

Investigación biomédica en tiempos de la pandemia de COVID-19. Algunas reflexiones éticas



La investigación en torno a la COVID-19, en el contexto del confinamiento y ante la urgencia de conocer todos los aspectos relacionados con la enfermedad, ha dado lugar a un conjunto de situaciones con importantes implicaciones éticas: la adaptación del consentimiento informado; la escasez de investigaciones multicéntricas bien organizadas, no redundantes y con información pública disponible; y una proliferación de documentos científicos, no revisados por pares, que en algunos casos han resultado ser de poco valor.

Carmen Ayuso

Directora científica del Instituto de Investigación Sanitaria Fundación Jiménez Díaz (IIS-FJD, UAM)

Línea^{FGCSIC}
COVID

Introducción

A mediados de marzo, el Gobierno español decretó el estado de alarma como consecuencia de la situación sanitaria creada en nuestro país por la pandemia causada por el coronavirus SARS-CoV-2¹. Desde entonces, el número creciente de casos, enfermos y fallecidos, no solo en España sino en todo el mundo, ha puesto en marcha una ingente cantidad de iniciativas de investigación encaminadas a conocer todos los aspectos biológicos relacionados con la enfermedad y a encontrar medidas eficaces de prevención, curativas o paliativas de la COVID-19. Esta actividad investigadora, en un escenario globalmente insólito y difícil, ha dado lugar a retos éticos que nunca antes se habían afrontado de un modo tan intenso.

A continuación, se describen algunos de ellos, evitando entrar en el tema de la investigación clínica con medicamentos² o en cuestiones éticas no relacionadas con la investigación, como las inequidades ligadas a las poblaciones pobres o vulnerables³ o exclusivamente clínicas⁴, ya que ello excedería con mucho las posibilidades de esta sucinta reflexión.

Dificultades de la actividad investigadora durante la pandemia y desafíos éticos

El confinamiento obligado para la inmensa mayoría de investigadores experimentales, con el cierre de los laboratorios no clínicos, dificultó o impidió totalmente el desarrollo de proyectos de investigación básica, a la vez que favoreció el planteamiento de muchas iniciativas que, sin embargo, no

podían ejecutarse. Como consecuencia, muchos investigadores manifestaron en los medios de comunicación tanto su impotencia y frustración, como su deseo de ayudar en tareas sanitarias⁵, sobre todo ligadas al diagnóstico (extracción de RNA y realización de la PCR viral), aunque dado el riesgo de errores con impacto para la salud (sobre todo los falsos negativos) por confusión de muestras o por el uso de sistemas no homologados para diagnóstico fuera del entorno sanitario⁶, en todo momento se consideró que el apoyo al diagnóstico debía hacerse con las debidas garantías.

Pese a las dificultades señaladas, es notorio que la respuesta a numerosas cuestiones científicas relacionadas con la pandemia ha llegado de la mano de la investigación básica o fundamental, siendo varios los ejemplos que se han producido con éxito en nuestro país⁷.

La actividad investigadora desplegada en torno al virus SARS-CoV-2 ha generado un conjunto de retos éticos que nunca antes se habían afrontado de un modo tan intenso

Durante el periodo crítico de confinamiento aparecieron no pocos documentos y publicaciones que demostraron ser de poco valor o incluso contraproducentes

Por otra parte, estimulados por la necesidad y apoyados por convocatorias de las agencias financiadoras estatales e iniciativas privadas⁸⁻¹⁰, proliferaron los estudios que planteaban el análisis de las muestras y datos clínicos de los pacientes, aun cuando, a menudo, los científicos estaban lejos físicamente de la cabecera de los enfermos. Mientras, en muchos centros asistenciales, los biobancos estaban cerrados y el personal de apoyo de estas y otras plataformas se encontraba teletrabajando. Por ello, tanto la obtención de datos y muestras como el proceso de consentimiento informado precisaron una revisión y una adaptación que asegurase las condiciones éticas para su uso en investigación, en este nuevo contexto.

Además, la situación real y percibida de aislamiento y la urgencia por atender de modo inmediato las cuestiones asistenciales, favoreció otro fenómeno: la escasez de investigaciones multicéntricas bien organizadas y eficaces, no redundantes y con información pública disponible¹¹⁻¹², lo que restaría calidad ética y científica y validez a los estudios¹²⁻¹³.

Por último, y sin agotar todos los posibles temas objeto de análisis ético,

la necesidad de disponer rápidamente de resultados que fueran de utilidad para guiar el estudio y tratamiento de los pacientes propició una avalancha de documentos en borrador, no revisados por pares (*pre-prints*), incluso de publicaciones, con ejemplos que demostraron ser de poco valor o incluso contraproducentes (de los que ha habido posteriores retractaciones¹⁴), en ocasiones entre las publicadas en las revistas de mayor impacto¹⁵⁻¹⁶.



Recogida de muestras procedentes de pacientes afectados de COVID-19 para un estudio de investigación en el IIS-FJD, UAM

Proceso de consentimiento informado

En paralelo a lo descrito para el ámbito de la investigación básica, en los hospitales y otros centros sociosanitarios la situación era, como sabemos, muy difícil, y tanto el necesario aislamiento por el riesgo infeccioso como la situación de sobrecarga asistencial y de escasez de equipos de protección individual hacían casi imposible el proceso de obtención de consentimiento informado, tal y como suele realizarse de modo habitual. Este proceso, en condiciones normales, consiste en la lectura de la hoja de información para el participante junto con una entrevista personal, con posibilidad de formulación de preguntas por su parte y aclaración de cuestiones por el investigador y, por último, la firma del formulario por parte de aquel, otorgando su consentimiento, así como la del investigador.

Como se mencionó más arriba, queda al margen de este artículo lo referente al consentimiento informado en el seno

Las recomendaciones éticas, en la nueva situación, sirvieron para poner orden en un proceso en el que había cierto desconcierto

de un ensayo clínico o de un estudio observacional con medicamentos, por cuanto estos revisten unas características especiales que deben abordarse de modo separado y en profundidad (para obtener más información de estos aspectos, se pueden consultar los documentos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, AEMPS¹⁷). Para el caso de estudios o proyectos de investigación con datos y muestras (no ensayos clínicos), tanto la AEMPS¹⁷ como la Red Nacional de Biobancos¹⁸ y el Comité de Bioética de España¹⁹ emitieron recomendaciones sobre las formas de obtener el consentimiento informado, adaptando las normas éticas y legales²⁰ y flexibilizándolas, que sirvieron de orientación a numerosos comités de ética de la investigación.

Estas recomendaciones tenían por objeto “evitar el riesgo de contagio, permitiendo el registro de la voluntad del paciente” y recogían lo reflejado en la normativa legal²⁰, así como consideraciones éticas²¹⁻²³, que resaltan la existencia de “motivos importantes de interés público e intereses vitales del interesado (...) necesario para fines humanitarios, incluido el control de epidemias y su propagación”¹⁹. Así, se presentan distintas opciones para la obtención de dicho consentimiento, por ejemplo verbalmente a través de los clínicos al cuidado del paciente, pero que, en todo caso, debe reflejarse documentalmente en la historia clínica de la persona e intentar confirmar por escrito siempre que sea posible, haciendo un esfuerzo razonable para conseguirlo, o incluso su exención.

Sin embargo y en último término, “en esta situación, la investigación solo puede ser realizada después de ser considerada y aprobada por comités de ética de la investigación”²¹, tal y como indican las guías, como la *Declaración de Helsinki* (punto 32)²⁴, las *Pautas éticas* del Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) y la Organización Mundial de la Salud (pauta 10)²⁵, entre otras, y la regulación jurídica^{20,26}.

Estos documentos de recomendaciones éticas, en la nueva situación, sirvieron para ordenar y ayudar en un proceso en el que había cierto desconcierto y gran diversidad de pautas, como lo demuestran los comentarios sobre el marco ético en algunos estudios publicados²⁷. Asimismo, recuerdan la necesidad y obligatoriedad de revisión ética por parte de los comités éticos de investigación de todos los estudios de investigación que se planteen.

Valor científico de la investigación. Estudios multicéntricos

La validez científica y el rigor metodológico es uno de los requerimientos éticos de toda investigación científica²². Ante una pandemia como la actual, es necesario que las investigaciones cuenten con un número de observaciones suficientes para tener la potencia estadística adecuada y poder extraer resultados concluyentes. Por ello, resulta de particular importancia

el desarrollo de investigaciones multicéntricas con una metodología común.

Sin embargo, como ya se mencionó, han sido pocos los estudios de este tipo que se han puesto en marcha durante la crisis sanitaria¹¹⁻¹². En el registro de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios sobre estudios observacionales con medicamentos en COVID-19²⁸, se recogieron 134 estudios a primeros de julio, de los que solo 51 (38%) son multicéntricos, existiendo numerosos solapamientos entre sus contenidos.



Registro de muestras procedentes de pacientes afectados de COVID-19 para un estudio de investigación en el IIS-FJD, UAM

Es una responsabilidad de la ciencia de nuestro país el colaborar y promover estudios multicéntricos que cuenten con un número suficiente de observaciones y garanticen resultados concluyentes

Este hecho, muy llamativo, dado que España fue uno de los países europeos con mayor número de casos, pone de manifiesto cierta ineficacia por la ausencia de sinergias en el uso de los recursos y por la posible debilidad de los resultados finales. La mayoría de las conclusiones sobre aspectos epidemiológicos,

biológicos o terapéuticos descansan en estudios con decenas de miles de pacientes. Es una responsabilidad de la ciencia de nuestro país el colaborar y promover dichos estudios.¹²

Resulta necesario, por tanto, establecer cauces para la colaboración, tanto desde

las propias direcciones científicas de los centros como desde instancias estatales, haciendo recomendaciones desde la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios o el Instituto de Salud Carlos III que la propicien y permitan estudios de calidad.



Carmen Ayuso

Doctora en Medicina y Cirugía por la Universidad Autónoma de Madrid en 1985, su trayectoria profesional ha estado ligada tanto a la docencia y la investigación como a la gestión y los aspectos asistenciales. Entre los numerosos cargos que desempeña, cabe mencionar los de responsable de la Unidad de Investigación U704 del CIBERER, jefa de servicio de Genética del Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz (desde 2010), jefa corporativa de Departamento de Hospitales Públicos Quirónsalud (desde 2015) y directora científica del Instituto de Investigación Sanitaria Fundación Jiménez Díaz (desde 2009). Carmen Ayuso ha trabajado en 86 proyectos de investigación, en muchos de los cuales ha ejercido como investigadora principal. Cuenta con más de 450 publicaciones científicas, 71 libros o capítulos de libros y 15 guías clínicas, enfocadas a enfermedades raras, consejo genético y consentimiento informado en genómica. Ha recibido el premio FEDEPE (2014), el Premio Nacional de Genética (2017) y el Premio Nacional FENIN (2018). Fue miembro del Comité de Bioética de España y asesora de la Comisión Nacional de Reproducción Humana Asistida. Actualmente forma parte del Comité de Ética del CSIC.

Integridad científica: difusión de los resultados

Otro aspecto en relación con los valores éticos de la investigación es la integridad científica. Aunque la crisis sanitaria puede favorecer un cierto sentido de “urgencia” por publicar los resultados, esta necesidad no es en absoluto incompatible con el hecho de velar por la calidad de los datos.

La urgencia por publicar resultados motivada por la crisis sanitaria no debe ser incompatible con el hecho de velar por la calidad de los datos

Desde el inicio de la pandemia, y hasta primeros de julio, en *PubMed* aparecían más de 29.000 publicaciones sobre la COVID-19²⁹. Este fenómeno sin precedentes fue debido a políticas editoriales encaminadas a promover la publicación de artículos en el más corto

plazo³⁰. Además, también se ha favorecido el acceso a estos artículos.

Por otra parte, en repositorios de prepublicaciones (*pre-prints*) aparecían también numerosos documentos, que eran así difundidos antes de la revisión por pares, preceptiva para su publicación según el ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors)³¹. En el repositorio medRxiv³² aparecían a primeros de julio 6.114 artículos, distribuidos entre medRxiv (4.863) y bioRxiv (1.251).

Todo ello, junto con la necesidad de disponer de esta información, propició, en el primer caso, la aparición de publicaciones en las que los resultados no pudieron confirmarse y debieron ser retractados¹⁴⁻¹⁶.

Incluso en el caso de resultados no retractados, según un editor español³⁰, llama la atención la existencia de sesgos metodológicos, la baja aportación al conocimiento y la aceptación de casos clínicos por parte de revistas de alto impacto.

En cuanto a los datos aparecidos en formato de prepublicación, en ocasiones se interpretaron por la opinión general, incluso por los expertos³³, como datos revisados y demostrados, cuando no lo eran, lo que condujo a errores de apreciación importantes.

Algunos de los datos publicados se interpretaron como revisados y demostrados, cuando no lo eran

Por todo lo expuesto, tanto los científicos, investigadores básicos y clínicos, como las instituciones deben velar por la integridad científica, más aún en esta época, dado el impacto negativo y el riesgo para la salud de la población que pueden tener las publicaciones científicas con contenidos falsos o erróneos. Las instituciones, por su parte, deben promover la integridad científica, comprometerse con la formación de sus profesionales y desarrollar herramientas que ayuden a su promoción.

Conclusiones

La pandemia de COVID-19 ha supuesto una crisis sanitaria sin precedentes. El número de estudios de investigación biomédica planteados ha crecido de un modo exponencial, a medida y en parecida proporción a la expansión de la enfermedad, aunque su desarrollo se ha visto limitado por las dificultades inherentes al confinamiento de los científicos, la paralización de centros y plataformas y la logística de acceso a pacientes, muestras y datos. Sin embargo, la necesidad de generar conocimiento en este escenario no debe servir de excusa para no mantener la calidad ética de los estudios. Los tres aspectos que se han planteado, relacionados con la obtención del consentimiento informado, la necesidad de mantener la calidad científica y la preservación de la integridad científica en la difusión de los resultados, pueden ser abordados con el rigor necesario, con la ayuda de ciertos elementos del propio entorno científico-clínico o de las instituciones, tal y como aparece en la tabla.

Reflexión ética sobre la investigación biomédica durante la crisis sanitaria de COVID-19. Tabla resumen	
Puntos a considerar	Elementos para abordarlos
1- Revisión bioética de los estudios	<ul style="list-style-type: none"> • Adaptación del proceso de consentimiento informado • Preparación de las plataformas: Biobancos y Big Data • Revisión y dictamen de los comités de ética de la investigación
2- Revisión científica	<ul style="list-style-type: none"> • Diseños adecuados • Participación en estudios multicéntricos • Difusión sobre participación • Apoyo y recomendaciones de las instituciones
3- Revisión ética de la difusión de los resultados	<ul style="list-style-type: none"> • Datos fiables, revisados y auditables • Publicación en revistas con revisión por pares

Listado de referencias y lecturas recomendadas

- 1- Real Decreto-ley 8/2020, de 17 de marzo, de medidas urgentes extraordinarias para hacer frente al impacto económico y social del COVID-19. <https://www.boe.es/boe/dias/2020/03/18/pdfs/BOE-A-2020-3824.pdf>
- 2- Dal-Ré R, Carcas AJ, Sreeharan N. "The need to implement non-industry COVID-19 clinical trials in non-high-income countries". *Journal of Global Health*. Junio 2020. Publicación *online* en mayo 2020. <http://www.jogh.org/documents/issue202001/jogh-10-010351.pdf>
- 3- Shadmi E, Chen Y, Dourado I, *et al.* "Health equity and COVID-19: global perspectives". *International Journal for Equity in Health*. Junio 2020. <https://doi.org/10.1186/s12939-020-01218-z>
- 4- Informe del Ministerio de Sanidad sobre los aspectos éticos en situaciones de pandemia: el SARS-CoV-2. https://www.mscbs.gob.es/en/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos/200403-INFORME_PANDEMIA-FINAL-MAQUETADO.pdf
- 5- Artículo de Mariano Barbacid en *20 Minutos*, del 24 de abril de 2020. <https://www.20minutos.es/noticia/4237648/0/mariano-barbacid-obreros-construccion-esenciales-investigadores-confinados/>
- 6- Woloshin S, Patel N, Kesselheim AS. "False Negative Tests for SARS-CoV-2 Infection - Challenges and Implications". *The New England Journal of Medicine*. Junio 2020. Publicado *online* antes de su impresión. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMp2015897>
- 7- Webinar "Los expertos del CSIC responden a las preguntas sobre la Covid-19" con la participación de Margarita del Val, José Javier Ramasco, Gloria Sánchez e Iñaki Comas, celebrado el 20 de mayo de 2020. <https://www.csic.es/es/actualidad-del-csic/los-expertos-del-csic-responden-las-preguntas-sobre-la-covid-19-en-un-nuevo>
- 8- Instituto de Salud Carlos III. "Solicitud urgente de expresiones de interés para la financiación extraordinaria de proyectos de investigación sobre el SARS-CoV-2 y la enfermedad COVID-19" del 18 de marzo de 2020. <https://www.isciii.es/QueHacemos/Financiacion/Paginas/SolicitudExpresionesInteresCoVid19.aspx>
- 9- CaixaImpulse COVID-19. https://caixaimpulse.com/programme?program_id=PROGRAMME_COVID_19&program_section=OVERVIEW
- 10- Convocatoria Crue-CSIC-Santander FONDO SUPERA COVID-19. <http://www.crue.org/BoletinSG/2020/fondo%20COVID%20SANTANDER/2020.04.21%20Convocatoria%20Fondo%20SUPERA%20COVID%2019.pdf>
- 11- Dal-Ré R, Mahillo-Fernandez I. "Waste in COVID-19 clinical trials conducted in western Europe". *European Journal of Internal Medicine*. Julio 2020. [https://www.ejinme.com/article/S0953-6205\(20\)30285-5/fulltext](https://www.ejinme.com/article/S0953-6205(20)30285-5/fulltext)
- 12- Avendaño C, de Pablo I, Rodríguez A, Abad F, Cabrera L, Lobo MA, *et al.* "Recomendaciones de los comités de ética de la investigación sobre la comunicación y colaboración en los proyectos de investigación. Lecciones aprendidas tras la actividad de investigación sobre COVID-19". *ICB digital* 121. Julio 2020. <http://www.se-fc.org/images/icbdigital/121aarticulo.pdf>

13- Artículo de Cristian Segura en *El País*, del 6 de junio de 2020.

<https://elpais.com/ciencia/2020-06-05/el-nivel-de-los-articulos-cientificos-sobre-la-covid-19-ha-sido-decepcionante.html>

14- *Retraction Watch*. "Retracted coronavirus (COVID-19) papers".

<https://retractionwatch.com/retracted-coronavirus-covid-19-papers/>

15- Mehra MR, Desai SS, Ruschitzka F, Patel AN. Artículo retractado: "Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis". *The Lancet*. Mayo 2020. [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)31180-6/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)31180-6/fulltext)

16- Mehra MR, Desai SS, Kuy SR, Henry TD, Patel AN. Artículo retractado: "Cardiovascular Disease, Drug Therapy, and Mortality in Covid-19". *The New England Journal of Medicine*. Mayo 2020. <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMc2021225>

17- Agencia Española Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ministerio de Sanidad. "Medidas excepcionales aplicables a los ensayos clínicos para gestionar los problemas derivados de la

emergencia por COVID-19". <https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentosusohumano-3/2020-medicamentosusohumano-3/medidas-excepcionales-aplicables-a-los-ensayos-clinicos-para-gestionar-los-problemas-derivados-de-la-emergencia-por-covid-19/>

18- Red Nacional de Biobancos. *Gestión por los biobancos de la Red Nacional de Biobancos de la obtención de los consentimientos informados ante la pandemia para investigación sobre el SARS-COV-2 y la enfermedad COVID-19*. 27 de abril 2020. <https://redbiobancos.es/wp-content/uploads/DT-PS-0002-Informe-Gestion-Consentimiento-Informado-COVID-19.pdf>

19- Comité de Bioética de España. *Informe del Comité de Bioética de España sobre los requisitos ético-legales en la investigación con datos de salud y muestras biológicas en el marco de la pandemia de COVID-19*. 28 de abril 2020. <http://assets.comitedebioetica.es/files/documentacion/Informe%20CBE%20investigacion%20COVID-19.pdf>

20- Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica, artículos 4, 28, 51 y 60. <https://www.boe.es/boe/dias/2007/07/04/pdfs/A28826-28848.pdf>

21- London AJ, Kimmelman J. "Against pandemic research exceptionalism". *Science*. Mayo 2020. <https://science.sciencemag.org/content/368/6490/476>

22- Emanuel EJ, Wendler D, Grady C. "What makes clinical research Ethical?" *JAMA*. Mayo 2000. <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/192740>

23- Martínez R. "Los tratamientos de datos personales en la crisis del COVID-19. Un enfoque desde la salud pública". *Diario La Ley*. Marzo 2020. <https://bit.ly/2Rrzgd4>

24- Asociación Médica Mundial (AMA). *Declaración de Helsinki. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos*. 2013. <https://www.wma.net/es/policies-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigacionesmedicas-en-seres-humanos/>

25- Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) en colaboración con la Organización Mundial de la Salud (OMS). *Pautas éticas internacionales para la investigación relacionada con la salud con seres humanos*. Ginebra, 2016. https://cioms.ch/wp-content/uploads/2018/01/CIOMS-EthicalGuideline_SP_WEB.pdf

26- Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales. <https://www.boe.es/eli/es/lo/2018/12/05/3/con>

27- Ellinghaus D, Degenhardt F, Bujanda L, Buti M, Albillos A, Invernizzi P, *et al.* "Genomewide Association Study of Severe Covid-19 with Respiratory Failure". *The New England Journal of Medicine*. Junio 2020. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2020283>

28- Agencia Española Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ministerio de Sanidad. *Estudios observacionales con medicamentos sobre la COVID-19*. Consultado el 4 de julio de 2020. <https://www.aemps.gob.es/la-aemps/ultima-informacion-de-la-aemps-acerca-del-covid%e2%80%9119/informacion-sobre-investigacion-clinica-sobre-la-covid-19/estudios-observacionales-con-medicamentos-sobre-la-covid-19/>.

29- *PubMed*. Consultado el 5 de julio de 2020. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=covid+19>

30- J. Matias-Guiu. "The Role of Scientific Journal Editors During the COVID-19 Pandemic". *Neurología*. Mayo 2020. Publicación *online* en junio 2020. <https://bit.ly/2Fk7bBR>

31- International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE). "Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly work in Medical Journals." Actualización de diciembre de 2019. <http://www.icmje.org/recommendations/>

32- MedRxiv. COVID-19 SARS-CoV-2 preprints from medRxiv and bioRxiv <https://connect.medrxiv.org/relate/content/181>

33- King A. "Fast news or fake news? The advantages and the pitfalls of rapid publication through pre-print servers during a pandemic". *EMBO Reports*. Junio 2020. <https://doi.org/10.15252/embr.202050817>

Artículo núm. 04 | Septiembre 2020

COPYRIGHT © 2020 FUNDACIÓN GENERAL CSIC.
TODOS LOS DERECHOS RESERVADOS.

Prohibida su reproducción total o parcial sin permiso de los autores

