimentaria y Nutrición (AESAN) debe garantizar que las alegaciones que se efectúan sean ciertas, por lo que necesita que se lleven a cabo estudios que demuestren el balance beneficio/riesgo del consumo de estos alimentos^{22, 23}.

En este contexto, la administración de un “alimento funcional” en humanos podría considerarse un procedimiento invasivo por lo que algunos de estos estudios podrían registrarse por lo estipulado en el artículo 2 de la Ley de Investigación Biomédica: “*Toda investigación biomédica que comporte algún procedimiento invasivo en el ser humano deberá ser previamente evaluada por el Comité de Ética de la Investigación correspondiente del proyecto de investigación presentado y autorizada por el órgano autonómico competente*”. No obstante, tres años después de su entrada en vigor, todavía queda pendiente aclarar cuál debe ser la *autoridad competente*.

Por otro lado, no existe ninguna legislación en España, ni en Europa, que regule los estudios de investigación con alimentos. Se puede afirmar, tras consulta realizada a la AESAN, que en este momento, estos estudios no necesitan ser comunicados ni autorizados por la autoridad competente.

5. Estudios de educación para la salud

5.1. Introducción y definición

Según el comité de expertos en educación sanitaria de la Organización Mundial de la

Salud (OMS): “la finalidad de la educación sanitaria consiste en ayudar a los individuos a alcanzar la salud por sus propios medios y esfuerzos. Se trata pues de estimular en los seres humanos el interés por mejorar sus condiciones de vida, y de despertar en ellos un sentimiento de responsabilidad de su propia salud, ya sea individualmente o como miembros de una colectividad: familia, ciudad, provincia o país”²⁴.

La educación para la salud (EpS) es un instrumento que sirve a la prevención y promoción de la salud, es un proceso que informa, motiva y ayuda a la población a adoptar, y mantener prácticas y estilos de vida saludables. Se ha convertido en una estrategia clave, una nueva forma de enseñar, de participar y de hacer participar, de planificar y también de evaluar.

La EpS se realiza fundamentalmente por el personal de enfermería en atención primaria o especializada, y el método utilizado con más frecuencia es la relación individual entre paciente y sanitario, combinando elementos de la entrevista clínica y elementos educativos. Su finalidad no es que se lleven a cabo comportamientos definidos y prescritos por el “experto”, sino facilitar que las personas desarrollen capacidades, que les permitan tomar decisiones conscientes y autónomas sobre su propia salud.

Los factores relacionados con los comportamientos humanos en salud son de dos tipos: factores del entorno social y del entorno próximo, y factores personales, del

área cognitiva (saber), del área emocional (querer), y del área de las habilidades (saber hacer). En la EpS se trabajan todos estos factores psicosociales así como otros biológicos. De todas las intervenciones posibles, se ha de elegir la más eficaz, efectiva y eficiente, en cada caso concreto y esto constituye el objetivo primordial de este tipo de estudios.

5.2. Evaluación específica

En el protocolo del estudio de investigación deberá incluirse la siguiente información:

5.2.1. Justificación

Debe incluir una descripción de la situación actual de la patología, y aportar datos del nivel de conocimiento que tienen los pacientes sobre su enfermedad, explicar si ya se han realizado intervenciones educativas previamente y su resultado. Debe demostrar la necesidad de efectuar el estudio, y la existencia de razones que permitan suponer que la intervención en estudio puede aportar un beneficio adicional.

Se debe justificar el diseño y el tipo de sujetos/pacientes en los que se realiza el estudio. La metodología educativa debe estar relacionada con las características particulares de los receptores (pacientes). En todo caso, las actividades a realizar deben estar orientadas a construir, estar basadas en la evidencia científica, y ser adecuadas a la capacidad de aprendizaje del quien lo recibe.

5.2.2. Descripción de la intervención

El desarrollo de los niveles de intervención de la EpS depende del problema de salud que se aborde, de las personas a las que se dirige, y del escenario en el cual se va a realizar. Ante cualquier intervención que se realice - e independientemente del escenario (escolar, servicios de salud, laboral, comunitario, medios de comunicación social)-, se han de tener en cuenta los siguientes contenidos²⁵:

- a) Informar sobre la salud y la enfermedad a las personas, y a la población en general, mediante formas que les permita proteger su propia salud.
- b) Motivar a la población al cambio de prácticas y hábitos más saludables.
- c) Ayudar a adquirir conocimientos, y la capacidad para mantener hábitos y estilos de vida saludables.
- d) Propugnar cambios en el medio ambiente, que faciliten unas condiciones de vida y una conducta saludables.

La evaluación de la educación se ve limitada por las dificultades en la estandarización de la propia intervención. A diferencia de las intervenciones terapéuticas, el consejo educativo no es un producto «cerrado», sino que el profesional lo emite de forma individualizada, en su propio estilo, y en un entorno variable; todo ello está influido por numerosos factores, entre ellos sus actitudes o la disposición del paciente. Por ello, es muy importante, a pesar de las dificultades, definir con la máxima precisión los contenidos e incluso la forma de la intervención.

La intervención educativa puede ser de muy diferentes tipos, y la información se puede transmitir por múltiples vías: directamente a través de la palabra oral o escrita, o por medio de la imagen; e indirectamente a través del ejemplo que se deriva de las conductas y actitudes del educador en salud.

5.2.3. Ejemplos de intervenciones

Algunas intervenciones que pueden ser utilizadas en EpS son:

5.2.3.1. Educación individual versus grupal

La educación grupal ha despertado un interés creciente en los últimos años, aunque son muy escasos los estudios que han abordado la evaluación formal de su efectividad comparada con la educación individual. En general se admite que la educación grupal, frente a la educación individual, conlleva una reducción en los costes sanitarios en hospitalizaciones, en consultas médicas y en el consumo de fármacos. Sin embargo, existen numerosas dificultades en su desarrollo, como la escasa asistencia de los pacientes a las sesiones, y el elevado esfuerzo y coste que supone conseguir un grupo homogéneo, lo cual limita en gran medida su efectividad²⁶. Además, es crucial mantener la motivación, el rigor y la intensidad, no sólo entre los pacientes sino también entre los profesionales sanitarios, lo cual suele ser difícil a

largo plazo. En general el aprendizaje en grupo se considera una intervención eficaz²⁷, pero debe ser siempre evaluada puesto que en ocasiones no es así. En la EpS a grupos de cuidadores familiares de personas dependientes²⁸, cuando se han evaluado los dos tipos de intervención, se ha demostrado que las intervenciones de tipo individual pueden ser adaptadas más fácilmente a las necesidades de cada cuidador y, por lo tanto, pueden ser más efectivas que las intervenciones grupales.

5.2.3.2. Enseñanza de estrategias de automanejo

Se relaciona con la prevención, el control de ataques, o las aptitudes sociales en el manejo de una determinada enfermedad, por ejemplo el asma, utilizando cualquier estrategia instructiva o una combinación de estrategias como resolución de problemas, juego de roles, películas, instrucción asistida por ordenador, cuadernillos, etc²⁹.

5.2.4. Objetivos claramente definidos

Para conseguir una enseñanza efectiva se requiere de objetivos educativos concretos, adaptados a las características de las personas a las que se dirige la educación, así como a la disposición de recursos educativos propios y apropiados. Una vez definidos los objetivos estableceremos las variables de evaluación. En el caso de los estudios de EpS algunos ejemplos serían:

5.2.4.1. Educación grupal frente a individual

- 1.- En pacientes diabéticos tipo 2³⁰:
 - **Objetivo:** mejor control de la enfermedad
 - **Variables:** mejoría en el nivel de conocimientos mediante utilización de cuestionarios, reducción de la hemoglobina glicosilada (HbA1C), índice de masa corporal (IMC).
- 2.- Cuidadores de familiares “personas dependientes”:
 - **Objetivo:** mejorar la calidad de vida de los cuidadores.
 - **Variables:** carga del cuidador, depresión, ansiedad, estrés, angustia (medidas con diferentes cuestionarios validados), utilización de servicios sanitarios por parte del cuidador o del paciente, niveles de institucionalización, autoestima, resultados económicos, etc.

5.2.4.2. Evaluación del automanejo en el asma

- **Objetivo:** mejoría en la evolución clínica y respuesta al tratamiento
- **Variables:** medidas de función pulmonar, reducción en los días de absentismo escolar, disminución de visitas al médico o a Urgencias.

5.2.5. Diseño experimental y población de estudio

En general para obtener mayor evidencia se aconseja utilizar un grupo control que nos va a permitir contrastar los resultados obtenidos

y hacer inferencias sobre las consecuencias de la intervención en el grupo experimental. Permite discriminar entre aquellos cambios que se producen por efecto de la nueva intervención. La asignación al grupo experimental o control debe hacerse de forma aleatorizada, y se debe describir en el protocolo el método de aleatorización.

Se debe definir bien la población a la que va dirigida la intervención, por ejemplo en los casos de cuidadores de pacientes definir sus características así como el grado de deterioro cognitivo de los pacientes, si están o no están institucionalizados, la causa de la dependencia, etc.

5.2.6. Consideraciones estadísticas. Análisis de los resultados

En el protocolo se debe recoger información suficiente sobre las medidas adoptadas para reducir al máximo los sesgos de selección y de valoración por parte, tanto de los observadores como de los participantes. Se deben utilizar los medios adecuados, y bien definidos (descritos), para registrar y analizar las variables. Se debe calcular el número necesario de sujetos a incluir, con el fin de asegurar que el estudio tendrá un poder suficiente y se debe indicar el método de análisis de los resultados, para valorar si son los adecuados.

6. Conclusiones

Se podría concluir que a estos estudios de investigación biomédica o biosanitaria se le

debe exigir el mismo rigor científico y metodológico que se exige a cualquier otro tipo de estudios como los ensayos clínicos, y que se debe valorar -al menos- el balance beneficio/riesgo para los participantes, de la estrategia objeto de la investigación.

En estos estudios se necesita, por tanto, obtener tanto el consentimiento de los participantes, como el dictamen favorable de un CEIC acreditado, antes de su realización.

Actualmente, no existe en España ni en Europa, legislación específica que regule de forma explícita estos estudios, por lo que podría considerarse que no existe obligación legal alguna de comunicar su puesta en marcha a ninguna autoridad competente.

Se propone una lista guía que podría ayudar en esta evaluación (ver anexo 1).

7. Bibliografía

1. Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica. BOE núm. 159, de 4 de julio de 2007.
2. Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS). in collaboration with the World Health Organization (WHO). Disponible en: <http://www.ufrgs.br/bioetica/cioms2008.pdf>
3. Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal. BOE núm. 298, de 14 de diciembre de 1999.
4. Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos. BOE núm. 33, de 7 de febrero de 2004.
5. De La Fuente Honrubia et al. Estudios postautorización de tipo observacional en España: justificación y bases de una nueva normativa. *Med Clin (Barc)*. 2010; 134: 605–611.
6. Volume 9A of the rules governing medicinal products in the European Union: Pharmacovigilance for medicinal products for human use [consultado 17/12/2009]. Disponible en: http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol9_en.htm.
7. Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre, por la que se publican las directrices Sobre estudios posautorización de tipo observacional para medicamentos de uso humano. BOE núm. 310, de 25 de diciembre de 2009.
8. Wikipedia. Disponible en http://es.wikipedia.org/wiki/Estilo_de_vida.
9. Marqués Molías F, Cabezas Peña C. et al. Grupo de educación para la salud del PAPPS. Recomendaciones sobre el estilo de vida. En: <http://www.papps.org/upload/file/08%20PAPPS%20ACTUALIZACION%202009.pdf>
10. French J. Protecting and promoting health – behavioural approaches. En: Pencheon D, Guest Ch, Melzer D, Muir Gray JA. Ed. *Oxford Handbook of Public Health Practice*. Oxford: Oxford University Press, 2001.
11. Moisés Goldbaum. Estilos de vida y modernidad. Disponible en: http://www.idrc.ca/es/ev-23071-201-1-DO_TOPIC.html
12. Michael L. Terrin. Individual Subject Random Assignment Is the Preferred Jeans of Evaluating Behavioral Lifestyle Modification. *Controlled Clinical Trials* 1997; 18: 500-505.

13. Meir Stampfer. Observational Epidemiology Is the Preferred Means of Evaluating Effects of Behavioral and Lifestyle Modification. *Controlled Clinical Trials*, 1997; 18: 494-499.
14. Sylvan B. Green. The advantages of Community-Randomized Trials for Evaluating Lifestyle Modification. *Controlled Clinical Trials*, 1997; 18: 506-513.
15. Hertogh EM., Antine Schuit A.J, Peeters P, Evelyn M. Noncompliance in lifestyle intervention studies: the instrumental variable method provides insight into the bias. *Journal of Clinical Epidemiology* (2010). Publicado online 2 marzo de 2010.
16. Jeroen Lakerveld, Wilhelmina Ijzelenberg, Maurits W van Tulder et al. Motives for (not) participating in a lifestyle intervention trial. *BMC Medical Research Methodology* 2008, 8: 17.
17. Definición operativa FUFOS 1999: UE-ILSI Europe. www.ilsis.org
18. Alonso Franch M, Redondo del Río P, Calvo Romero C. "Los alimentos funcionales a la luz de la normativa europea". *Bol Pediatr* 2009; 49: 348-354.
19. Tomás-Barberán FA. La investigación en nuevos alimentos: oportunidades y expectativas para investigadores y empresas.. *Nutrición y dietética*. 2004. Vol 1 Nº 9.
20. La fuente A. Estudios clínicos de componentes y alimentos. *Funcionales. Alim. Nutri. Salud*. 2006; 13:2-8. Gómez Ayala AE. Alimentos funcionales, ¿Marketing agroalimentario o realidad científica? *OFFARM* 27 (9) Octubre 2008.
21. Reglamento (CE) No 1924/2006 del parlamento europeo y del consejo de 20 de diciembre de 2006 relativo a las declaraciones nutricionales y de propiedades saludables en los alimentos. En: www.aesan.msps.es
22. Directiva 2000/13/CE de 20 de marzo de 2000 relativa a la aproximación de las legislaciones de los Estados miembros en materia de etiquetado, presentación y publicidad de los productos alimenticios. En: www.aesan.msps.es
23. OMS. Educación sanitaria popular. Disponible en: [http://whqlibdoc.who.int/publications/14604_\(26\)](http://whqlibdoc.who.int/publications/14604_(26)).
24. Colomer C. Promoción de la Salud y Cambio Social. Editorial Masson, Barcelona. 2000.
25. Stead LF, Lancaster T. Group behaviour therapy programmes for smoking cessation. *Cochrane Database Sys Rev* 2000; (2):CD001007. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15846610>.
26. Alcover CM. ámbitos de aplicación de los grupos. Madrid, Pirámide 1999.
27. Knight BG, Lutzky SM, Macofsky-Urban F A Meta-analytic Review of Interventions for Caregiver Distress: Recommendations for Future Research. *The Gerontologist*; Apr. 1993; 33: 240-248.
28. Wolf FM, Guevara JP, Grum CM, Clark NM, Cates CJ. Intervenciones educativas para el asma infantil (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2007 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>.
29. Dalmau-Llorca MR. Educación grupal frente a individual en pacientes diabéticos tipo 2. *Revista de Atención Primaria* Junio 2003, 32 (01): 36-41

Anexo**Lista guía para la evaluación de estudios de intervención no farmacológica**

Código interno:	Evaluador:
	Fecha de la reunión:

Título:
Tipo de estudio:
Financiación:
Otros CEIC implicados:
Investigador principal y col.:
Servicio:

Aspectos metodológicos	Valoración		
	Adecuado	No adecuado	No procede
Justificación y pertinencia del estudio	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Idoneidad del diseño (tipo de estudio)</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Selección de pacientes/muestras</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Selección del grupo/muestras control</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Idoneidad de los métodos y periodo de evaluación</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Control de sesgos (aleatorización, estratificación, enmascaramiento)</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Cálculo del tamaño muestral</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Definición de las intervenciones</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Valoración de los efectos adversos</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Análisis estadístico de los resultados</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Limitaciones del estudio</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Apartado de confidencialidad</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Compromiso de publicación</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Redacción y elaboración</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Aspectos éticos	Valoración		
	Adecuado	No adecuado	No procede
Consentimiento informado	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Descripción del estudio: objetivo, métodos, visitas y pruebas a realizar</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Beneficios y riesgos</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Molestias</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Voluntariedad, abandonos. Garantías</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Confidencialidad. Ley 15/1999</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Cancelación de datos</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Seguro. Informe de daños</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Responsables del estudio. Forma de contactar</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Tratamiento de muestras (según LIB 14/2007)</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Derecho de revocación</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Derecho a ser o no ser informado</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Requisitos legales y administrativos	Valoración		
	Correcto	Incorrecto	No procede
Idoneidad del equipo investigador	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Compromiso firmado (investigador principal y colaboradores)</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Memoria económica/gastos de pruebas extraordinarias</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Seguro (pacientes, investigador, institución)</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Idoneidad del centro</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Observaciones

Decisión:	
Aprobado	<input type="checkbox"/>
Aprobado condicionado (aspectos menores pendientes de subsanar)	<input type="checkbox"/>
Pendiente de aprobación	<input type="checkbox"/>
Denegado	<input type="checkbox"/>
Firma y fecha:	

SECCIÓN III

Evaluación de proyectos de investigación por las agencias de financiación pública

Metodología de evaluación mediante la revisión por pares **1**

Aspectos principales a considerar

Agustín Gómez de la Cámara*

*Doctor en Medicina. Médico especialista en Medicina Familiar y Comunitaria.
Médico especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública.
Máster en Epidemiología.*

Rosa Vega Viaña*

Doctora en Farmacia.

Pilar Cancelas Navia*

Licenciada en Ciencias Biológicas.

**Instituto de Investigación Sanitaria.*

Hospital Universitario 12 de octubre (i+12). Madrid.

1. Introducción
 - 1.1. Definiciones
 - 1.2. Fases de una propuesta de investigación
2. Evaluación por pares
 - 2.1. Calidad científica
 - 2.2. La revisión por pares (entre compañeros o colegas)
 - 2.3. Elementos o apartados a considerar en la evaluación de una propuesta de investigación
 - 2.4. Elaboración de una lista guía
3. Algunos resultados
 - 3.1. Problemas detectados en las propuestas de investigación
 - 3.2. Problemas descritos en la bibliografía
 - 3.3. Resultados sobre revisión por pares de artículos publicados
4. Algunas recomendaciones
 - 4.1. Propuestas que deben evitarse
 - 4.2. Aspectos claramente mejorables
 - 4.3. Aspectos ligados al éxito de la propuesta
5. A modo de conclusión
6. Bibliografía

1. Introducción

La revisión por pares (*peer-review*) es un término genérico que se utiliza para describir un proceso de valoración entre colegas o compañeros cualificados dentro de un campo de actividad común de una propuesta de trabajo, artículo científico o actividad. No significa una revisión por dos evaluadores. Se trata del intercambio de visiones o pareceres entre colegas de similar condición, pares o iguales, diferente al ejercicio y veredicto de un tribunal, sobre la naturaleza, pertinencia y calidad de una propuesta de investigación realizada por profesionales de ese mismo campo y ámbito de trabajo en la que se señalan virtudes, debilidades y propuestas de mejora o rentabilidad.

Una propuesta de investigación es un documento en el que el investigador expresa, con lenguaje científico y por anticipado, la investigación que está interesado en realizar¹. Por tanto, debe describir las ideas fundamentales del proyecto, y aquellas características del protocolo que expliquen los métodos que el investigador va a utilizar. Sin embargo, hay circunstancias que -obviamente- no se pueden adelantar (obstáculos, errores o calidad de los resultados entre otras), pero que pueden y deben preverse en lo posible, mediante la confección de un esmerado diseño y cuidadosos planes de análisis, y de organización de las actividades, aspectos todos que deben hacerse constar en la propuesta de investigación.

1.1. Definiciones

Conviene aclarar que proyecto, propuesta y protocolo de investigación son conceptos distintos que suelen confundirse. Un **proyecto de investigación** es la configuración explícita de la estrategia que un investigador ha elegido para investigar un problema. Dicho de otra manera, la organización metodológica y táctica necesaria para contestar a una pregunta de investigación. Una **propuesta de investigación** es un documento escrito donde el investigador expresa, por adelantado, el problema que va a investigar y la metodología que va a utilizar para completar dicha investigación. **Protocolo de investigación** se define como una descripción exhaustiva de los componentes, requisitos y características metodológicas de las fases, y actividades necesarias para completar un proyecto de investigación.

Lo que se presenta a una Agencia Financiadora de la Investigación (AFI) es una propuesta

1.2. Fases de una propuesta de investigación

Arbitrariamente podemos distinguir dentro de una propuesta cuatro fases bien diferenciadas:

1.2.1. Preparación

Se trata de la fase de elaboración del proyecto. Incluye la conceptualización de

las variables que vamos a investigar, de la estrategia que vamos a utilizar, y de la organización de los recursos de los que disponemos.

1.2.2. Presentación

Es la elaboración de la propuesta propiamente dicha. El proyecto se describe de una forma concisa pero expresiva, clara, simple y elegante, entendiendo siempre que son otras personas quienes lo van a leer y juzgar.

1.2.3. Evaluación

Por lo tanto la redacción de dicha propuesta debe, hasta cierto punto, imaginarse como una autodefensa, con mecanismos explicativos que justifiquen la pertinencia y la factibilidad del proyecto, así como la calidad de los recursos metodológicos.

1.2.4. Aceptación

Implica un contrato, es decir, un compromiso formal de cumplimiento, en base a un presupuesto previamente estipulado, y la promesa tácita de su publicación o posterior comunicación a la comunidad científica.

2. Evaluación por pares

2.1. Calidad científica

La calidad metodológica de un proyecto es un requisito a verificar indispensable

dentro del proceso de evaluación de propuestas en una Agencia Financiadora de Investigación².

El proceso, y el marco metodológico, en el que se asienta la evaluación técnica han sido ya previamente motivo de interés en la comunidad científica española^{3,6}. Por otro lado, en la actualidad se dispone de una abundante bibliografía sobre la estructura, componentes y coherencia que debe presentar un proyecto de investigación⁷⁻¹⁴. Pero, si bien existe información abundante sobre la naturaleza, origen y temas de las propuestas de investigación solicitadas^{15, 16}, sabemos muy poco sobre las características metodológicas que presentan. Debemos recurrir, para orientar el análisis de las propuestas, a estudios sobre las características metodológicas de los trabajos enviados para publicación o publicados en la bibliografía científica internacional o nacional¹⁷⁻²⁰.

La evaluación desde una AFI, aún teniendo un núcleo común, presenta distintas características o al menos otorga una relevancia diferente a los criterios que se utilizan para la aceptación de un artículo en una publicación²¹⁻²³. Las propuestas de proyectos sufren una revisión *a priori*, antes de realizar el proyecto, mientras que los trabajos enviados para publicación sufren una revisión *a posteriori*, una vez realizado el trabajo, así como una serie de filtros, controles de calidad e incluso sesgos antes de aparecer publicados, que pueden modificar su imagen original²⁴⁻²⁷.

2.2. La revisión por pares (entre compañeros o colegas)

Es un término genérico que se utiliza para describir un proceso de evaluación por parte de individuos cualificados dentro de un campo de actividad común de una propuesta de trabajo o actividad. Se trata del intercambio de visiones o pareceres entre pares o iguales sobre la naturaleza, pertinencia y calidad de una propuesta de investigación, realizada por colegas y profesionales de ese mismo campo y ámbito de trabajo. Tiene un componente importante de autorregulación y de intercambio de pareceres entre iguales. El concepto de evaluación por pares evita una visión jerárquica de la revisión de una propuesta de trabajo o actividad, y evita también el enjuiciamiento utilizando el concepto de juez o de código. Se mantiene fundamentalmente la intención de verificar si se respetan una serie de estándares, mejora del rendimiento y reforzamiento de la credibilidad de la propuesta de investigación, desde el propio ámbito o campo temático de trabajo.

Es muy importante subrayar la diferencia entre evaluación por pares en distintos campos. Si bien hay diferentes tipos de revisiones por pares o iguales, este artículo se centra fundamentalmente en la revisión por pares académica y, en concreto, en la revisión que se realiza sobre las propuestas de investigación que se envían a las agencias que financian la investigación para su evaluación.

2.2.1. Requisitos

La revisión por pares en primer lugar requiere que exista una comunidad de revisores pertenecientes a un mismo y determinado campo, y que sean cualificados y capaces de realizar una revisión imparcial. Cuando esta revisión se realiza por personas o evaluadores o pares alejados del campo del trabajo que se presenta, puede dar lugar a dificultades tanto a la hora de entender el significado que se propone, como en apreciar su verdadero valor. Es evidente que -como contraposición a la perspectiva común- el hecho de que los revisores, o la revisión por pares, se realicen por personas muy próximas al tema que se revisa, puede hacer surgir conflictos de interés por los miembros que componen el comité de revisión. En este sentido, en ocasiones se utilizan criterios o procedimientos para anonimizar la revisión, o alejar al máximo la identidad del solicitante y, por supuesto del revisor, o bien procesos de deliberación ampliando a una comisión las recomendaciones para reforzar la neutralidad.

2.2.2. Procedimiento

En el caso de la revisión de propuestas de investigación, o de artículos, el responsable de la Agencia envía una copia a los evaluadores elegidos para que sea revisada. En general son, por lo menos, dos o tres los evaluadores que revisan una determinada propuesta de investi-

gación. Una vez revisada, el trabajo se devuelve a la agencia o al editor, señalando aquellas debilidades o problemas a la vez que sugerencias para mejora. En general, la mayoría de los comentarios se devuelven al autor. Habitualmente la revisión consiste en el cribado de las propuestas enviadas, y en seleccionar aquellas más relevantes y de calidad. El proceso anima a los autores a que intenten alcanzar los estándares aceptados de calidad en su disciplina, y se prevenga de la diseminación de diálogos irrelevantes, resultados conflictivos, interpretaciones inaceptables, o puntos de vista excesivamente personales. Todas aquellas evaluaciones por Agencias que financian investigación, o revistas que publican artículos, donde no exista un proceso de revisión independiente de esta naturaleza se suelen contemplar con una cierta falta de confianza.

En esencia, el proceso de revisión, sobre todo la revisión entre iguales o por pares, muestra el trabajo a otros y por tanto aumenta la probabilidad de que las debilidades se identifiquen y se mejoren.

El investigador solicitante debe demostrar la conveniencia y la calidad de su propuesta ante la institución financiadora. Por lo tanto, debe ahondar en los elementos de justificación: interés de la idea, pertinencia y factibilidad, aplicabilidad impacto sobre los problemas de las salud, así como en aquellos elementos que garanticen el más eficiente uso de

la financiación: plan de acción, garantía de calidad del proceso y esmerada administración del presupuesto. Por otro lado existen en las AFI criterios y consideraciones que siendo complementarias de la perspectiva técnica establecen prioridades promueven y seleccionan líneas prioritarias determinadas imposibles de recoger de forma estandarizada en un marco de evaluación^{2, 28}.

2.3. Elementos o apartados a considerar en la evaluación de una propuesta de investigación

Los elementos que constituyen la estructura de un proyecto de investigación, con las guías que dotan de coherencia a dicha estructura y que deben plasmarse en un formato de propuesta, se han establecido para este caso siguiendo las recomendaciones de la bibliografía científica. La descripción exhaustiva de la metodología general, así como estudios preliminares han sido publicados previamente^{29, 30}. Se parte de un modelo científico general y común para los campos básico, clínico y epidemiológico que proviene de la aplicación esquemática del método científico a las ciencias de la salud^{3-6, 31,32}. De dicho modelo se extraen los elementos y estructura genéricos de un proyecto de investigación. Esta estructura se completa añadiendo elementos que permitan describir la justificación, calidad metodológica y capacidad del investigador para llevar a cabo el proyecto^{3, 7-10, 21-22, 33} y que dan lugar a formatos de presentación concretos^{11,13-14}.

2.3.1. Identificación del problema a investigar

Se refiere a la identificación del problema a investigar donde se comprueba la existencia de respuestas para los siguientes ítems:

- a) presencia de un enunciado que defina de la manera más exacta posible el problema que va a investigarse;
- b) marco teórico, explicación generalizada y abstracta sobre la interrelación de los fenómenos a investigar;
- c) interés, mención a la relevancia científica del problema, y
- d) otras respuestas al problema, enunciado sobre la originalidad de la idea y/o aportación novedosa que se pretende.

2.3.2. Razonamiento del proyecto

2.3.2.1. Pertinencia, presencia de referencias a la adecuación del proyecto a las líneas prioritarias de investigación. Adecuación del proyecto al problema descrito;

2.3.2.2. Factibilidad, capacitación investigadora en relación con el problema y la magnitud del proyecto. Descripción de la suficiencia en recursos humanos y técnicos;

2.3.2.3. Abordaje, razonamiento expreso de la estrategia científica escogida, y

2.3.2.4. Revisión de la bibliografía, descripción de la bibliografía y material pre-

viamente escrito referente a: 1) el problema específico que se investiga; 2) el marco teórico, y 3) los métodos idóneos para realizar el estudio.

2.3.3. Sobre hipótesis y objetivos

2.3.3.1. Hipótesis. Presencia de un enunciado acerca de las expectativas de la investigación sobre la relación entre las variables que se indagan. En la hipótesis operativa se valora la presencia de dicha hipótesis en términos mensurables, específicos, extraídos de la realidad tangible. Se admite que en los trabajos estrictamente descriptivos no se mencionen hipótesis, y

2.3.3.2. Objetivo. Enunciado sobre lo que se va a hacer en el proyecto, acción fundamental a cumplimentar. Relación con el propósito del estudio. En el objetivo específico; inclusión de las variables del estudio. Términos mensurables.

2.3.4. Sobre la estrategia del estudio

Descripción de las tácticas metodológicas empleadas para alcanzar el objetivo del estudio y establecer controles sobre la situación que se investiga. Los distintos tipos de estudios siguen criterios bien conocidos³².

2.3.5. Sobre los sujetos de estudio

Presencia de criterios y procedimientos técnicos para la definición, identificación, selección y control de una muestra de la población a la que el investigador espera

generalizar los resultados. Consideraciones éticas en los estudios sobre humanos.

2.3.6. Sobre las variables de estudio

Verificación de la existencia y descripción de las variables objeto del estudio, métodos de medición, explicación de cómo se efectuará la medición, mecanismos para garantizar la calidad de las mediciones.

2.3.7. Sobre los datos

Datos: unidades de información que se acopian en el curso de un estudio. Presencia de la descripción de la recogida, organización y codificación de los datos, así como control de errores y sesgos.

2.3.8. Sobre el análisis

Descripción del plan de organización y síntesis de la información obtenida en el estudio por medio de procedimientos estadísticos, debidamente razonados, encaminados a aumentar la interpretabilidad de las observaciones y hacer deducciones acerca de su confiabilidad³⁴.

2.3.9. Sobre el plan de acción

Presencia de la identificación y listado de las actividades necesarias para alcanzar el objetivo del estudio. Desarrollo en el tiempo o cronograma. Organización de los recursos humanos y materiales en torno al proyecto³⁵.

2.3.10. Sobre generalización de los resultados

Presencia de un enunciado sobre la generalización de los resultados y su aplicabilidad en el campo de la salud.

2.3.11. Otras variables de interés

El campo temático de estudio de las propuestas de investigación se clasifica clásicamente tomando como referencia los criterios elaborados por el *House of Lords' Select Committee on Science and Technology*³⁶. Dicha clasificación consta de cuatro campos: básico, clínico, servicios de salud y de epidemiología/salud pública.

Campo básico: es aquella investigación que persigue el conocimiento de los procesos biológicos, de la estructura y funcionamiento del cuerpo humano y de los mecanismos fisiopatológicos de la enfermedad.

Campo clínico: es la investigación relacionada con el conocimiento de la práctica clínica. Sus sujetos son los pacientes y entre sus objetivos está el conocimiento de la historia natural de la enfermedad y de la eficacia de las medidas preventivas, diagnósticas y terapéuticas.

Campo de servicios de salud: es la relación con el conocimiento de la eficiencia, efectividad, calidad, costes y distribución de los servicios de salud.

Campo de salud pública: es la relacionada con el conocimiento de la frecuencia,

distribución y determinantes de las enfermedades de la comunidad, así como con la eficacia de las intervenciones comunitarias. El sujeto de estudio es la comunidad.

2.4. Elaboración de una lista guía

Para construir una lista guía o “parrilla” de evaluación, cada apartado se podría modelar mediante una serie de ítems que recogen, con una perspectiva descriptiva, la presencia correcta, la presencia incorrecta, la ausencia o la no aplicabilidad para cada caso de los elementos o guías de coherencia que constituyen dicho apartado. Las definiciones de los criterios mencionados son las siguientes:

Presencia correcta: se verifica el elemento correspondiente al ítem analizado de acuerdo a los criterios extraídos de la bibliografía consultada, incluye desviaciones de los procedimientos correctos pero que no amenazan la validez del estudio.

Presencia incorrecta: se verifican errores o incorrecciones que generan un potencial de sesgo suficiente para descalificar los resultados. Ausencia: no se describe el ítem correspondiente cuando debería hacerse.

No aplicable: ítem ajeno al diseño o naturaleza del estudio o propuesta considerada.

3. Algunos Resultados

3.1. Problemas detectados en las propuestas de investigación

En una publicación ya clásica³⁷ se examinaron las propuestas de investigación evaluadas por el Fondo de Investigación Sanitaria. La valoración correspondiente a cada uno de los ítems analizados se hizo siguiendo el esquema de la Tabla 1.

Si bien puede decirse que en la actualidad han mejorado mucho la calidad de las propuestas quizás no lo han hecho en la cuantía necesaria y siguen siendo aleccionadores.

El problema a investigar se identificaba correctamente en el 71% de los casos. Sólo 42 propuestas incluían hipótesis operativa. Los objetivos respondían a los propósitos del estudio en el 55% de las propuestas. La revisión de la bibliografía era adecuada en 156 casos. Sólo en 28 de las 216 propuestas se argumenta el tipo del diseño escogido para el estudio. El 72% de las propuestas de investigación presentan una estructura típica de proyecto. Descontando los atípicos, el tipo más frecuente de diseño era el observacional, con un 67%. Este hallazgo se repite tanto entre el campo básico como clínico que cuentan con un 65 y un 72%, respectivamente, de diseños observacionales. Los diseños de tipo experimental eran del 20% del total, fundamentalmente a expensas del campo temático básico. Hubo 94 propuestas (44%) donde se mencionaba la existencia

Tabla 1. Ítems para evaluar cada propuesta de investigación

Justificación	En términos de error tipo I
¿Se define el problema a investigar?	En términos de error tipo II
¿Se menciona la pertinencia del proyecto?	¿Se describe el tratamiento que se dará a las pérdidas o abandonos?
¿Se señala un marco teórico de trabajo?	¿Se describen normas éticas?
¿Se razona el abordaje elegido en el proyecto?	¿Se definen las variables de estudio?
¿La revisión de la literatura es adecuada?	¿Se describen los instrumentos de medición?
¿Se formula la hipótesis conceptual?	¿Se describe el procedimiento de medición?
¿Se formula la hipótesis operativa?	¿Se describen procedimientos de control de la calidad de las mediciones?
La hipótesis operativa	¿Se describe el proceso de tratamiento de los datos?
-¿Recoge las variables de estudio?	¿Se describe el procedimiento para controlar la calidad de los datos?
-¿Es específica?	¿Se describe el plan de análisis?
-¿Los términos son mensurables?	¿Se argumentan las técnicas estadísticas?
¿Se formula el objetivo de estudio?	¿Se considera el cálculo de la precisión de los resultados?
-¿Hay objetivos principal y secundario?	¿Se considere la presencia de sesgos?
El/los objetivos	¿Se identifica el resultado primordial esperado?
¿Responden al propósito del estudio?	¿Se describe el plan de acción?
-¿Son específicos?	¿Se desglosan las principales actividades dentro del proyecto?
-¿Los términos son mensurables?	¿Se incluye el cronograma?
-¿Incluyen las variables de estudio?	¿Se describen las funciones de los investigadores/observadores?
Tipo de estudio	¿Se mencionan las instituciones/organizaciones implicadas en el proyecto?
¿Se argumenta el diseño del estudio?	¿Se desglose con claridad el presupuesto?
¿Existe grupo de comparación?	¿Se considere la generalización de los resultados esperados?
¿Se definen criterios de inclusión/exclusión?	¿Se argumenta la aplicabilidad en el campo de la salud?
¿Se explica el procedimiento de asignación?	¿Se describen normas éticas?
¿Se definen los sujetos de estudio?	
¿Se define el procedimiento de selección?	
¿Se explica el cálculo del tamaño muestral?	

de un grupo de comparación. Sin embargo, sólo 42 (19%) mencionaban criterios diferenciadores de los grupos y los procedimientos de asignación de los sujetos a los grupos únicamente se describían en el 8% de los casos. Los sujetos de estudio se describían correctamente en el 55% de las propuestas y las variables del estudio sólo en el 43%. El plan de análisis se cumplimentaba de manera correcta en el 27% y el plan de acción en el 24% de las propuestas. El porcentaje de propuestas aceptadas para financiación durante 1993 fue del 65%. No hay diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje de propuestas aceptadas por el FIS en cada campo temático. La variable que valoraba el grado de corrección en la cumplimentación de las propuestas presentaba un valor medio de 1,92, una desviación típica de 0,35, una mediana de 1,89 y un rango de 1,17-2,95. Las propuestas aceptadas en la evaluación de la convocatoria de 1993 tenían una puntuación media de 1,97 frente a 1,76 puntos en las rechazadas ($p < 0,001$). La correspondiente al campo de salud pública era la más elevada. Las variables más fuertemente asociadas de manera positiva a la aceptación de las propuestas eran la correcta definición de las variables, la correcta definición de la generalización de los resultados y paradójicamente de manera negativa la definición de las actividades del proyecto y del abordaje elegido. El 71,6% de las propuestas de investigación tenían un investigador principal con grado académico de doctor.

3.2. Problemas descritos en la bibliografía

En diferentes revisiones del tema se ha podido observar que la mayoría de las propuestas plantean claramente el problema a investigar y su interés científico, contrastándolo con otras respuestas al problema. Aún así, sigue existiendo un alto porcentaje (35%) donde el problema no está claro o se expone de manera confusa y superficial. Este es un defecto descrito frecuentemente en la bibliografía científica¹² y que desde la perspectiva de un observador ajeno, sea evaluador o no, produce la impresión de que los autores desconocen el tema en detalle o no son competentes para abordar dicho problema. La indefinición conceptual es importante y queda reflejada de forma típica y frecuente al enunciarse el propósito de un estudio en términos como el que sigue o similares: <valorar el "papel" del factor X en el proceso>, que corresponden a expresiones sin precisión científica que impiden la valoración adecuada del logro investigador, la relevancia de la aportación y la magnitud de la actividad desarrollada.

3.2.1. Plano conceptual y operativo

Deben incluirse los planos conceptual y operativo del método científico como elementos a verificar en una propuesta de investigación porque refuerzan la calidad del diseño^{8,12,34}. El plano operativo: a) expresa la relación de las variables de estudio en el mundo real, tangible y mensurable; b) otorga un sentido organizativo a la acción de investigar; c) favorece la formulación de los objetivos espe-

cíficos del proyecto; d) favorece su desarrollo metodológico, y de la valoración de la verdadera magnitud de los logros, efectos o características estudiadas. Obviamente, como ejemplo, si el término eficacia, consideración netamente conceptual, no viene definido expresamente y explicado su significado en términos operativos, tangibles y mensurables, nunca podrá apreciarse en su valor real, siendo la contribución científica inservible o inútil. Sin embargo, sólo un 45% de las propuestas incluían hipótesis operativa, en general correctamente confeccionada, cifra escasa que refleja la poca familiaridad del colectivo investigador con este concepto.

3.2.2. *Estímulo intelectual*

La fase de estímulo intelectual que puede suponer la confección de la hipótesis y objetivos de las propuestas contrasta enormemente con el desfallecimiento que se observa en los apartados referentes a la metodología y desarrollo del proyecto. La cumplimentación de los elementos que constituyen la metodología es escasa y deficitaria^{32, 34-36, 38}. El investigador no se siente obligado a hacerlo al no existir una cultura profesional de discusión ni exigencia metodológica.

3.2.3. *Diseño observacional*

La mayoría de los diseños que se presentan son observacionales, incluso en el campo básico y clínico. Desde un punto de vista metodológico el predominio de diseños observacionales no tiene un valor positivo

ni negativo. Un diseño observacional está correcto y pertinente como cualquier experimental si está planteado de manera adecuada a los objetivos del estudio. Dentro de los estudios observacionales el subtipo más común corresponde al denominado como serie de casos. Se observaron propuestas con este diseño en todos los campos temáticos, aunque fundamentalmente del clínico. Hay que distinguir entre aquellas propuestas correspondientes a series de casos comparativas y encuadradas como estudios observacionales que no deben confundirse con estudios cuasi experimentales porque ni en ellos hay comparación ni el investigador ejerce intervención, modificación o manipulación alguna. Sólo se miden atributos o características en ambas series y se comparan entre sí. Otro conjunto de series de casos se plantean con propósitos que pretenden trascender el marco descriptivo buscando asociaciones causales, efectos de intervenciones o tratamientos y estudios de supervivencia, sin atender a la posterior inferencia o validez interna o externa de los resultados. Pretender establecer relaciones causales entre las variables de estudio utilizando diseños no experimentales o analíticos es un problema de diseño muy llamativo por su frecuencia y gravedad. Unas veces porque se desconoce o desprecia esta premisa metodológica, como puede ser el caso de algunos diseños tipo serie de casos y otras porque se da por supuesto el control experimental del medio como suele ocurrir en los diseños efectuados en laboratorio o en el campo temático básico.

3.2.4. Grupo de comparación

Hay que añadir otro error importante que suele detectarse en este apartado como es la confusión de la naturaleza de los grupos de comparación y su significado. El grupo de control del experimento, verdadero control, extraído por procedimientos aleatorios, tiene unas propiedades que tienden a ser erróneamente atribuidas también al grupo de comparación, referencia o testigo de los diseños no experimentales, series de casos o casos-controles. Quizá estos motivos, el afán del estudio causal y la inconsistencia metodológica más que la escasa factibilidad del diseño, hacen que proliferen las series de casos comparativas con un grado de consistencia de la evidencia muy “blanda”^{11,34}.

3.3. Resultados sobre revisión por pares de artículos publicados

Dada la falta de referencias en la bibliografía científica sobre la naturaleza del diseño de propuestas en otras AFI, se ha optado en el presente estudio por comparar, salvando las distancias ya mencionadas, entre artículos y propuestas de investigación, los hallazgos de este estudio con revisiones de la literatura biomédica. Centrándonos sólo dentro del campo clínico y con una perspectiva casi ya histórica es Feinstein en 1967 quien inicia las revisiones de la naturaleza metodológica de la investigación clínica, pero abandona la idea de crear una taxonomía de la investigación clínica por la variabilidad, compleji-

dad temática e imprecisión de los diseños³⁹. Fletcher publicó en 1979 un artículo sobre el tipo de diseño utilizado en la investigación clínica¹¹ a partir de una revisión bibliográfica de los artículos publicados en revistas médicas desde 1946 a 1976. Utiliza ya una clasificación moderna de los tipos de diseño y clasifica un 56% de estudios como longitudinales (cohortes, ensayos clínicos, casos y controles y otros) y un 44% como transversales (asimilables a la definición de observacional transversal dada en este estudio). Un 8% eran estudios de casos y controles, un 34% estudios de cohortes, un 5% de ensayos clínicos controlados y aleatorios, un 10% de ensayos no controlado y un 67% de ensayos controlados no aleatorios.

En España Álvarez-Dardet et al¹⁹ clasifican mediante revisión bibliográfica los diseños aparecidos en los años 1975 y 1984 en los trabajos originales publicados en Medicina Clínica y Revista Clínica Española y se comparan con los aparecidos en The New England Journal of Medicine y The Lancet. Encuentran refiriéndonos sólo a 1984 y en la mejor de las opciones, un 80% de artículos puramente descriptivos que corresponderían a la clasificación denominada en este estudio observacional transversal, ¡no encuentran ningún caso de diseños tipo cohortes ni de casos y controles en los 485 artículos revisados!, y un 9% de ensayos controlados. En las revistas extranjeras revisadas se observan un 7,4% de estudios tipo casos y controles, un 9% de cohortes y un 15% de ensayos controlados, siendo el resto fundamentalmente

descriptivos. A la vista de los diseños clínicos encontrados en el presente estudio cabe llamar la atención sobre el aumento de los diseños de cohortes y la persistencia de un escaso número de diseños tipo casos y controles, hallazgo que refuerza la idea de que pese a su mayor factibilidad sigue siendo un tipo de diseño mal entendido por el investigador clínico.

4. Algunas Recomendaciones

4.1. Propuestas que deben evitarse

4.1.1. Con diferente fase de inclusión

De entre las propuestas que deben evitarse expresamente son aquellas con diferentes fases con inclusión de diferentes situaciones y objetivos dentro de un mismo proyecto. Es frecuente observar cómo en la primera fase se pretende realizar un estudio descriptivo que identifica grupos y atributos diferentes en una población para a continuación organizar un ensayo de intervención dentro del mismo proyecto. Se trata de fases dentro de una misma propuesta con objetivos diferentes que muy probablemente requieren diseños específicos y proyectos separados.

4.1.2. Programas sanitarios y “usos tutelados”

Por otro lado, existe cierta confusión entre un proyecto de investigación y un programa sanitario o de implantación de

nuevas técnicas o instrumentales. Un proyecto de investigación es, en esencia, contestar a una pregunta, un programa de salud pretende la modificación de un estado de salud en un colectivo. La ejecución de un programa puede requerir investigaciones previas para su implantación pero no se debe confundir con la fase de análisis de la situación, actividad previa a todo programa. El éxito o el fracaso de un programa sanitario ponen de manifiesto la evaluación de dicho programa. La evaluación de un programa es un componente más del programa pero no un proyecto de investigación.

4.2. Aspectos claramente mejorables

4.2.1. Descripción de las variables

El aspecto más pobremente cumplimentado en el apartado metodológico es la descripción de las variables, su medición y el manejo de la información obtenida. Todos los proyectos incluyen variables, pero en muy pocos se describen. La ausencia de definición impide tanto la validación como la repetitividad del estudio. Por otro lado, genera el vicio de medir lo que se puede, y no lo que realmente se desea medir. La ausencia de descripción de los procedimientos de medida, la omisión de controles de calidad, amenazan la fiabilidad de los métodos del proyecto^{7, 34, 35}. Lo mismo pasa con los procedimientos de medición y los preparativos para dotar de calidad a las mediciones, y manejo de la información

(calibrado de instrumentos, entrenamiento de los observadores o estandarización de procedimientos) ya que tienden a ignorarse. De manera llamativa, este estudio encuentra que la correcta cumplimentación de la definición de las variables es el factor o variable con mayor influencia en la aceptación de una propuesta, o de su buena calificación tal como ponen de manifiesto los análisis multivariantes realizados.

4.2.2. Plan de análisis

El plan de análisis oportuno de los datos suele minusvalorarse por considerarse estándar, no se argumentan las técnicas, estadísticas o no, a utilizar. El plan de análisis debe ser consultado con un experto y elaborarse según guías en la fase de diseño del proyecto⁴⁰. Debe prestarse especial atención a los factores que puedan distorsionar los resultados, esto es, a los posibles errores sistemáticos o sesgos en los que cualquier proyecto puede caer y que deben prevenirse en el diseño de todo estudio. Existe un gran desconocimiento y desinterés en esta situación ya que sólo una mínima porción de las propuestas contempla la posibilidad de que su proyecto tenga que enfrentarse con algún tipo de sesgo u obstáculo. Sin estas premisas metodológicas bien cumplimentadas, es dudoso que el investigador pueda justificar la aplicación, utilidad o consecuencias de los resultados esperados. La generalización y la aplicabilidad deben tener

en cuenta claramente la representatividad de la muestra, la precisión estadística y la presencia de sesgos. Por ello es siempre deseable que se incluyan comentarios de los límites del estudio, amenazas a la validez y recursos para remediarlo⁸. Mención aparte merece el hallazgo de 38 propuestas con el apartado de aplicabilidad y o generalización sin cumplimentar.

4.2.3. Otras deficiencias mejorables

Pueden apreciarse otros errores o lagunas metodológicas reiteradas en la revisión de propuestas de investigación. Los más frecuentes son ignorar el **cálculo del tamaño muestral** del estudio, la ausencia de definición de los **criterios de inclusión y exclusión** y la ausencia de la descripción de los **procedimientos de selección** o de asignación de los sujetos de estudio, circunstancias que hacen dudar de la calidad de los diseños que se proponen y que se detectan y denuncian sistemáticamente en la bibliografía médica nacional e internacional^{34, 35}.

4.2.4. Recursos y plan de acción

Un proyecto necesita de unos recursos materiales y humanos, organización y tiempo, imprescindibles para su realización³⁵. Dichos aspectos deben articularse y explicarse en torno a un plan de acción. En muchas ocasiones se ignora esta realidad, o al menos no lo cumplimentan según lo que recomienda cualquier texto meto-

dológico. Esta situación contrasta con la esmerada y detallada cumplimentación del presupuesto que se observa en la mayoría de las propuestas.

4.3. Aspectos ligados al éxito de la propuesta

4.3.1. Calidad de cumplimentación metodológica

La relación entre la calidad de cumplimentación metodológica y probabilidad de aceptación guarda una clara asociación. La presencia de una correcta definición de las variables del proyecto y la correcta cumplimentación del apartado dedicado a generalización de los resultados está fuertemente relacionada con la aceptación de las propuestas. Estos hallazgos son razonables y esperados tras el hilo argumental de este estudio, donde se postula que la correcta cumplimentación de una propuesta debe ser un factor favorable para su aceptación por una AFI como el FIS. Desde una posición especulativa, se pueden definir perfiles de propuestas, por un lado aquellas con una carga conceptual y metodológica predominante (buena idea y buena formación en métodos), pero que ignora la logística y alcanza altas tasas de aceptación y, por otro, aquellas propuestas desprovistas de contenido conceptual, ausencia de variables y sentido inferencial, pero que cuidan los detalles (instrumentalización de técnicas). Aun así, podemos asegurar que cómo un proyecto de interés con una buena metodología tiene más pro-

babilidades de ser aceptado para financiación que uno pobremente cumplimentado.

4.3.2. El campo de investigación en salud pública

El grado de corrección en la cumplimentación de la estructura metodológica es muy diferente según los campos de investigación. Los proyectos englobados en el campo de salud pública tienen mejor cumplimentación metodológica con puntuaciones más altas y de manera estadísticamente significativa. El campo de investigación en servicios tiende a su vez a ser tan respetuoso metodológicamente como el de la salud pública quizá porque comparten la mayor parte de la metodología epidemiológica moderna. Las mayores diferencias se encuentran frente al campo de investigación básica, donde la incorrección en la cumplimentación de las propuestas es más frecuente. Este es un fenómeno ya descrito en la bibliografía¹² y que apunta hacia la existencia de una dinámica de comunicación profesional propia y diferente del resto de los campos temáticos analizados. No debe haber teóricamente una estructura metodológica interna distinta entre los diferentes campos temáticos, pero sí puede existir un modo diferente de cumplimentar las propuestas entre los diferentes colectivos.

5. A modo de conclusión

No existe un documento validado o científico sobre valoración de la corrección metodológica de una propuesta de investigación. La valoración individual siempre

arrastra un componente de arbitrariedad de magnitud desconocida. Este déficit se ha pretendido contrarrestar partiendo de una valoración consensuada²⁹ e incluyendo sólo la verificación de ítems objetivos en la medida de lo posible. Hay un notable grado de acuerdo entre la calidad objetiva de una propuesta y el resultado de la evaluación por parte de la AFI. Según el grado de corrección en la cumplimentación, adoptando como medidor indirecto de la calidad la media podemos distinguir un núcleo de propuestas muy bien confeccionadas que reflejan un colectivo investigador bien formado con conocimientos metodológicos adecuados y que consiguen una alta proporción de propuestas financiadas. Existe otro gran núcleo, mayoritario, cuyas propuestas presentan lagunas metodológicas y desorganización en el plan de trabajo pero que mejoraría de forma notable con formación técnica y asesoramiento de expertos. También es cierto que existe un núcleo nada despreciable cuyas propuestas tienen una baja calidad donde lo que predomina son temas confusos con protocolos inservibles y donde más que una crítica metodológica cabe preguntarse si es la precipitación o la improvisación más que falta de formación, lo que produce semejantes resultados. La reflexión, el esmero en la presentación, la discusión de los proyectos con otros colegas y/o expertos antes de ser presentados a evaluación refuerzan la calidad de un proyecto^{13, 14}. A la vista de los resultados la existencia de unidades de investigación con personal cualificado y oferta de asesoría metodológica e instrumental puede ser un factor que mejore la corrección metodológica de las

propuestas de investigación de manera decisiva. Al mismo tiempo las comisiones de investigación que funcionan en las diferentes instituciones del sistema nacional de salud deberían ejercer una labor de tutela mayor en la calidad de las propuestas que se presentan apoyando y mejorando las propuestas antes de su presentación a la evaluación externa. Por último, indicar que la existencia de unos criterios de evaluación mínimos, comunes y conocidos, una mejor interacción entre autores y evaluadores, un proceso de revisión orientado a la evaluación crítica más que al simple dictamen aceptación/rechazo, así como un formato de solicitud de propuesta más amigable y explícito^{41, 42} servirían para destacar más lo mejor de los esfuerzos y propuestas del colectivo investigador.

6. Bibliografía

1. Fernández J. Antecedentes e hipótesis. Ponencia de la VIII Reunión Científica del Fondo de Investigación Sanitaria. Santander: Fondo de Investigación Sanitaria, 1989; 71.
2. Marín E. Evaluación de Proyectos de investigación. Cuadernos de Perseo 1991; 7:22-24.
3. Pujol R. Elaboración de un protocolo de investigación básica. Ponencia de la X Reunión Científica del Fondo de Investigación Sanitaria. Cuenca: Fondo de Investigación Sanitaria, 1991.
4. Lázaro P. Elaboración de un proyecto de investigación en los servicios de salud. Ponencia de la X Reunión Científica del Fondo de Investigación Sanitaria. Cuenca: Fondo de Investigación Sanitaria, 1991.

5. Bolumar F. Elaboración de un protocolo de Ponencia de la X Reunión Científica del Fondo de investigación Sanitaria. Cuenca: Fondo de Investigación Sanitaria, 1991.
6. Bonfill X. Elaboración de un protocolo de investigación clínica. Ponencia de la X Reunión Científica del Fondo de investigación Sanitaria. Cuenca: Fondo de Investigación Sanitaria, 1991.
7. Abramson JH. Survey Methods in Community Medicine. Edimburgo: Churchill Livingstone, 1984.
8. Contandriopoulos AP, Champagne F, Potvin L, Dens JL, Boyle P. Preparar un proyecto de investigación. Barcelona: SG Editores, 1991.
9. Spilker B. Guide to planning and managing multiple clinical studies. Nueva York: Raven Press, 1986.
10. Ministerio de Sanidad y Consumo. Fondo de Investigación Sanitaria. Diseño de un protocolo de investigación. Convocatoria de acciones 1992. Madrid: Instituto Nacional de la Salud, 1991.
11. Fletcher RH, Fletcher SW. Clinical Research in General Medical Journals. N Engl J Med 1979; 301: 180-183.
12. Zolman JF. Biostatistics. Experimental designed statistical inference. Nueva York: Oxford University Press, 1993.
13. Zeiger M. Writing Biomedical Research Papers. Nueva York: McGraw-Hill, Inc., 1991.
14. Odgen TE. Research Proposals. A guide to Success. Nueva York: Raven Press, 1991.
15. Ricoy JR. Situación y perspectivas de la investigación en Ciencias de la Salud en España. Med Clin (Barc) 1990; 94: 748-794.
16. Ricoy JR, García-Iniesta A, Marín E, Pozo F. Investigación financiada por el Fondo de Investigación Sanitaria durante 1989. Med Clin (Barc) 1990; 95: 739-742.
17. Meinert CL, Tonascia S, Higgins KH. Contents of reports of clinical trials: a critical review. Control Clin Trials 1984; 328-347.
18. Horwitz AR, Feinstein IR. Methodological criteria for judging case control research. Am J Med 1979; 1:134-136.
19. Alvarez-Dardet C, Mur P, Gascón E, Nolasco A, Bolumar F. La investigación clínica en España: tipos de diseños utilizados. Med Clin (Barc) 1987; 89: 221-223.
20. Ruíz MT, Alvarez-Dardet C, Bruno ML, Bolumar F, Pascual E. investigación en reumatología. Un análisis de la situación española. Med Clin (Barc) 1990; 94: 773-776.
21. García JH. Financiación de proyectos de investigación por las Agencias Gubernamentales en EE.UU. Ponencia de la X Reunión Científica del Fondo de Investigación Sanitaria. Cuenca: Fondo de investigación Sanitaria, 1991.
22. Sotelo C. Evaluación pre y post de proyectos de investigación en el ámbito del INSE-REM (Instituto Nacional de la Salud y de la investigación Médica de Francia). Ponencia de la X Reunión Científica del Fondo de investigación Sanitaria. Cuenca: Fondo de investigación Sanitaria, 1991.
23. Pellicer M. Seguimiento de los proyectos de investigación financiados por los National Institutes of Health de los EE.UU. Ponencia de la X Reunión Científica del Fondo de Investigación Sanitaria. Cuenca: Fondo de investigación Sanitaria, 1991.

24. Lience E. Redacción de un trabajo para una revista biomédica. *Med Clin (Barc)* 1991; 96:768-777.
25. Trilla A. ¿Por qué y cómo se aceptan o rechazan artículos para su publicación en las revistas biomédicas?. *Med Clin (Barc)* 1990; 95: 732-734.
26. Ad Hoc Working Group For Critical Appraisal of the Medical Literature. A proposal for more informative abstracts of Clinical Articles. *Ann Intern Med* 1987; 106: 598-604.
27. Dickersn R. The existence of publication bias and risk factors for its occurrence. *JAMA* 1990; 263: 1385-1389.
28. Iniesta A. Objetivos de la evaluación en el marco del Fondo de investigación Sanitaria. Ponencia de la VII Reunión Científica del Fondo de Investigación Sanitaria. Santander: Fondo de Investigación Sanitaria, 1989.
29. Gómez de la Cámara A. Análisis de las propuestas de investigación sobre Atención Primaria presentadas al Fondo de investigación Sanitaria. *Aten Primaria* 1993; 1: 8-15.
30. Gómez de la Cámara A. Análisis de la estructura metodológica de los proyectos de investigación presentados al Fondo de investigación Sanitaria tesis doctoral. Universidad Autónoma de Madrid, 1995.
31. Bunge M. La investigación Científica. Barcelona: Ariel Methodos, 1989.
32. Kleinbaum DG, Kupper LL, Morgensten H. *Epidemiologic Research. Principles and quantitative methods*. Nueva York: Van Nostrand Reinhold Company, 1982.
33. Bonfill X, Porta M. ¿Es necesario un grupo de control? *Med Clin (Barc)* 1987; 89: 429-435.
34. Hulley SB, Cummings SR. *Diseño de la investigación Clínica. Un enfoque epidemiológico* (ed. esp.). Barcelona Doyma, 1993.
35. Fiedler J. *Field Epidemiology*. San Francisco: Jossey-Bass Publ., 1978.
36. House of Lords. Select Committee on Science and technology. *Londres: Priorities in Medical Research. Session 97/98 (3er Report)*, 1988.
37. Gómez de la Cámara A. Análisis de la estructura metodológica de las propuestas de investigación presentadas al Fondo de Investigación Sanitaria. *Med Clin (Barc)* 1997; 109:445-451.
38. Rothman KJ. *Modern Epidemiology*. Boston, Little, Brown and Company, 1986.
39. Feinstein AR, Koss N, Austin SHM. The changing emphasis in clinical research, I. Topics under investigation: an analysis of the submitted abstracts and selected programs at the annual Atlantic City Meetings during 1953 through 1965. *Ann Intern Med* 1967; 66:396-419.
40. Bailar JC, Mosteller F. Guidelines for statistical reporting in articles for medical journals. *Ann Intern Med* 1988; 108: 266-273.
41. Birkett NJ. The review process for applied research grant proposals: suggestions for revision. *Can Med Assoc J* 1994; 150: 1227-1229.
42. Guallar E, Conde J, de la Cal MA, Martín-Moreno JM. et al. Guía para la evaluación de proyectos de investigación en Ciencias de la Salud. Grupo de evaluación de actividades del Fondo de Investigación Sanitaria. 1988-1995. *Med Clin (Barc)*. 1997 108: 460-71.

Evaluación de proyectos de investigación en el area de ciencias de la salud **2**

El punto de vista de la Agencia Nacional de Evaluación y Prospectiva (ANEP)

Diego Rodríguez Puyol

Doctor en Medicina. Jefe de Sección de Nefrología del Hospital Universitario “Príncipe de Asturias”. Ex-Coordinador de Medicina Clínica de la ANEP.

Ignacio Arribas Gómez

Doctor en Medicina. Director de la Fundación de Investigación y Jefe de Sección de Análisis Clínicos del Hospital Universitario “Príncipe de Asturias”.

Ángel Corbí López

Doctor en Ciencias Biológicas. Profesor de Investigación del CSIC. Adjunto de Coordinación de Biomedicina de la ANEP

Santiago Lamas Peláez

Doctor en Medicina. Profesor de Investigación del CSIC. Ex-Coordinador de Biomedicina de la ANEP.

Leocadio Rodríguez Mañas

Doctor en Medicina. Jefe del Servicio de Geriátría del Hospital Universitario de Getafe, Miembro de la Comisión de evaluación ex-post del ISCIII

1. Prólogo de la Directora General de la ANEP
2. Introducción
 - 2.1. El proceso de evaluación en la ANEP
 - 2.2. Finalidad del presente documento
3. Aspectos a evaluar
 - 3.1. Aspectos formales del informe de evaluación
 - 3.2. Evaluación de los participantes en el proyecto
 - 3.2.1. Evaluación del investigador principal (IP)
 - 3.2.2. Evaluación del equipo de investigación
 - 3.3. Evaluación de la calidad científica y de la viabilidad de la propuesta
 - 3.3.1. Evaluación de la calidad científica
 - 3.3.2. Evaluación de la viabilidad
 - 3.4. Importancia relativa de los criterios a evaluar: el equilibrio entre el grupo y el proyecto de investigación
4. Consideraciones finales

1. Prólogo

Victoria Ley Vega de Seoane

Directora de la ANEP

Una de las claves para conseguir avances científicos es la asignación correcta de los recursos destinados a la investigación, tanto públicos como privados. La Agencia Nacional de Evaluación y Prospectiva (ANEP), consciente de su responsabilidad en este aspecto, inició en 2006 una serie de estudios para identificar criterios de evaluación, en ámbitos científicos en los que se manifestara una falta de definición de estos criterios, o con particularidades que obligaran a introducir matizaciones en la aplicación de los criterios de evaluación normalmente utilizados en áreas con amplia tradición en investigación. Así, en septiembre de 2006 se presentaron las conclusiones sobre los *Criterios en la Evaluación del Mérito Tecnológico*, en enero de 2007 se presentó el documento elaborado por el grupo de Trabajo sobre la *Identificación de Criterios de Calidad en la Investigación de Humanidades*, y en 2008 el correspondiente a la evaluación de las Ciencias Sociales. En estos grupos de trabajo han participado investigadores de instituciones públicas y privadas, incluyendo algunos expertos extranjeros. Los documentos se han elaborado a partir de un análisis inicial realizado por el grupo y de las sugerencias y comentarios aportados por otros científicos y gestores de instituciones relevantes, en cada ámbito científico.

El presente documento recoge los criterios de evaluación para la evaluación de proyectos y de la producción científica de investigadores, del ámbito de las Ciencias de la Salud. Si bien las áreas de las Ciencias de la Vida se pueden considerar áreas científicas con amplia tradición en la aplicación de criterios de evaluación, en el área de las Ciencias de la Salud, y sobre todo en los temas más cercanos a la investigación en Medicina Clínica, estos criterios no están tan bien definidos. En este campo, los criterios de evaluación deben corresponder a los aspectos de la actividad científica que den lugar a un avance en el conocimiento, o en la aplicación de éste en el diagnóstico o terapia de las patologías, mejora de la sanidad y, en definitiva, en el desarrollo y bienestar social. Por otra parte, se ha tenido en cuenta la importancia de la investigación traslacional y de la implicación de los profesionales clínicos en los trabajos de investigación científica.

Estos criterios están diseñados para ser utilizados en procesos de evaluación “por pares” (“*peer review*”), cuyo fundamento es una evaluación por expertos basada en criterios objetivos, pero teniendo en cuenta que es imprescindible la aportación de su opinión y experiencia para modular la valoración en determinados casos, que de otro modo sería una mera aplicación de una fórmula matemática. Por otra parte, estos criterios deben ser totalmente homologables a los criterios utilizados en las agencias de evaluación científica de los países más desarrollados.

Pretendemos que quienes investigan en el ámbito de las Ciencias de la Salud conozcan los criterios con los que se va a evaluar su actividad, incluyendo a los estudiantes, doctorandos, técnicos y clínicos. Asimismo, esperamos que este documento sea de interés y aplicación para gestores de instituciones científicas o médicas, universidades, centros de investigación e instituciones de gestión y evaluación de actividades científicas.

Con la identificación de estos criterios, queremos hacer más transparente y objetivo el proceso de evaluación, facilitar una asignación correcta de los recursos destinados a la investigación, y como resultado más importante, contribuir a impulsar la calidad de la investigación en estas áreas.

Por último, es importante indicar que este documento es dinámico y su contenido debe ser revisado, cuando se considere oportuno o lo imponga la evolución de las prácticas en investigación, publicación y difusión de los avances científicos

Como Directora de la ANEP, deseo dar las gracias a todos los que han participado de alguna manera en este trabajo, en particular a los miembros del grupo de trabajo, pero también a todos los investigadores, clínicos, profesores, gestores, y responsables de política científica de otras agencias, que se han mostrado interesados por el documento y nos han aportado importantes ideas, sugerencias y críticas.

El presente documento ha sido elaborado desde la perspectiva de la Agencia Nacional de Evaluación y Prospectiva (ANEP), con el impulso y el apoyo de su Directora. Las personas que han participado en su redacción son colaboradores regulares de la Agencia, especialmente en los últimos años, y han contado además con el análisis crítico de otros investigadores y gestores, que han tenido la amabilidad de leer y corregir el documento, mejorándolo significativamente en todos los casos.

2. Introducción

2.1. El proceso de evaluación en la ANEP

La ANEP evalúa múltiples propuestas relacionadas con la investigación, desde proyectos de investigación hasta solicitudes personales o de infraestructura. Trata, en todo momento, de que las evaluaciones sean realizadas por expertos en un campo concreto del conocimiento, proponiendo la evaluación de cada propuesta al menos a dos personas. Los expertos evalúan las propuestas aisladamente, sin disponer de criterios comparativos, emitiendo juicios que pueden ser dispares. En una segunda etapa, los equipos de Coordinación de la ANEP analizan las evaluaciones de un mismo proyecto, y a su vez todas las propuestas de una determinada convocatoria, tratando de homogeneizar el proceso evaluador.

La ANEP ha definido tres áreas de evaluación en el campo de ciencias de la vida y de la salud. Esta definición se basa, sobre

todo, en la proximidad de los estudios que se plantean a la investigación en seres humanos. El proceso de evaluación de cualquiera de estos proyectos debe ser superponible en líneas generales, pero existen particularidades, en función del tipo de investigación a realizar, que deberán ser tenidas en cuenta.

2.2. Finalidad del presente documento

El objetivo de este documento es optimizar la objetividad y homogeneidad de las evaluaciones. Debería servir para minimizar las discrepancias que pueden existir en el análisis de un determinado proyecto por diferentes expertos, a la par que para acercar los criterios de calidad de los distintos equipos de Coordinación. No pretende ser un elemento de análisis rígido, sino un entorno de trabajo que facilite la labor evaluadora, respetando en todo momento la opinión individual de los expertos en un determinado área de conocimiento.

3. Aspectos a evaluar

Su definición depende de las agencias financiadoras, pero los criterios son consensuados con la ANEP. Estos criterios incluyen:

- Evaluación de la persona o personas participantes.
- Evaluación de la calidad y viabilidad de la propuesta.

Estos epígrafes pueden ser agrupados de forma variable, incluyendo a veces criterios adicionales.

3.1. Aspectos formales del informe de evaluación

Hay tres normas generales a tener en cuenta:

- a) La evaluación ha de tener una parte descriptiva, comentando las características del proyecto o del grupo de investigación en lo referente a un apartado determinado, y una parte valorativa, donde se emite un juicio razonado sobre la calidad de ese determinado aspecto del proyecto. Además es conveniente, siempre que se pueda, resaltar los puntos débiles y fuertes de cada apartado, y especialmente de la propuesta global.
- b) Cada epígrafe debe ser analizado individualmente, tratando de que los criterios emitidos no se repitan en los distintos apartados a evaluar, evitando así penalizar o sobrevalorar innecesariamente un proyecto.
- c) El informe emitido como texto libre y la puntuación cuantitativa o semicuantitativa otorgada deben ser coherentes.

3.2. Evaluación de los participantes en el proyecto

Todas las propuestas de investigación, sean del tipo que sean, tienen un investigador responsable o principal (IP). En la

mayor parte de las propuestas, aunque no en todas, va acompañado por un equipo de trabajo. La evaluación de todas estas personas debe referirse a un marco temporal limitado, fijado en general por las agencias financiadoras, pero que desde la ANEP se considera que debe situarse en torno a 10 años, con especial referencia a los últimos 6.

3.2.1. Evaluación del Investigador Principal

La evaluación del IP debe realizarse a partir del análisis conjunto de su productividad científica y de su capacidad para desarrollar proyectos de investigación. En algunas convocatorias, se solicita también la capacidad formativa del IP y del grupo, que deberá realizarse en función de la trayectoria demostrada al respecto.

3.2.1.1. Productividad científica

a) Comentarios sobre las publicaciones y transferencia de conocimiento

La evaluación debe realizarse a partir del análisis de los artículos de investigación originales publicados en revistas incluidas en los registros internacionales estandarizados. Las publicaciones en suplementos y las revisiones no deben ser consideradas como los artículos originales, independientemente de que sean o no evaluadas por pares. A las publicaciones de resúmenes, de presentaciones a congresos, de casos clínicos o a las cartas al director debe

dárseles un mínimo valor, excepto en investigadores emergentes o en áreas especiales con limitada actividad de difusión de la investigación.

Dos aspectos muy importantes en la evaluación de las publicaciones son la calidad y el grado de participación en las mismas. La calidad debe ser evaluada según los índices bibliométricos al uso (JCR). Hay que dar una especial importancia a aquellas publicaciones en el primer cuartil, y más aún en el primer decil, de su área de conocimiento. Las publicaciones más importantes de un autor son aquellas en las que aparece como autor principal o responsable (AP). Se entiende como tal cuando figura en primer o último lugar, cuando acredita que comparte el primer o último lugar o cuando es el autor para la correspondencia (corresponding autor). El hecho de figurar en segundo lugar debe analizarse en función de las características del trabajo de investigación y del entorno donde se ha realizado.

La evaluación de la transferencia de conocimiento debe realizarse en función de las patentes y de los productos transferidos a la práctica clínica ("guías clínicas"). En el caso de las patentes, se tendrán en cuenta las que estén en explotación o recién licenciadas, teniendo mucho menos valor el resto de patentes acreditadas. En el caso de las "guías clínicas", habrá que evaluar su nivel de difusión, su importancia práctica y el control de calidad a la que han sido sometidas, a la hora de concederles más o menos importancia.

b) Cuantificación de la productividad en función de las publicaciones

En general, una puntuación máxima (100 %) se otorgará a un investigador que publica regularmente en revistas incluidas en el JCR, figurando como AP en publicaciones del primer cuartil (una media de 1-2 publicaciones/año), encontrándose algunas de estas dentro del primer decil (una media de 1 publicación/1-2 años). Una puntuación media (50 %) se otorgará un investigador que publica regularmente en revistas incluidas en el JCR (una media de 1-2 publicaciones/año), figurando como AP en 2 publicaciones del primer cuartil.

Estos criterios son orientativos, y la experiencia de los evaluadores u otros criterios adicionales como el impacto en la comunidad científica, pueden modificarlos. Además, en determinadas áreas con limitada actividad de difusión de la investigación, como enfermería o atención primaria, estos criterios deben ser modulados. Al final, en función de la calidad, número y autoría de las publicaciones, se asignará una puntuación general a este apartado de la productividad.

c) Cuantificación final de la productividad científica

La puntuación otorgada a las publicaciones debe modificarse con los siguientes criterios:

- Investigadores que hayan hecho contribuciones muy relevantes en su cam-

po de conocimiento o que hayan publicado artículos con especial impacto en la comunidad científica: máximo de valoración

- Investigadores que publican en revistas de ámbito general en la ciencia, más allá de su propia área de conocimiento: mejorar la valoración.

- Investigadores con una actividad significativa en el campo de la transferencia de conocimiento: mejorar la valoración significativamente.

- Investigadores con una trayectoria de investigación corta: adecuar la valoración al período evaluado.

- Investigadores con una trayectoria de investigación dilatada, con pocas publicaciones como AP: disminuir la valoración.

- Investigadores que publican habitualmente en áreas de bajo impacto científico, no relacionadas con su actividad principal: disminuir la valoración.

- Investigadores que no acreditan ninguna publicación como AP: no deberían recibir una evaluación favorable como IP de proyectos.

- Investigadores con actividad asistencial que realizan habitualmente investigación: mejorar la valoración, siempre que la convocatoria no lo haga específicamente.

3.2.1.2. Capacidad para desarrollar proyectos de investigación

a) *Comentarios sobre los proyectos*

Sólo se considerarán los proyectos

financiados en convocatorias competitivas. La relevancia de los mismos se graduará según la siguiente escala:

- Proyectos europeos y nacionales
- Proyectos de comunidades autónomas
- Otros proyectos

b) Valoración de la capacidad para desarrollar proyectos

Una puntuación máxima (100 %) se otorgará a un investigador que es IP de forma regular en proyectos nacionales o europeos (una media de 1 proyecto/3-4 años). Una puntuación media (50 %) se otorgará a un investigador que ha sido IP en otros proyectos, incluyendo al menos 1 de comunidades autónomas.

Con estos criterios orientativos, y en función del número, agencia financiadora y el hecho de ser o no IP, se asignará una puntuación general a los proyectos.

c) Valoración final de la capacidad para desarrollar proyectos

Los investigadores que consigan de forma regular financiación europea, siendo líderes de proyecto, o aquellos que obtengan fondos privados que culminen en transferencia de conocimiento acreditada (patentes, guías clínicas) deberán ser especialmente bien valorados.

3.2.1.3. Evaluación global

La evaluación global del IP se basará

en la consideración conjunta de los epígrafes 4.2.1.1. y 4.2.1.2. En general, se atribuirá al apartado “publicaciones” un peso del 70 %, y al apartado de “proyectos” un peso del 30 %. No obstante, habrá que matizar, en función de algunas peculiaridades:

- Los investigadores que acrediten una productividad científica excelente, según los criterios expuestos en el apartado 4.2.1.1., pero sin proyectos financiados, no deberán ser penalizados por ello. De hecho, la puntuación final podría ser incrementada.

- Los investigadores que reciban una financiación regular para sus proyectos pero con escasos resultados científicos, o de poca calidad, deberán ser penalizados, disminuyendo la puntuación final otorgada.

3.2.2. Evaluación del equipo de investigación

Debe realizarse según la productividad de los distintos investigadores implicados en la propuesta (50 %) y la adecuación del equipo a las tareas planteadas (50 %). La evaluación de los distintos investigadores que participan en el proyecto debe hacerse según los criterios expuestos para el IP, si bien no tan exigentes y considerándolos en su conjunto. De hecho, en el caso de estudiantes, residentes o doctorandos la producción científica debe evaluarse en el contexto de su trayectoria profesional, y en ningún caso debe

penalizarse al grupo por incluir a este personal en formación. La adecuación debe basarse en la capacidad del equipo para llevar a cabo los objetivos que se presentan en el proyecto.

3.3. Evaluación de la calidad científica y de la viabilidad de la propuesta

En el proceso de evaluación de un proyecto se suele disociar el análisis de la calidad del de la viabilidad, siendo el peso otorgado a la primera superior al de la segunda. No obstante, es difícil evaluar estos dos aspectos de forma totalmente independiente. Para que los análisis sean independientes, la evaluación de la viabilidad debe centrarse en el análisis de los aspectos logísticos que pueden condicionar, de una forma u otra, el desarrollo de una propuesta.

En lo referente al análisis propiamente dicho, hay que considerar conjuntamente aspectos formales y de fondo, si bien los últimos deben prevalecer sobre los primeros. Además, hay que tener en cuenta la naturaleza de la investigación que se propone, dado que no es lo mismo evaluar un proyecto clínico que uno de investigación básica.

3.3.1. Evaluación de la calidad científica

3.3.1.1. Novedad, originalidad e innovación de la propuesta

Este es un aspecto fundamental en los proyectos de Biología Fundamental y de Biomedicina. De hecho, un proyecto

de estas aéreas puede ser formalmente impecable y ser evaluado negativamente por carecer de originalidad. En el campo de la Medicina Clínica pueden ser válidos los proyectos que abordan estudios confirmatorios o similares a los ya realizados en otras poblaciones o en patologías muy relacionadas, siempre que se justifique adecuadamente su necesidad. El riesgo en la formulación de las propuestas no debe ser considerado negativamente, si el viene avalado por un grupo de investigación con una buena trayectoria científica.

3.3.1.2. Relevancia, interés y aplicabilidad de la propuesta

Los proyectos de Biomedicina y de Medicina Clínica deben tratar de dar respuestas concretas a problemas de salud, por lo que un aspecto importante en su evaluación es que se centren en patologías relevantes, no sólo en función de su frecuencia sino de su impacto socio-sanitario y humano. La investigación que se plantea debe ser aplicable, si bien el plazo de esta aplicabilidad no puede ser el mismo en proyectos de Biomedicina que en estudios clínicos. En este apartado de aplicabilidad, hay que evaluar el potencial de un proyecto para obtener resultados transferibles al ámbito diagnóstico/terapéutico, o para generar patentes. El apoyo de una compañía/empresa, especialmente si es de tipo económico (presupuesto para

sufragar parte del proyecto, personal, reactivos, materia prima), debe ser considerado muy positivamente. Algunas agencias financiadoras solicitan, entre los epígrafes a analizar cuantitativamente, una evaluación específica de la “aplicabilidad”. En este caso, el análisis aquí comentado no debe ser tenido en cuenta a la hora de evaluar la calidad.

3.3.1.3. Adecuación en la formulación de objetivos

Aunque se trata de un aspecto aparentemente formal, unos objetivos claros, no redundantes, exentos de formulaciones conceptuales y metodológicas, cuantificables a ser posible, ponen en evidencia una claridad de conceptos que facilitará el desarrollo de la propuesta. Una categorización en “Objetivo Principal” y “Objetivos Secundarios” es recomendable, siempre que sea posible y especialmente en los proyectos de investigación clínica.

3.3.1.4. Planteamiento conceptual

El análisis del contexto en el que se realiza la investigación propuesta debe estar bien planteado, permitiendo inferir con facilidad la hipótesis y los objetivos que se plantean. La bibliografía aportada debe ser correcta y, en general, actualizada. Un proyecto debe ser evaluado especialmente bien si los solicitantes acreditan una experiencia

previa en el área, bien con artículos ya publicados bien con datos preliminares sobre el proyecto que se propone.

3.3.1.5. Planteamiento metodológico

En la evaluación metodológica difieren radicalmente los distintos proyectos en ciencias de la vida, en función de que incluyan o no estudios en seres humanos. En general, todos los proyectos tienen que demostrar: a) que la muestra a estudiar es válida para los objetivos que se plantean; b) que los métodos a desarrollar son asequibles para el grupo; c) que el proyecto se ajusta a las normas éticas; y d) que se han considerado las posibles eventualidades y sesgos que pueden limitar la validez de los resultados obtenidos.

En los proyectos de Biología Fundamental y de Biomedicina, es especialmente importante que los investigadores acrediten su capacidad para desarrollar las técnicas propuestas, aunque este requerimiento puede ser soslayado si:

- a) el grupo dispone de Servicios centrales de apoyo con experiencia,
- b) se propone subcontratar la realización de esas aproximaciones,
- c) se propone incorporar investigadores con experiencia o
- d) se propone colaborar con grupos expertos, que acrediten fehacientemente su disponibilidad para esta colaboración.

Tabla 1. Valoración metodológica y calidad de los proyectos

	Óptimo	Intermedio	Mínimo
Sujetos			
Selección	Citan y correcto	Se puede deducir razonablemente	No citan y no se deduce con claridad
Muestreo	Citan y correcto	Se puede deducir razonablemente	No citan y no se deduce con claridad
Tamaño muestra	Citan y lo estiman correctamente	Citan y se basan en experiencia previa razonable	No lo citan
Diseño	Citan y correcto	Se puede deducir razonablemente	No citan y no se deduce con claridad
Variables	Citan y explican		No
Plan de análisis	Citan, explican, se ajusta a objetivos		No

En el caso de los proyectos donde se realizan estudios en seres humanos, las características de la muestra, y determinados aspectos muy específicos del diseño experimental, deben ser tenidos muy en cuenta, según se recoge en la tabla 1, dónde se hace referencia a tres tipos de proyectos, en función de su calidad.

Un caso especial es el de aquellos proyectos que incluyen estudios en seres humanos de forma complementaria a otros estudios en distintos modelos experimentales. En estos casos, si bien se deben tener en cuenta los criterios incluidos en la tabla, el análisis no debe ser tan exhaustivo, y la evaluación debe realizarse en el contexto global de la propuesta.

Un aspecto importante a considerar, en ciertos proyectos de investigación,

es la capacidad de los solicitantes para establecer relaciones coherentes entre los objetivos propuestos y la metodología planteada. Proyectos en los que los métodos son una mera enumeración de técnicas, sin una clara relación con los objetivos, pueden poner en evidencia un desconocimiento de la realidad de la investigación que se propone.

3.3.2. Evaluación de la viabilidad

3.3.2.1. Adecuación de los objetivos y la metodología a las características del grupo

Se trata de un punto complejo, dado que tanto el grupo como la metodología han sido ya evaluados. Lo que hay que tener en cuenta en este apartado es, si desde un punto de vista estrictamente organizativo, el grupo que plantea la propuesta puede abordar la misma.

3.3.2.2. Adecuación de la distribución de tareas

Este aspecto se relaciona estrechamente con el anterior, reflejando que existe un plan para organizar la realización de las tareas propuestas.

3.3.2.3. Adecuación del plan de trabajo

El plan de trabajo suele reflejar la claridad de ideas y la experiencia previa del grupo. En este apartado se debería valorar positivamente la mención de dificultades/problemas previstos durante el proyecto, y el planteamiento de alternativas para resolver los problemas potenciales.

3.3.2.4. Adecuación del entorno de trabajo y equipamiento disponible

Algunos proyectos dependen de apoyos específicos (servicio de radiactividad), equipamiento (instrumentos) o herramientas (modelos animales) de los que el grupo no dispone en el momento de la realización de la propuesta. En este caso, la disponibilidad de tales requisitos en el momento del inicio de la investigación debe estar explicitada y acreditada en el proyecto, para evitar la financiación de proyectos cuyos objetivos pueden resultar inabordables. El caso de los modelos animales es especialmente relevante, y debería calcularse su necesidad (número de animales) y acreditar en el proyecto que se dis-

pondrá de un abastecimiento suficiente para el desarrollo del proyecto (establecimiento de colonias propias del investigador o garantías de suministro por parte del grupo colaborador).

3.3.2.5. Adecuación del presupuesto

Un presupuesto razonable es fundamental en la evaluación de la viabilidad. No obstante, su análisis debe incluirse en este apartado sólo en aquellos casos en los que las agencias financiadoras no soliciten una evaluación independiente, cuantitativa o semicuantitativa, del presupuesto.

3.4. Importancia relativa de los criterios a evaluar: el equilibrio entre el grupo y el proyecto de investigación

Las agencias financiadoras, de acuerdo con la ANEP, cuantifican la importancia relativa de estos criterios, de forma que la evaluación final de una propuesta de investigación será la suma ponderada de cada una de sus partes. No obstante, una propuesta no debe ser informado de forma favorable si:

- a) La calidad de la propuesta no supera el 40 % del estándar establecido.
- b) La viabilidad no supera el 40 % del estándar establecido.
- c) La evaluación conjunta del IP y del grupo de investigación no supera el 40 % del estándar establecido, excepto en convocatorias para investigadores jóvenes o grupos emergentes o ante un determinado perfil de IP.

4. Consideraciones finales

La figura 1 trata de resumir el proceso de evaluación integrado. En algunas partes de la figura, se propone un peso ponderado para cada apartado. En otras, las marcadas con un ¹, la importancia de cada apartado vendrá

determinada por las agencias evaluadoras en conjunción con la ANEP. La cuantificación de la productividad se basará en las publicaciones ², pero esta puntuación debe ser modulada por las actividades de transferencia ³. La productividad del grupo de investigación debe realizarse de forma integrada ⁴.

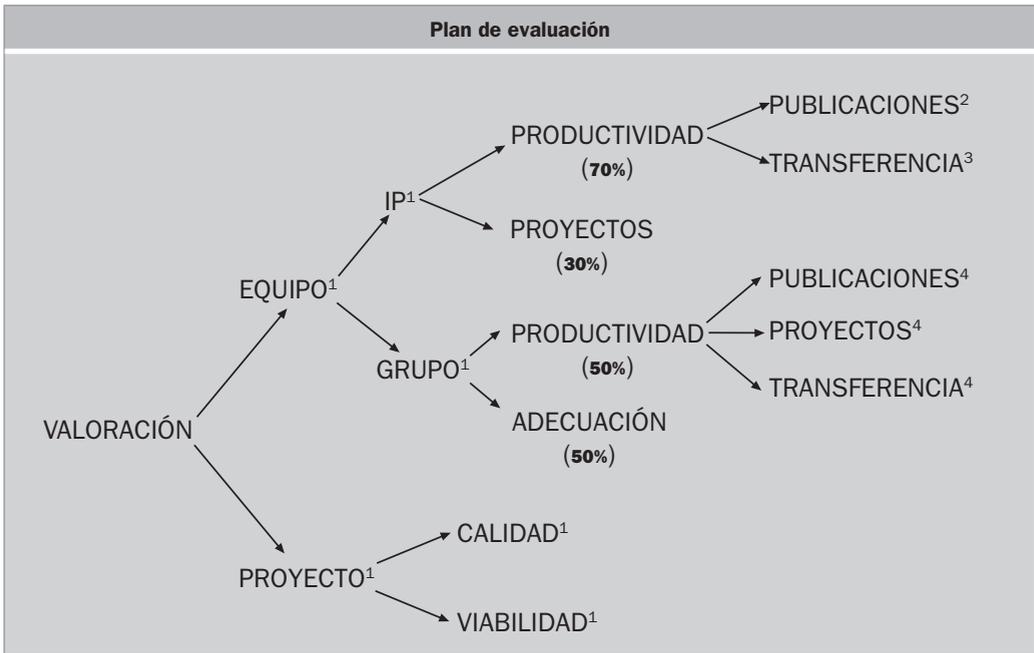


Figura 1. Proceso de evaluación integrado (explicación de las referencias en el texto)

Convocatorias y requisitos para obtener financiación pública de proyectos de investigación biomédica **3**

Juan Manuel Pérez-Ortega

Licenciado en Documentación. Técnico de apoyo de evaluación.*

Elena Sanz-Martul

Licenciada en Psicología. Técnico de apoyo de evaluación.*

José Antonio Fernández-Formoso

Licenciado en Biología. Técnico de apoyo de evaluación.*

Álvaro Roldán-López

Licenciado en Documentación. Jefe de Servicio.*

Margarita Blázquez-Herranz

Licenciada en Medicina. Jefe de Área.*

Fernando Gómez-López

Licenciado en Medicina. Jefe de Área.*

**Subdirección General de Evaluación y Fomento de la Investigación (SGEFI).
Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Ciencia e Innovación. Madrid.*

1. Introducción
2. Acción Estratégica de Salud (AES)
 - 2.1. Recursos Humanos
 - 2.2. Proyectos de investigación en salud
3. Ciclo de vida de las ayudas a la investigación: evaluación, selección y priorización
 - 3.1. Proceso de evaluación de proyectos
 - 3.2. Evaluación de las ayudas de Recursos Humanos
4. Análisis de las causas de no financiación de los proyectos de investigación
5. Bibliografía

1. Introducción

La aspiración colectiva de toda comunidad hacia el bienestar social y a la mejora de la expectativa y calidad de vida, constituyen demandas sociales prioritarias que deben ser afrontadas por los poderes públicos y la sociedad en general. La atención sanitaria es un instrumento imprescindible para alcanzar estos objetivos y no debe, ni puede, desarrollarse eficientemente en términos económicos, sociales y éticos, sin adecuados programas que fomenten la investigación y la incorporación de recursos humanos, amparando los derechos y garantías de los sujetos participantes en la experimentación y avalando las mejores prácticas investigadoras.

Los sistemas sanitarios afrontan retos como son: la aparición y rápida extensión de enfermedades infecciosas; los trastornos neurodegenerativos y la depresión; las enfermedades neoplásicas; la obesidad y el síndrome metabólico; la diabetes y sus efectos secundarios; las enfermedades cardiovasculares y de riñón, causantes todas ellas de una alta morbilidad, mortalidad y pérdida potencial de años productivos¹. La sociedad no es ajena a estos desafíos, como demuestra el hecho que el área de Medicina y Salud, con un 79%, sea la primera en la lista de preferencia de los ciudadanos respecto a sus demandas en priorización de investigación en Salud².

Potenciar, reforzar y mejorar la investigación en salud, con adecuados programas

que cubran la formación de sus profesionales y la investigación básica fundamental (orientada a la enfermedad), la investigación aplicada y clínica (orientada al paciente), la investigación en servicios de salud y epidemiológica (orientada a poblaciones) y la evaluación y desarrollo de tecnologías y herramientas sanitarias, junto con mecanismos que sirvan de nexo entre la producción de conocimiento y su aplicación en la práctica clínica (investigación traslacional)³, redundará en un incremento de la calidad que los servicios sanitarios prestan a los ciudadanos en la prevención, la promoción, la predicción, el diagnóstico, el tratamiento y la rehabilitación de las enfermedades, así como en un cuidado más ético y eficiente de los pacientes.

La investigación en salud que España pueda realizar hoy, y su rápida transferencia tecnológica, son las bases del desarrollo de la biomedicina del mañana y, como consecuencia, de la mejor práctica posible de la medicina clínica y asistencial⁴.

2. Acción estratégica de salud (AES)

La Administración General del Estado, promueve y fomenta la investigación, el desarrollo y la innovación sanitaria a través de una acción estratégica (AE) específica de salud, incluida en el VI Plan Nacional de I+D+i (2008-2011) instrumento de programación en el que se establecen los objetivos y prioridades de la política de investigación e innovación a medio plazo. El Plan Nacional se enmarca dentro de la Estrategia Nacional

de Ciencia y Tecnología (ENCYT), constituido como documento que integra los principios que han de regir las políticas y programas de investigación e innovación durante el periodo comprendido entre 2008 y 2015^{5,6}.

La Acción Estratégica de Salud (AES) se configura, dentro del VI Plan Nacional, como acción integral y horizontal que pone en juego todos los instrumentos necesarios para alcanzar la consecución de su objetivo general: *generar conocimiento para preservar la salud y el bienestar de la ciudadanía, así como para el desarrollo de los aspectos preventivos, diagnósticos, curativos, rehabilitadores y paliativos de la enfermedad, reforzando e incrementando la competitividad y capacidad de I+D+I del Sistema Nacional de Salud (SNS) y de las empresas relacionadas con el sector.*

Para el cumplimiento de sus objetivos, propone cinco líneas de actuación: Recursos humanos, Proyectos de investigación, Infraestructuras, Articulación e internacionalización del sistema y Acciones complementarias de refuerzo, estructurados a través de diferentes subprogramas y ayudas que se articulan en una sola convocatoria⁷ y orden de bases⁸. Esta apuesta por la simplificación persigue evitar duplicidades y alcanzar una mayor visibilidad y facilidad de interpretación.

2.1. Recursos humanos

Entre los objetivos que establece la Acción Estratégica de Salud se encuentra el de aumentar el número y la calidad de los Re-

ursos Humanos en I+D+i en salud. Para ello, la línea de actuación de Recursos Humanos, formada por los subprogramas de formación y movilidad, y de contratación e incorporación, ofrece un conjunto de modalidades de ayudas que conforman un modelo de carrera de investigación, además de abordar otras necesidades del sistema con modalidades complementarias.

2.2. Proyectos de investigación en salud

El subprograma Proyectos de Investigación en Salud, plantea explícitamente unos objetivos estratégicos (ver tabla 1).

Todas las propuestas de Proyectos de Investigación en Salud, deberán adecuarse a las líneas de investigación, definidas como prioritarias en la AES (ver tabla 2).

Nos encontramos, por tanto, en el marco de lo que conceptualmente entendemos como investigación priorizada, en oposición a la investigación libre, con una formulación explícita de los objetivos, líneas y estrategias de financiación por parte de los poderes públicos, que exige a los científicos y al conjunto del Sistema Español de Ciencia y Tecnología (SECYT) aplicabilidad y solución de problemas sociales concretos, orientando la financiación de aquellas propuestas que presenten excelencia científica, y además estén en consonancia con las necesidades nacionales y puedan producir un mayor retorno para la sociedad,

Tabla 1. Objetivos estratégicos de los Proyectos de Investigación en Salud (AES)

– Financiar líneas de investigación de calidad estable, evitando la fragmentación de los grupos de investigación, de forma que alcancen un tamaño óptimo para adquirir masa crítica, fomentando la participación de investigadores con dedicación única a cada proyecto.
– Promover la financiación del primer proyecto de investigación, de calidad contrastada, de investigadores con actividad asistencial.
– Apoyar la financiación de proyectos de investigación solicitados por investigadores contratados Miguel Servet, Ramón y Cajal y del programa de estabilización de investigadores del SNS.
– Fomentar proyectos coordinados que hagan posible: <ul style="list-style-type: none"> a) La creación de contextos de cooperación científica en los que se evidencie la interacción de grupos de investigación biomédica básica, con grupos de investigación biomédica clínica y grupos de investigación epidemiológica y en servicios de salud, como medio de acelerar la transferencia de resultados a la práctica clínica b) La cooperación público-privada mediante proyectos en red que potencien la investigación en tecnología en salud, telemedicina, e-salud y en sistemas de información para el SNS.
– Incentivar la participación del personal investigador que realiza tareas asistenciales en el SNS como investigador principal en proyectos.

máxime en un contexto macroeconómico con recursos públicos en I+D+i limitados.

En este escenario los diferentes actores implicados en la investigación biosanitaria: investigadores, comisiones de investigación, Comités de Ética en Investigación Clínica (CEIC), fundaciones, hospitales, etc., deben conocer los mecanismos de evaluación, selección y priorización, de las candidaturas al programa de recursos humanos y de las propuestas de investigación, que se presentan en concurrencia competitiva a los programas de financiación pública de la AES. Por nuestra parte, las agencias gestoras de la financiación, debemos hacer una ejercicio de divulgación del procedimiento y ciclo de vida de las ayudas a la investigación, que posibilita la optimización de la inversión pública en I+D+i.

3. Ciclo de vida de las ayudas a la investigación: evaluación, selección y priorización

Las ayudas a la investigación se desarrollan en un ciclo de vida que consta de cuatro etapas: 1) Presentación de solicitudes y resolución de admisión; 2) Evaluación “ex ante”, selección, priorización y resolución de financiación, 3) Ejecución, evaluación de seguimiento y explotación de resultados, 4) Finalización y evaluación “ex post” (ver figura 1).

3.1. Proceso de evaluación de proyectos

La Subdirección General de Evaluación y Fomento de la Investigación (SGEFI-FIS) sigue el un procedimiento de revisión por pares (*peer review*). Definido a menudo como el menos

Tabla 2. Líneas de investigación prioritarias de la AES**Línea 1: Tecnologías moleculares y celulares de aplicación a la salud humana**

- Investigación biológica integrativa y de sistemas
- Predicción, diagnóstico y seguimiento de enfermedades y monitorización de la respuesta terapéutica
- Prevención, desarrollo de nuevos fármacos y terapias innovadoras
- Biotecnología, nanomedicina y bioingeniería

Línea 2: Investigación traslacional y clínica sobre la salud humana

- Cerebro. Enfermedades Neurológicas y Mentales
- Pediatría. Salud de la mujer. Envejecimiento
- Enfermedades Infecciosas
- Cáncer
- Enfermedades Cardiovasculares
- Diabetes y Obesidad
- Enfermedades Raras
- Enfermedades Respiratorias
- Enfermedades del Aparato Locomotor y Tejido Conectivo
- Enfermedades Hepáticas y Digestivas
- Enfermedades Crónicas e Inflamatoria

Línea 3: Investigación en salud pública, salud ambiental y salud laboral, y dependencia y Servicios de salud

- Transferencia de los resultados de la investigación clínica a la práctica clínica
 - Calidad, eficiencia, sostenibilidad y solidaridad del SNS
 - Seguridad del paciente y prevención del error
- Salud Pública
- Salud Laboral
- Salud Ambiental
- Dependencia
- Variabilidad de la práctica clínica
- Percepción, satisfacción y calidad de vida

Línea 4: Investigación en medicamentos, terapia celular y ensayos clínicos

- Investigación en medicamentos y desarrollo de tecnologías farmacéuticas
- Investigación, desarrollo e innovación en fármacos para el tratamiento de las enfermedades más relevantes
- Investigación en terapia celular
- Investigación clínica sin interés comercial, ensayos clínicos independientes en general, y en particular, en medicamentos huérfanos y en población pediátrica

Línea 5: Investigación en tecnologías para la salud

- Telemedicina
- E-Salud
- Sistemas de información para el SNS

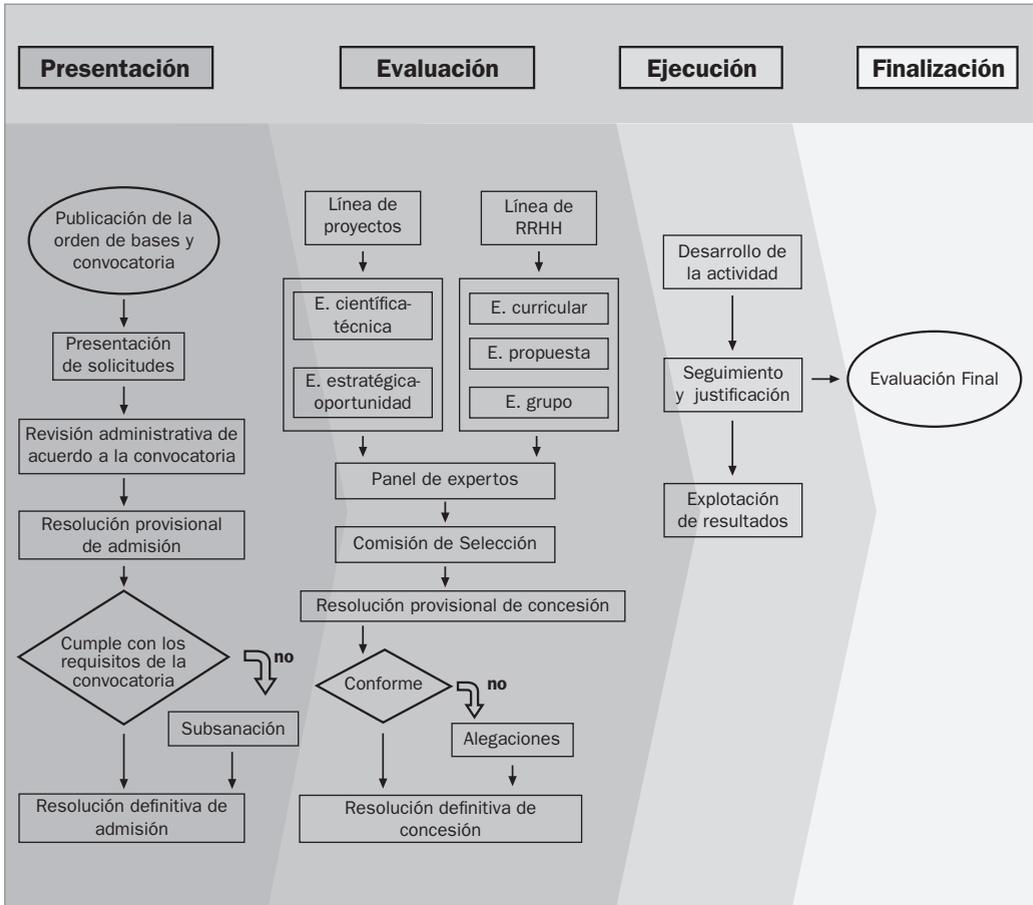


Figura 1: Etapas y proceso de las ayudas a la investigación

malo de cuantos mecanismos existen para valorar la calidad de una propuesta científica⁹ y, con independencia de las críticas a las que se ha visto sometido, existe cierto consenso en que es un sistema riguroso en el que las preguntas, hipótesis y propuestas robustas de investigación sobreviven bien a las distintas opiniones de expertos en la materia¹¹ y permite obtener un juicio válido para la toma de decisiones respecto a la priorización, selección y financiación¹².

El procedimiento evaluativo se fundamenta en la co-responsabilidad y la confianza. Los investigadores, las comisiones de investigación, los CEIC y los entes beneficiarios (fundaciones, hospitales, universidades, OPIs) son responsables de la veracidad de la información que se presenta en la documentación requerida; deben ser capaces de acreditarla; y garantizar las autorizaciones e informes legalmente establecidos, considerados como preceptivos¹³. Siendo custodios de los mismos, sin perjuicio del sometimiento a las ac-

tuaciones de comprobación de la SGEFI-FIS u otros órganos de control competentes.

Por su parte, los revisores y evaluadores voluntarios, son responsables de la evaluación imparcial de acuerdo a los estándares de las especialidades bio-sanitarias, exigiéndose por parte de la SGEFI-FIS un compromiso ético, bajo los siguientes criterios¹⁴:

3.1.1. Confidencialidad

La documentación entregada para su evaluación es confidencial y no se debe difundir, copiar o utilizar para otros fines ajenos a la revisión y juicio de experto. Este compromiso afecta también al contraste de opiniones en las reuniones o paneles de las comisiones técnicas de evaluación y a las deliberaciones de la comisión de selección.

3.1.2. Imparcialidad y ausencia de conflictos de interés

La revisión de experto se basa en juicios de valor, en muchos casos subjetivos, sobre la validez, relevancia y factibilidad de una propuesta de investigación. Los evaluadores deben ser neutrales y estar libres de sesgos. Si el evaluador tiene un interés directo o indirecto respecto al proyecto a evaluar debe comunicarlo al presidente de la comisión técnica de evaluación, sin perjuicio que la sospecha de presencia de conflicto de interés aconseje su no elección.

3.1.3. Competencia y ausencia de beneficio del proceso de evaluación

La competencia científica y técnica es un requisito clave de selección de revisor, si a un evaluador se le asignase un proyecto fuera de su área de especialización, deberá rechazarlo, lo mismo ocurre en caso de insuficiencia de tiempo para realizarla. La evaluación es laboriosa, y los evaluadores no deben obtener beneficios directos del proceso, que es voluntario, implica un fuerte compromiso personal y reporta una remuneración mínima.

3.1.4. Respeto

Las críticas y valoraciones deben realizarse con corrección y profesionalidad, respetando el pluralismo científico y sin valoraciones peyorativas de las capacidades de los investigadores. No son admisibles argumentos “*ad hominem*”.

Establecidos los principios éticos de corresponsabilidad y confianza, el proceso de evaluación, no comienza hasta que finaliza la revisión administrativa de las propuestas presentadas, realizada por el personal de la SGEFI-FIS. La convocatoria exige la presentación de las solicitudes de ayuda en formularios estandarizados, tanto para los aspectos científicos (memoria de proyecto de investigación, currícula del investigador principal y miembros del equipo investigador o del candidato) como para los documentos preceptivos de naturaleza administrativa. El objeto de estos formularios,

desde la perspectiva evaluativa, es asegurar que se dispone de información suficiente y homogénea para la evaluación de las propuestas, detectando aquellas solicitudes que carecen de la documentación necesaria e impidiendo que proyectos incompletos pasen al proceso evaluador. Toda la documentación debe presentarse dentro de los plazos establecidos en la convocatoria, considerándose la recibida fuera de plazo como no válida resultando el proyecto no admitido, mecanismo que garantiza el principio de concurrencia competitiva, dentro de los límites impuestos en la Ley 30/1992 de Régimen Jurídico de las Administraciones Públicas y del Procedimiento Administrativo Común.

La revisión administrativa se complementa con la revisión y validación de las áreas de evaluación de la Agencia Nacional de Evaluación y Prospectiva (ANEP), comisiones técnicas de evaluación de la SGEFI-FIS y

Tabla 3. Comisiones técnicas de evaluación SGEFI-FIS y áreas de evaluación ANEP

Comisiones Técnicas de Evaluación SGEFI-FIS
Cáncer
Enfermedades cardiovasculares
Enfermedades neurológicas y mentales
Enfermedades infecciosas y SIDA
Enfermedades genéticas y modelos de enfermedad
Enfermedades crónicas, inflamatorias, nefrológicas y respiratorias
Enfermedades endocrinas, digestivas y cirugía
Epidemiología, salud pública y ocupacional
Servicios de salud, tecnologías sanitarias y telemedicina
Pediatría, salud de la mujer y envejecimiento
Bioingeniería, Nanomedicina y Biotecnología

Áreas de evaluación ANEP

Área Biología Fundamental y de Sistemas (BFS)

Área de Biomedicina (BMED)

Área de Medicina Clínica y Epidemiología (MCLI)

línea de investigación prioritaria de la AES, a la que se adscribe el proyecto de acuerdo con lo expresado en la solicitud por el investigador principal (ver tabla 3).

El procedimiento formal de evaluación¹⁵ consta de dos fases: evaluación científico-técnica y, evaluación estratégica y de oportunidad (ver figura 2).

La evaluación científico-técnica se realiza por la ANEP¹⁶. Para cada una de las solicitudes se recaba la revisión de, al menos, dos expertos que de modo confidencial, anónimo y de forma independiente, emiten sus evaluaciones. La asignación de expertos se realiza por los coordinadores de área, teniendo en cuenta los criterios de especialización, independencia, objetividad, ausencia de conflicto de intereses, confidencialidad y lejanía territorial. Con la información de los informes individuales, los equipos de coordinación elaboran un informe de síntesis científico-técnico para cada proyecto. Esta evaluación se realiza de acuerdo a los criterios establecidos en la convocatoria (tablaz 4. Ítems de evaluación científico-técnica).

De forma paralela a la evaluación científico-técnica, las comisiones técnicas de evaluación de la SGEFI-FIS, constituidas en paneles proceden a realizar la evaluación estratégica y de oportunidad, dando lugar

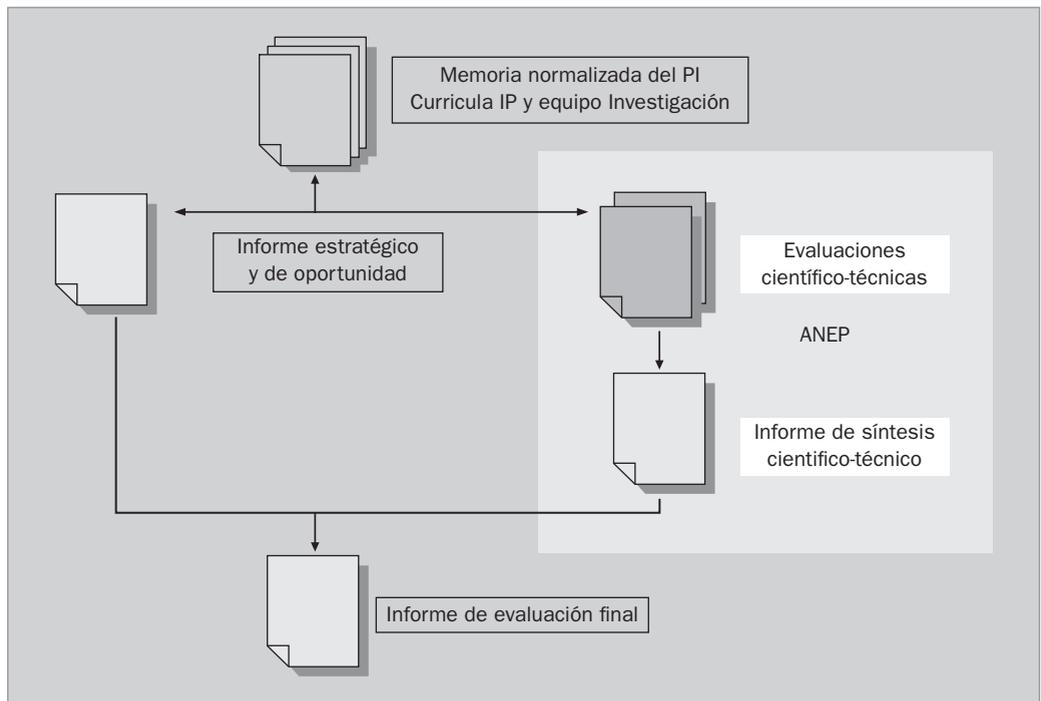


Figura 2. Procedimiento de evaluación de la SGEFI-FIS

a un informe para cada solicitud, en él se establece su adecuación a los objetivos y prioridades de la convocatoria y en suma a la Acción Estratégica en Salud (ver tabla 5).

Una vez evaluadas todas las propuestas, cada comisión técnica de evaluación junto a los representantes de la ANEP se reúne en sesiones de panel, procediendo a la priorización de los proyectos. Es en este punto cuando las dos evaluaciones, científico-técnica y estratégica-oportunidad confluyen, obteniéndose una visión en conjunto de los proyectos presentados a cada área y línea temática de prioridad. En estas sesiones, siguiendo el principio de contraste de opiniones, se unifican crite-

rios, se discuten calificaciones de ambas evaluaciones, y se elabora el informe final de cada proyecto que recoge los aspectos más relevantes del proceso evaluativo, estableciéndose una lista priorizada de proyectos por cada Comisión Técnica de Evaluación, que es trasladada posteriormente, por parte de la SGEFI-FIS, a la Comisión de Selección constituida por lista nominal según BOE de cada convocatoria.

La comisión de selección, bajo la presidencia del Subdirector General de Evaluación y Fomento de la Investigación, tomará en consideración el resultado del proceso evaluativo. A la vista de la lista priorizada de proyectos y de la propuesta de selección

Tabla 4. Ítems de evaluación científico-técnica

Valoración del Equipo de Investigación
<ul style="list-style-type: none"> – Experiencia del investigador principal y resto del equipo en el tema del proyecto. Historial científico de cada uno de los participantes con especial referencia al IP, líder científico y responsable del proyecto. – Proyectos de investigación financiados, nivel de su producción científica (publicaciones y patentes) en relación con la temática del proyecto. – Análisis de la composición del equipo investigador.
Valoración científica del Proyecto
<ul style="list-style-type: none"> – Valoración de la hipótesis de trabajo y del grado de conocimiento del equipo sobre el estado actual del tema. – Relevancia científico-sanitaria de los objetivos del proyecto. – Viabilidad y riesgos de la propuesta. – Análisis metodológico. – En el caso de proyectos coordinados: complementariedad de los equipos de investigación participantes y beneficios de la coordinación.
Valoración económica del Proyecto
<ul style="list-style-type: none"> – Adecuación de los recursos disponibles y demandados para la ejecución del proyecto. – Justificación de los medios solicitados. – Cofinanciación del proyecto.
Informe final
<ul style="list-style-type: none"> – Síntesis de los apartados precedentes. – Justificación de la calificación final. – Sugerencias para mejorar la calidad del proyecto.
<p>En el caso de que se trate de un proyecto coordinado, evaluación la adecuación de los grupos participantes y los beneficios de la coordinación.</p>
<p>Calificación cualitativa: Excelente / Bueno / Aceptable / Cuestionable / Deficiente</p>

y financiación, la comisión emitirá una propuesta de relación provisional de resultados de los proyectos declarados como financiables, valorando su adecuación a los objetivos establecidos en la convocatoria, especialmente la exclusividad del IP a un solo proyecto de investigación simultáneamente, la participación de mujeres y la equidad y equilibrio interterritorial, asignando a cada proyecto su presupuesto, según criterios de máxima eficacia en la asignación de los recursos económicos

disponibles. El órgano instructor eleva al/a la Director/a del ISCIII dicha propuesta.

El informe de la comisión de selección se complementará con la relación de proyectos considerados no financiables y sus aspectos más relevantes de la evaluación, extremo que se trasladará a los investigadores principales en la resolución provisional de concesión. A partir de este momento se abre una etapa de alegaciones que permite a los representantes de

Tabla 5. Ítems de evaluación estratégica y de oportunidad

Adecuación de los proyectos a las prioridades de la convocatoria de AES
<ul style="list-style-type: none"> – Valor traslacional y de transferencia a la práctica clínica. – Relevancia y oportunidad de financiación de la propuesta en comparación con otras de la misma área temática: <ul style="list-style-type: none"> • Está entre el 10% de los mejores proyectos • Está entre el 30% de los mejores proyectos • Está entre el 50% de los mejores proyectos • Está por debajo del 50% de los mejores proyectos – Si es un proyecto de jóvenes investigadores: valoración especial de la propuesta de ideas, métodos, conceptos, temas novedosos o innovadores.
Análisis de la estructura del equipo y de su nivel de dedicación al proyecto y área de trabajo
<ul style="list-style-type: none"> – Posición relativa del grupo en el área temática a través de publicaciones y patentes. – Nivel de dedicación al proyecto del IP (única o compartida). – Nivel de dedicación del resto de los miembros del equipo investigador. – Análisis del grupo en cuanto a su capacidad formativa, estabilidad, relaciones con otros grupos e implicaciones asistenciales. – ¿Realiza el IP tareas asistenciales en el SNS? – En el caso afirmativo ¿es su primer proyecto de investigación? – El IP es contratado Miguel Servet, Ramón y Cajal o del programa de Estabilización del SNS.
Plan de difusión y potencial de transferencia real de los resultados del proyecto de investigación a la práctica clínica
<ul style="list-style-type: none"> – Plan de difusión. – Potencial de transferencia real de los resultados del proyecto de investigación a la práctica clínica.
Consecución de los objetivos en ayudas solicitadas anteriormente por el IP y resto del equipo
<ul style="list-style-type: none"> – Consecución de objetivos en ayudas anteriores.
Internalización de la actividad investigadora
<ul style="list-style-type: none"> – Participación del IP y de los miembros del equipo investigador en programas internacionales.
Valoración de la multidisciplinariedad del equipo de investigación
<ul style="list-style-type: none"> – Participación en el proyecto de equipos de investigación básicos, clínicos y del ámbito de la salud pública.
En caso de proyectos de investigación en tecnologías para la salud
<ul style="list-style-type: none"> – Importancia que supondría la introducción del proyecto de investigación en el Sistema Nacional de Salud.
Valoración económica del proyecto
<ul style="list-style-type: none"> – Valoración global y propuesta alternativa.
Informe final
<ul style="list-style-type: none"> – Justificación de la calificación final. – En caso de valoración negativa, especifique con claridad los aspectos que motivan el informe negativo e indican aquellos mejorables.
<p>Calificación cualitativa: Excelente / Bueno / Aceptable / Cuestionable / Deficiente</p>

los proyectos no financiados presentar contra-argumentaciones a la resolución provisional. Las alegaciones recibidas son estudiadas por los expertos científicos de cada comisiones técnicas de evaluación.

3.2. Evaluación de las ayudas de Recursos Humanos

La evaluación de estas ayudas presenta algunas diferencias con respecto a los proyectos de investigación que deben ser tenidas en consideración. De manera general la evaluación de propuestas de Recursos Humanos centra su atención en tres aspectos: candidato, propuesta y grupo. El peso de cada uno de estos aspectos varía en función de la experiencia en investigación del candidato, al que

se va dando más protagonismo a medida que avanza en su carrera de investigación (Figura 3).

Aunque existen elementos particulares en cada modalidad de ayuda, existen elementos comunes a la mayoría de ellas. Entre ellos debemos destacar la valoración para los candidatos de sus estancias, en especial las prolongadas en centros de prestigio internacional, y sus publicaciones. La calidad científica y el grado de traslación son los elementos que más se tienen en cuenta de las propuestas. Y los grupos de investigación son valorados, principalmente, por la capacidad de estos para atraer fondos de investigación y por la visibilidad y la posición de liderazgo en las publicaciones de su jefe de grupo.

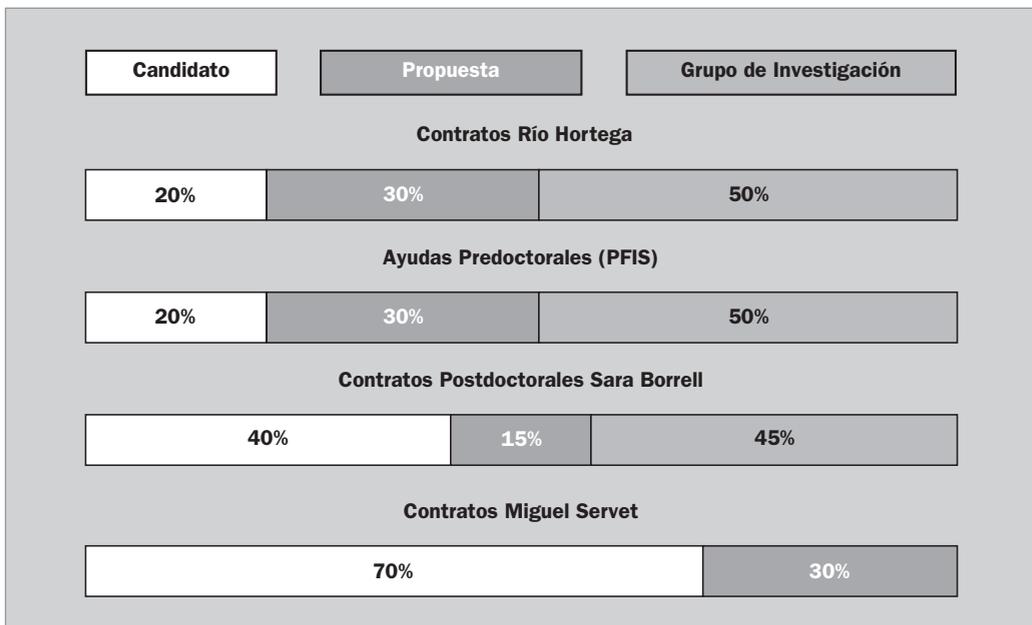


Figura 3. Aspectos principales en la evaluación de Recursos Humanos

Estas particularidades son atendidas por una comisión técnica de evaluación de Recursos Humanos, conformada por investigadores de distinta procedencia, especialidad y tipo de centro, que se ocupa de manera específica de la evaluación de estas ayudas.

Cada modalidad de ayuda es evaluada por un panel formado por un número de evaluadores que varía en función del número de propuestas a evaluar y que es seleccionado por la comisión técnica de evaluación obedeciendo a criterios de experiencia, especialidad, equilibrio territorial, paridad y rotación. Toda la evaluación se realiza de manera presencial y en panel con la intención de homogeneizar al máximo las valoraciones de un grupo heterogéneo de expertos que evalúa propuestas presentadas por investigadores de distintas especialidades. A cada evaluador se le asignan un número de solicitudes que debe valorar. Una vez evaluadas todas las propuestas cada experto defiende sus evaluaciones ante el resto del panel y se genera una lista priorizada que ordena de manera decreciente las solicitudes en función de la valoración cuantitativa que el panel acuerda finalmente de manera consensuada. Esta lista priorizada se presenta a la comisión de selección siguiendo un procedimiento muy similar al descrito para los proyectos de investigación.

4. Análisis de las causas de no financiación de los proyectos de investigación

En la convocatoria 2009 del Subprograma de Proyectos de Investigación en Salud, se

presentaron 1.773 solicitudes, de las cuales fueron admitidas administrativamente y evaluadas 1.689.

El porcentaje de proyectos financiados fue de un 37,06%, muy similar al de convocatorias anteriores.

405 de los proyectos que no resultaron financiados en la resolución provisional de concesión, presentaron alegación a dicha resolución. Sólo el 19,31% de las alegaciones interpuestas fueron estimadas.

Tabla 6. Proyectos de investigación no financiados y número de causas de no financiación

Nº CAUSAS	Nº PI	%
3	290	28,16
2	238	23,11
4	213	20,68
5	158	15,34
6	60	5,83
1	48	4,66
7	18	1,75
8	4	0,39
9	1	0,10

Si analizamos las causas de los proyectos que no fueron financiados en resolución provisional, se pone de manifiesto que las causas suelen ser múltiples. En la tabla 6 se recogen el número de proyectos y el número de causas.

Las causas de no financiación se han agrupado en cuatro bloques: 1) aquellas relacionadas con el investigador principal

Tabla 7. Bloques de causas de no financiación	
Bloque 1. IP, equipo y coordinación	28,52 %
Experiencia investigadora y producción científica del IP limitada	
Experiencia Investigadora y producción científica del equipo limitada	
Coordinación Innecesaria	
Bloque 2. Presupuesto	7,91%
Críticas al presupuesto	
Bloque 3. Proyecto	51,92%
Limitado conocimiento del estado del arte tema de investigación	
Limitaciones en la hipótesis de trabajo	
Limitaciones metodológicas	
Limitada relevancia científico sanitaria	
Limitaciones en el plan de trabajo	
Limitaciones en el plan de difusión	
Bloque 4. Causas estratégicas y de oportunidad	11,65%
Inadecuación a las prioridades de la convocatoria	
La no exclusividad del IP al proyecto, por estar participando en otros proyectos al mismo tiempo	
La no exclusividad del EQUIPO al proyecto, por estar participando en otros proyectos al mismo tiempo	
No asistencial	
Carente de valor traslacional	

y el equipo de investigación; 2) el presupuesto solicitado; 3) en relación con el diseño del proyecto; y 4) basado en criterios estratégicos y de oportunidad, según convocatoria. A su vez estos cuatro bloques se desglosan en diversos epígrafes que se relacionan en la tabla 7.

Como se refleja, tanto en la tabla 7, como en la figura 4, las causas relacionadas con el proyecto, son principalmente los moti-

vos de la no financiación (51,92%), seguidas del bloque de la experiencia del investigador principal y equipo (28,52%).

Entre las causas más habituales tenemos las causas relacionadas con la metodología del proyecto, la experiencia limitada, tanto del investigador principal, como la del resto de los miembros que forman el equipo, y el planteamiento de las hipótesis presentadas en los proyectos.

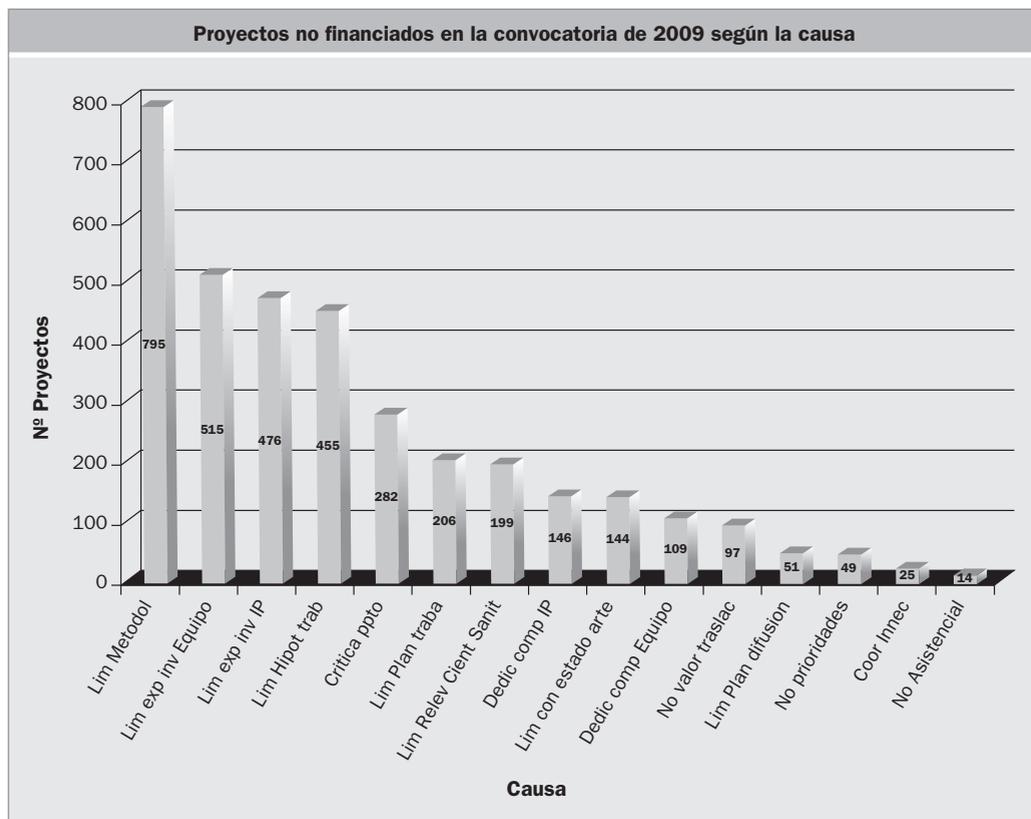


Figura 4. Principales causas de no financiación

5. Bibliografía

1. Present Status and Future Strategy for Medical Research in Europe : EMRC White Paper. 2008. p. 29 [recurso electrónico] [citado 11 mayo 2010] Disponible en: <http://http://www.esf.org/search.html>
2. FECYT. Percepción Social de la Ciencia y la Tecnología en España. 2008. Madrid: FECYT, 2009. p. 140. [recurso electrónico] [citado 11 mayo 2010] Disponible en: <http://icono.fecyt.es/contenido.asp?dir=03-Estudios/401Prpcpcion/20-Percepcion>
3. Wehling, M. Translational medicine: science or wishful thinking? J of Translational Medicine 2008; 6: 31-3
4. Pablo F. de, Arenas J. Introducción al Plan Nacional de Investigación Desarrollo e Innovación 2008-2011: la acción estratégica en salud. Med. Clin 2008; 130: 223-7.
5. VI Plan Nacional de Investigación Científica, Desarrollo e Innovación Tecnológica 2008-2011.
6. Estrategia Nacional de Ciencia y Tecnología (ENCYT). Madrid : FECYT, 2007.

7. Resolución de 22 de febrero de 2010, conjunta de la Secretaría de Estado de Investigación y del Instituto de Salud "Carlos III" por la que se aprueba la convocatoria correspondiente al año 2010 de concesión de ayudas de la AES, en el marco del PN de I+D+i 2008-2011. BOE 58 de 8-03-2010.
8. Orden SCO/523/2008, de 27 de febrero, por la que se establecen las bases reguladoras de la concesión de ayudas de la iniciativa estratégica de investigación en salud en el marco de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica, y del Plan Nacional de I+D+i 2008-2011. BOE 52 29-02-2008.
9. Trilla, A. El proceso formal de evaluación de proyectos de investigación en el Fondo de Investigación Sanitaria. *Enferm Clin.* 2007; 17: 32-6.
10. Agencia Nacional de Evaluación y Prospectiva (ANEP). [Sede web] [recurso electrónico] [citado 17 mayo 2009] Disponible: <http://www.micinn.es/portal/site/MICINN/menuitem.29451c2ac1391f1febebed1001432ea0/?vgnextoid=3cb39bc1fccf4210VgnVCM1000001d04140aRCRD>.

SECCIÓN IV

Anexo

Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial.

Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos

Adoptada por la

18ª Asamblea Médica Mundial, Helsinki, Finlandia, junio 1964

y enmendada por la

29ª Asamblea Médica Mundial, Tokio, Japón, octubre 1975

35ª Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia, octubre 1983

41ª Asamblea Médica Mundial, Hong Kong, septiembre 1989

48ª Asamblea General Somerset West, Sudáfrica, octubre 1996

52ª Asamblea General, Edimburgo, Escocia, octubre 2000

Nota de Clarificación del Párrafo 29, agregada por la Asamblea General de la AMM,
Washington 2002

Nota de Clarificación del Párrafo 30, agregada por la Asamblea General de la AMM,
Tokio 2004

59ª Asamblea General, Seúl, Corea, octubre 2008

Introducción

1. La Asociación Médica Mundial (AMM) ha promulgado la Declaración de Helsinki como una propuesta de principios éticos para investigación médica en seres humanos, incluida la investigación del material humano y de información identificables.

La Declaración debe ser considerada como un todo y un párrafo no debe ser aplicado sin considerar todos los otros párrafos pertinentes.

2. Aunque la Declaración está destinada principalmente a los médicos, la AMM ins-

ta a otros participantes en la investigación médica en seres humanos a adoptar estos principios.

3. El deber del médico es promover y velar por la salud de los pacientes, incluidos los que participan en investigación médica. Los conocimientos y la conciencia del médico han de subordinarse al cumplimiento de ese deber.

4. La Declaración de Ginebra de la Asociación Médica Mundial vincula al médico con la fórmula “velar solícitamente y ante todo por la salud de mi paciente”, y el Código Internacional de Ética Médica afirma que:

“El médico debe considerar lo mejor para el paciente cuando preste atención médica”.

5. El progreso de la medicina se basa en la investigación que, en último término, debe incluir estudios en seres humanos. Las poblaciones que están subrepresentadas en la investigación médica deben tener un acceso apropiado a la participación en la investigación.

6. En investigación médica en seres humanos, el bienestar de la persona que participa en la investigación debe tener siempre primacía sobre todos los otros intereses.

7. El propósito principal de la investigación médica en seres humanos es comprender las causas, evolución y efectos de las enfermedades y mejorar las intervenciones preventivas, diagnósticas y terapéuticas (métodos, procedimientos y tratamientos). Incluso, las mejores intervenciones actuales deben ser evaluadas continuamente a través de la investigación para que sean seguras, eficaces, efectivas, accesibles y de calidad.

8. En la práctica de la medicina y de la investigación médica, la mayoría de las intervenciones implican algunos riesgos y costos.

9. La investigación médica está sujeta a normas éticas que sirven para promover el respeto a todos los seres humanos y para proteger su salud y sus derechos individuales. Algunas poblaciones sometidas

a la investigación son particularmente vulnerables y necesitan protección especial. Estas incluyen a los que no pueden otorgar o rechazar el consentimiento por sí mismos y a los que pueden ser vulnerables a coerción o influencia indebida.

10. Los médicos deben considerar las normas y estándares éticos, legales y jurídicos para la investigación en seres humanos en sus propios países, al igual que las normas y estándares internacionales vigentes. No se debe permitir que un requisito ético, legal o jurídico nacional o internacional disminuya o elimine cualquiera medida de protección para las personas que participan en la investigación establecida en esta Declaración.

Principios para toda investigación médica

11. En la investigación médica, es deber del médico proteger la vida, la salud, la dignidad, la integridad, el derecho a la autodeterminación, la intimidad y la confidencialidad de la información personal de las personas que participan en investigación.

12. La investigación médica en seres humanos debe conformarse con los principios científicos generalmente aceptados y debe apoyarse en un profundo conocimiento de la bibliografía científica, en otras fuentes de información pertinentes, así como en experimentos de laboratorio correctamente realizados y en animales, cuando sea oportuno. Se

debe cuidar también del bienestar de los animales utilizados en los experimentos.

13. Al realizar una investigación médica, hay que prestar atención adecuada a los factores que puedan dañar el medio ambiente.

14. El proyecto y el método de todo estudio en seres humanos debe describirse claramente en un protocolo de investigación. Este debe hacer referencia siempre a las consideraciones éticas que fueran del caso y debe indicar cómo se han considerado los principios enunciados en esta Declaración. El protocolo debe incluir información sobre financiamiento, patrocinadores, afiliaciones institucionales, otros posibles conflictos de interés e incentivos para las personas del estudio y estipulaciones para tratar o compensar a las personas que han sufrido daños como consecuencia de su participación en la investigación. El protocolo debe describir los arreglos para el acceso después del ensayo a intervenciones identificadas como beneficiosas en el estudio o el acceso a otra atención o beneficios apropiadas.

15. El protocolo de la investigación debe enviarse, para consideración, comentario, consejo y aprobación, a un comité de ética de investigación antes de comenzar el estudio. Este comité debe ser independiente del investigador, del patrocinador o de cualquier otro tipo de influencia indebida. El comité debe considerar las leyes y reglamentos vigentes en el país donde se

realiza la investigación, como también las normas internacionales vigentes, pero no se debe permitir que éstas disminuyan o eliminen ninguna de las protecciones para las personas que participan en la investigación establecidas en esta Declaración. El comité tiene el derecho de controlar los ensayos en curso. El investigador tiene la obligación de proporcionar información del control al comité, en especial sobre todo incidente adverso grave. No se debe hacer ningún cambio en el protocolo sin la consideración y aprobación del comité.

16. La investigación médica en seres humanos debe ser llevada a cabo sólo por personas con la formación y calificaciones científicas apropiadas. La investigación en pacientes o voluntarios sanos necesita la supervisión de un médico u otro profesional de la salud competente y calificado apropiadamente. La responsabilidad de la protección de las personas que toman parte en la investigación debe recaer siempre en un médico u otro profesional de la salud y nunca en los participantes en la investigación, aunque hayan otorgado su consentimiento.

17. La investigación médica en una población o comunidad con desventajas o vulnerable sólo se justifica si la investigación responde a las necesidades y prioridades de salud de esta población o comunidad y si existen posibilidades razonables de que la población o comunidad, sobre la que la investigación se realiza, podrá beneficiarse de sus resultados.

18. Todo proyecto de investigación médica en seres humanos debe ser precedido de una cuidadosa comparación de los riesgos y los costos para las personas y las comunidades que participan en la investigación, en comparación con los beneficios previsibles para ellos y para otras personas o comunidades afectadas por la enfermedad que se investiga.

19. Todo ensayo clínico debe ser inscrito en una base de datos disponible al público antes de aceptar a la primera persona.

20. Los médicos no deben participar en estudios de investigación en seres humanos a menos de que estén seguros de que los riesgos inherentes han sido adecuadamente evaluados y de que es posible hacerles frente de manera satisfactoria. Deben suspender inmediatamente el experimento en marcha si observan que los riesgos que implican son más importantes que los beneficios esperados o si existen pruebas concluyentes de resultados positivos o beneficiosos.

21. La investigación médica en seres humanos sólo debe realizarse cuando la importancia de su objetivo es mayor que el riesgo inherente y los costos para la persona que participa en la investigación.

22. La participación de personas competentes en la investigación médica debe ser voluntaria. Aunque puede ser apropiado consultar a familiares o líderes de la comunidad, ninguna persona competente debe

ser incluida en un estudio, a menos que ella acepte libremente.

23. Deben tomarse toda clase de precauciones para resguardar la intimidad de la persona que participa en la investigación y la confidencialidad de su información personal y para reducir al mínimo las consecuencias de la investigación sobre su integridad física, mental y social.

24. En la investigación médica en seres humanos competentes, cada individuo potencial debe recibir información adecuada acerca de los objetivos, métodos, fuentes de financiamiento, posibles conflictos de intereses, afiliaciones institucionales del investigador, beneficios calculados, riesgos previsibles e incomodidades derivadas del experimento y todo otro aspecto pertinente de la investigación. La persona potencial debe ser informada del derecho de participar o no en la investigación y de retirar su consentimiento en cualquier momento, sin exponerse a represalias. Se debe prestar especial atención a las necesidades específicas de información de cada individuo potencial, como también a los métodos utilizados para entregar la información. Después de asegurarse de que el individuo ha comprendido la información, el médico u otra persona calificada apropiadamente debe pedir entonces, preferiblemente por escrito, el consentimiento informado y voluntario de la persona. Si el consentimiento no se puede otorgar por escrito, el proceso

para lograrlo debe ser documentado y atestiguado formalmente.

25. Para la investigación médica en que se utilice material o datos humanos identificables, el médico debe pedir normalmente el consentimiento para la recolección, análisis, almacenamiento y reutilización. Podrá haber situaciones en las que será imposible o impracticable obtener el consentimiento para dicha investigación o podría ser una amenaza para su validez. En esta situación, la investigación sólo puede ser realizada después de ser considerada y aprobada por un comité de ética de investigación.

26. Al pedir el consentimiento informado para la participación en la investigación, el médico debe poner especial cuidado cuando el individuo potencial está vinculado con él por una relación de dependencia o si consiente bajo presión. En una situación así, el consentimiento informado debe ser pedido por una persona calificada adecuadamente y que nada tenga que ver con aquella relación.

27. Cuando el individuo potencial sea incapaz, el médico debe pedir el consentimiento informado del representante legal. Estas personas no deben ser incluidas en la investigación que no tenga posibilidades de beneficio para ellas, a menos que ésta tenga como objetivo promover la salud de la población representada por el individuo potencial y esta investigación no puede realizarse en personas competentes y la

investigación implica sólo un riesgo y costo mínimos.

28. Si un individuo potencial que participa en la investigación considerado incompetente es capaz de dar su asentimiento a participar o no en la investigación, el médico debe pedirlo, además del consentimiento del representante legal. El desacuerdo del individuo potencial debe ser respetado.

29. La investigación en individuos que no son capaces física o mentalmente de otorgar consentimiento, por ejemplo los pacientes inconscientes, se puede realizar sólo si la condición física/mental que impide otorgar el consentimiento informado es una característica necesaria de la población investigada. En estas circunstancias, el médico debe pedir el consentimiento informado al representante legal. Si dicho representante no está disponible y si no se puede retrasar la investigación, el estudio puede llevarse a cabo sin consentimiento informado, siempre que las razones específicas para incluir a individuos con una enfermedad que no les permite otorgar consentimiento informado hayan sido estipuladas en el protocolo de la investigación y el estudio haya sido aprobado por un comité de ética de investigación. El consentimiento para mantenerse en la investigación debe obtenerse a la brevedad posible del individuo o de un representante legal.

30. Los autores, directores y editores todos tienen obligaciones éticas con respecto a la publicación de los resultados de su

investigación. Los autores tienen el deber de tener a la disposición del público los resultados de su investigación en seres humanos y son responsables de la integridad y exactitud de sus informes. Deben aceptar las normas éticas de entrega de información. Se deben publicar tanto los resultados negativos e inconclusos como los positivos o de lo contrario deben estar a la disposición del público..En la publicación se debe citar la fuente de financiamiento, afiliaciones institucionales y conflictos de intereses. Los informes sobre investigaciones que no se ciñan a los principios descritos en esta Declaración no deben ser aceptados para su publicación.

Principios aplicables cuando la investigación médica se combina con la atención médica

31. El médico puede combinar la investigación médica con la atención médica, sólo en la medida en que tal investigación acredite un justificado valor potencial preventivo, diagnóstico o terapéutico y si el médico tiene buenas razones para creer que la participación en el estudio no afectará de manera adversa la salud de los pacientes que toman parte en la investigación.

32. Los posibles beneficios, riesgos, costos y eficacia de toda intervención nueva deben ser evaluados mediante su comparación con la mejor intervención probada existente, excepto en las siguientes circunstancias:

- El uso de un placebo, o ningún tratamiento, es aceptable en estudios para los que no hay una intervención probada existente.

- Cuando por razones metodológicas, científicas y apremiantes, el uso de un placebo es necesario para determinar la eficacia y la seguridad de una intervención que no implique un riesgo, efectos adversos graves o daño irreversible para los pacientes que reciben el placebo o ningún tratamiento. Se debe tener muchísimo cuidado para evitar abusar de esta opción.

33. Al final de la investigación, todos los pacientes que participan en el estudio tienen derecho a ser informados sobre sus resultados y compartir cualquier beneficio, por ejemplo, acceso a intervenciones identificadas como beneficiosas en el estudio o a otra atención apropiada o beneficios.

34. El médico debe informar cabalmente al paciente los aspectos de la atención que tienen relación con la investigación. La negativa del paciente a participar en una investigación o su decisión de retirarse nunca debe perturbar la relación médico-paciente.

35. Cuando en la atención de un enfermo las intervenciones probadas han resultado ineficaces o no existen, el médico, después de pedir consejo de experto, con el consentimiento informado del paciente o de un representante legal autorizado, puede permitirse usar intervenciones no comprobadas, si, a su juicio, ello da al-

guna esperanza de salvar la vida, restituir la salud o aliviar el sufrimiento. Siempre que sea posible, tales intervenciones deben ser investigadas a fin de evaluar su seguridad y eficacia. En todos los casos, esa información nueva debe ser registrada y, cuando sea oportuno, puesta a disposición del público.

22.10.2008

