

GUÍA DE LOS PASOS A SEGUIR EN LA ELABORACIÓN DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN EN ÁREAS DE SALUD, DENTRO DEL MARCO DOCENTE DE LAS UNIVERSIDADES. EVALUACIÓN POR UN COMITÉ ETICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA (CEIC)

El presente documento se estructura en dos partes:

- 1.- Documentación que se ha de remitir a la Secretaria de un CEIC para su evaluación.
- 2.- Recomendaciones para la redacción de un protocolo de Investigación Clínica.

Se incluyen los proyectos de investigación en áreas de salud, dentro del marco docente de las Universidades, relativos a la presentación de trabajos de final de Master, Grado, residencia, tesis doctorales o solicitud de datos a la Conselleria de Sanitat, que requieran el dictamen favorable de un CEIC.

En caso de solicitar datos a la Conselleria de Sanitat, la misma, deberá ajustarse a la Resolución de 15 de octubre de 2009, del Secretario Autonómico de Sanidad, por la que se establece el procedimiento de solicitud, tratamiento y cesión de datos de carácter sanitario del sistema de información de la asistencia ambulatoria de la Agencia Valenciana de Salud de Abucasis (SIA-GAIA), modificada por la Resolución de 6 de febrero de 2012, de la Secretaria Autonómica de la Agencia Valenciana de Salud. Más información en www.san.gva.es con la siguiente ruta: profesionales/farmacia/herramientas y programas/Prosiga(SIA-GAIA).

DOCUMENTACIÓN QUE SE HA DE REMITIR A LA SECRETARIA DE UN CEIC PARA SU EVALUACIÓN.

El promotor del estudio deberá remitir la siguiente documentación a la Secretaría del CEIC. (Definición de promotor: individuo, empresa, institución u organización responsable del inicio, gestión y/o financiación de un estudio).

1.- CARTA DE PRESENTACIÓN: Escrito firmado por el Promotor/Responsable (también la ha de firmar el tutor/a) dirigido a la SECRETARÍA DEL CEIC solicitando la evaluación científica y ética del estudio. En dicha solicitud constarán los siguientes datos:

- Título, código del proyecto (si lo hubiere), número de versión y fecha de la documentación remitida.
- Nombre y apellidos del investigador principal y colaboradores.
- Servicios y centros donde se realizará el estudio.

1.1.- En el caso de que el proyecto vaya a ser presentado en alguna otra instancia, para la solicitud de ayudas, el Investigador se comprometerá **expresamente en el mismo documento o en un documento anexo**, a:

- Que la versió del proyecto enviada para su revisión al CEIC coincide con la remitida en su momento al organismo correspondiente.
- Que si por parte del CEIC se solicitaran modificaciones del proyecto, éstas se incorporarán a la versión que finalmente se llevará a cabo y serán comunicadas al organismo correspondiente.
- Que se remitirá una separata de la/s publicación/es más relevantes a que dé lugar el estudio.
- Compromiso de que los resultados del estudio se harán públicos.
- Facilitar informe final de estudio al CEIC.
- Informe anual de seguimiento al CEIC.

2.- PROTOCOLO completo (no resumen) con el proyecto del estudio definitivo (ver "Recomendaciones para la redacción de un protocolo de Investigación Clínica").

3.- HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE/SUJETO PARTICIPANTE Y CONSENTIMIENTO INFORMADO que se entregará a los participantes o si es el caso, **SOLICITUD DE EXENCIÓN** de estos documentos de manera argumentada tal y como se establece en el artículo 32 de la Declaración de Helsinki y en el artículo 58.2 de la Ley de Investigación Biomédica.

4.- CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS. Debe plantearse teniendo en cuenta la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial en su última revisión. [versión vigente: Declaración de Helsinki de Fortaleza (Brasil) Octubre 2013].

4.1.- En el caso de precisar la utilización de encuestas (cuestionarios, formularios, test o similares) cuando se utilicen como parámetro principal de evaluación o su uso sea necesario para conseguir el objetivo principal del estudio, estos deben estar validados en la lengua que se vaya a presentar al sujeto (*considerar como excepción los proyectos de investigación diseñados para validar un cuestionario o escala*). Por ello debe presentarse una copia de los mismos e indicar la referencia bibliográfica que justifique su validación en España.

5.- COMPROMISO firmado del INVESTIGADOR PRINCIPAL, y en su caso de los COLABORADORES, que participarán en el estudio aceptando las condiciones en que el estudio será realizado.

6.- CURRÍCULO resumido (se recomienda no superar 3 DINA4), **firmado y fechado DEL INVESTIGADOR PRINCIPAL y en su caso, de los COLABORADORES que participen** en el mismo (incluido por lo tanto el Currículo resumido del tutor/a).

7.- Documento justificativo de la IDONEIDAD DE LAS INSTALACIONES Y LA ACEPTACIÓN DE LA REALIZACIÓN DEL PROYECTO de investigación firmado por los responsables del Centro de salud o Servicio implicado donde va a realizarse el Estudio.

Información adicional

Url del Programa de Estudios Clínicos de Medicamentos y Productos Sanitarios en la Comunitat Valenciana (PECME): <http://www.san.gva.es/web/dgfps/pecme>

La normativa autonómica que regula estos estudios se encuentra en la Web del Programa PECME en la URL indicada y la ruta a seguir es; profesionales/farmacia/herramientas y programas/PECME.

La normativa nacional que regula este tipo de estudios puede encontrarse en la Web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.
<http://www.aemps.gob.es/investigacionClinica/portada/home.htm>

Para cualquier duda puede consultarse a la Secretaría del CEIC (los datos de contacto figuran en la Web del Programa PECME: dirección de url <http://www.san.gva.es>, e-mail: pecme_dgfps@gva.es)

LISTA DE VERIFICACIÓN

PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN DENTRO DEL MARCO DOCENTE DE LAS UNIVERSIDADES (PROGRAMA PECME)

SECRETARÍA ADMINISTRATIVA DEL CEIC _____

		SI	NO
1	Solicitud de evaluación (<i>identificará al estudio mediante el código de protocolo del promotor, el título, nº de versión y fecha e irá firmada por el solicitante+tutor/a</i>)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2	Protocolo en español	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3.	Hoja de Información al sujeto/paciente (HIP) y Consentimiento Informado (CI)/Solicitud de Exención	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4	Cuaderno de Recogida de Datos (CRD)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4.1	Las encuestas, cuestionarios, formularios, test o similares, ¿están validados en la lengua que se vaya a presentar al sujeto?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5	Compromiso firmado del Investigador Principal y colaboradores aceptando la condiciones de realización del estudio.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6	Currículo resumido, fechado y firmado del Investigador Principal y colaboradores (incluido el del tutor/a)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7	Idoneidad de las instalaciones y aceptación de la realización del estudio por los responsables del centro	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

RECOMENDACIONES PARA LA REDACCIÓN DE UN PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA.

El Protocolo de Investigación es el documento en el que se define el estudio que se pretende realizar, siendo sus principales requisitos el que sea entendible y pueda ser reproducible por otro investigador. Por ello, debe ser meticuloso aunque a la vez no farragoso ni extenso. A modo de ejemplo, sería como presentar formalmente la primeras partes de un estudio que se mandara a publicar en una revista científica, en la que exigirían una Introducción y un apartado de Material y Métodos (las siguientes partes, Resultados y Discusión no han lugar, pues el estudio todavía no ha sido realizado).

Para facilitar la labor de los potenciales investigadores clínicos, a continuación se detallan los apartados que se recomiendan sean desarrollados en la presentación de dicho Protocolo para su evaluación por el CEIC. Son recomendaciones generales que pueden abarcar a la mayoría de estudios clínicos, pero que en otros concretos podrían variar a criterio del investigador.

Estas recomendaciones sirven para facilitar la labor del CEIC evaluador y evitar demoras en su aprobación (p.ej. solicitud de aclaraciones).

ASPECTOS GENERALES

Hoja DinA4, márgenes simétricos de al menos 2 cm en cada lado.

Tamaño de letra adecuada (Arial 12) a 1,5 de espacio.

Tablas sin diseño ni sombreados.

Páginas numeradas, incluso a partir de la página título.

HOJA TÍTULO

Debe constar:

- Título del estudio.
- Código del estudio: referencia personal aportada por el investigador, para diferenciar los distintos estudios que esté realizando. Aplicar si la hay, la correspondiente recomendación formal, como por ejemplo en el caso de los EPA debe aplicarse la nomenclatura de la Orden SAS 3470/2009.
- Número y fecha de la versión: es para distinguir el protocolo inicialmente presentado (sería v. 1) del finalmente aceptado tras realizar las correcciones que se hubieran solicitado.
- Promotor: aquel que financia el estudio, si es que hubiera financiación "privada", ajena al Departamento de Salud.

- Investigador principal: nombre del investigador que coordina el trabajo, en caso de intervenir varios investigadores, y que actuará y será el interlocutor/coordinador del equipo investigador.
- Servicio o Unidad: especialidad o departamento principal que va a llevar a cabo el estudio (generalmente correspondiente al investigador principal).

INTRODUCCIÓN DEL ESTUDIO

Se debe valorar de forma concisa (resumidamente, brevemente) el estado actual de los conocimientos, la pertinencia y la factibilidad del estudio.

JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

Debe ser conciso (o breve) (conveniente unas 20 líneas, aunque hay estudios que precisan mucha mayor longitud). Solo debe presentarse la definición del **problema** a estudiar, antecedentes clínicos o terapéuticos de consistencia y otros estudios previamente publicados que sirven de base a nuestro propio estudio. Imprescindible aportar las referencias bibliográficas de las afirmaciones que se realicen.

OBJETIVOS

Definir brevemente pero con exactitud los objetivos que se persiguen con el estudio. En general, pueden clasificarse en:

- Objetivos Primarios o Principales (definen los objetivos perseguidos)
- Objetivos Secundarios, si proceden (generalmente son otros posibles resultados que pudieran encontrarse al llevar a cabo el estudio).

Hay que recordar que un buen objetivo consta de factor de estudio (o intervención en estudio), criterio de evaluación y población diana.

CONTRASTE DE HIPÓTESIS

Siempre y cuando los estudios sean analíticos.

Para responder a los objetivos primarios debe plantearse una hipótesis de trabajo (*por ejemplo: con la intervención a realizar, se mejoran o no los resultados*).

MATERIAL Y MÉTODOS

- **Diseño:** es la definición epidemiológica del tipo de estudio a realizar (por ejemplo: observacional longitudinal; prospectivo no aleatorizado; comparativo retrospectivo; etc.)
- **Población de estudio:** sobre la que se va a realizar el estudio (por ejemplo: pacientes ingresados en un servicio con una patología determinada; pacientes consecutivos con determinadas características; etc.).

- **Criterios de selección:** Defina para evitar sesgos en los resultados, los criterios de inclusión (*por ejemplo: solo adultos, solo mujeres; etc.*) y de exclusión (*por ejemplo: pacientes terminales; pacientes con ciertas comorbilidades; etc.*) de los pacientes a participar en el estudio. Es importante en lo que respecta a la edad, pues si hay una intervención inusual en menores de edad se precisaría consentimiento informado de los padres o tutores.
- **Variables principales:** son aquellas directamente relacionadas con el objetivo principal, las cuales deben definirse tanto en concepto como en la forma de valoración, que en muchos casos ya han sido descritas en publicaciones, en cuyo caso debe aportarse la referencia bibliográfica. Puede ser una o varias (*por ejemplo: si el objetivo fuera analizar si una dieta varía los niveles de colesterol, la variable principal sería dicho nivel en sangre, y debería definirse que cuantía se considera normal o patológica*)
- **Variables secundarias:** las relacionadas con los objetivos secundarios (*en el ejemplo anterior, podría ser que además analizásemos si hay diferencias por sexos o edad, con lo que estas serían variables secundarias, o si hay alteración en la función física, con lo que deberíamos definir los instrumentos utilizados para medir o categorizar ésta*).
- **Intervenciones/procedimientos a realizar:** con intervención se refiere a actuaciones a realizar sobre los pacientes y la metodología de las mismas. Debe describirse meticulosamente qué intervenciones se realizarán (si hay más de un grupo, las intervenciones en cada uno de ellos) y cómo se asignarán los pacientes a cada grupo. (quién, dónde y cómo las realizará). Con qué cronología (si hay visitas, definir su periodicidad). Cómo se obtendrán las variables. Cómo se recogerán los resultados (una hoja de recogida de datos, que debe ser anónima respecto a identificación del paciente). Quién agrupará esos resultados en una base de datos y en su caso quién los analizará.
- **Calendario:** la fecha prevista de inicio del estudio, y en su caso la prevista para terminación de inclusión de pacientes/sujetos en el estudio.
- **Análisis estadístico:** descripción de cómo se analizarán y expondrán los resultados y los métodos estadísticos a aplicar conforme al objetivo perseguido en el estudio y a los diferentes tipos de variables estudiadas. Siempre debe aportarse el nivel de significación elegido (que en general, suele ser "p" igual o menor de 0,05)
- **Cálculo del tamaño muestral:** si procede dependiendo del tipo de estudio. Cuando proceda, debe indicarse el método de cálculo elegido y en caso de basarse en datos previamente publicados aportar la referencia bibliográfica del mismo.
- **Estimación de la relevancia clínica:** En los ensayos clínicos a través de los cálculos de beneficio absoluto o reducción del riesgo absoluto, beneficio

relativo o reducción del riesgo relativo y número necesario de pacientes a tratar o NNT como medida de asociación o riesgo relativo. En los estudios analíticos se calculan las medidas de impacto, como la densidad de incidencia y la fracción atribuible a la exposición. En estudios de cohortes se calcula el riesgo relativo y en los casos y controles la Odds-Ratio. De todas estas medidas se calculan los límites de confianza al 95%.

ASPECTOS ÉTICOS

Sirven para que el CEIC evaluador identifique si existen riesgos para el paciente/sujeto en cuanto a su salud o a la privacidad de sus datos identificativos (verificar el cumplimiento de la normativa reguladora de la protección datos de carácter personal).

Cuando proceda, debe indicarse quién y cómo custodiará los datos de los pacientes y cuál será el destino final de los mismos, e indicar el titular del Fichero de Datos (FIC), declarado a la Agencia Española de Protección de Datos.

El CEIC evaluador analizará si la hoja de recogida de datos (que debe concordar con la base informatizada si se utilizase) cumple los requisitos de confidencialidad.

El Consentimiento Informado (CI) se ajustará a lo establecido en la Declaración de Helsinki (en su versión vigente) y en la normativa aplicable según el tipo de estudio.

BIBLIOGRAFÍA

Referenciar las citas bibliográficas en las que se ha basado el proyecto, tanto en la justificación, como en las variables o pruebas descritas en Material y Métodos, así como, las utilizadas en la discusión de los resultados obtenidos en el informe anual de seguimiento y en el informe final.

ANEXOS

Cuando proceda, por ejemplo para aportar la Hoja de recogida de datos, el Consentimiento Informado, Hoja de información al paciente, otros datos de interés que justifiquen o aclaren el estudio o el material y métodos, etc. También las encuestas, formularios o test utilizados.

ESTRUCTURA DEL PROTOCOLO.

Siempre que sea posible, los protocolos deberán ajustarse, de forma general, a la siguiente estructura:

- A. Título descriptivo y versión del protocolo.
- B. Responsable del estudio (nombres, títulos, grados, especialidad, lugar de trabajo y direcciones de todos los responsables, incluyendo investigador coordinador, otros investigadores y monitor cuando proceda).

C. Promotor (nombre y dirección. En su caso, titular de la autorización de comercialización).

D. Resumen:

1. Identificación del promotor y dirección.
2. Título del estudio.
3. Código del protocolo (según normas oficiales de codificación).
4. Investigador principal y dirección.
5. Tipo de centros donde se prevé realizar el estudio.
6. CEIC que lo evalúa.
7. Objetivo principal.
8. Diseño.
9. Enfermedad o trastorno en estudio.
10. Datos de los medicamentos objeto de estudio.
11. Población en estudio y número total de sujetos.
12. Calendario.
13. Fuente de financiación.

E. Plan de trabajo (tareas, hitos y cronología del estudio).

F. Objetivos generales y específicos. Fundamentos.

G. Revisión crítica de la literatura.

H. Métodos:

1. Diseño y justificación.
2. Población de estudio.
3. Fuente de información.
4. Definición operativa de variables de resultado, exposición y otras.
5. Tamaño de la muestra previsto y bases para su determinación.

6. Métodos para la obtención de los datos.
7. Manejo de los datos.
8. Análisis de los datos.
9. Control de calidad.
10. Limitaciones del diseño, de la fuente de información y de los métodos de análisis.

I. Aspectos éticos/protección de los sujetos participantes:

1. Evaluación beneficio-riesgo para los sujetos de investigación.
2. Consideraciones sobre información a los sujetos y consentimiento informado.
3. Confidencialidad de los datos.
4. Interferencia con los hábitos de prescripción del médico.

J. Procedimiento de comunicación de reacciones adversas.

K. Planes para la difusión de los resultados.

L. Recursos para la realización del estudio y asignación de tareas. Forma de suministro del medicamento. Financiación.

M. Bibliografía.

N. Modificaciones del protocolo.

Ñ. Consideraciones prácticas:

1. Informes de seguimiento y final.
2. Difusión de los resultados

O. Anexos (al menos los siguientes):

1. Anexo 1: Cuaderno de recogida de datos.
2. Anexo 2: Compromiso del investigador coordinador.
3. Anexo 3: Conformidad del CEIC.
4. Anexo 4: Ficha Técnica del medicamento investigado.
5. Anexo 5: Hoja de información a los sujetos.
6. Anexo 6: Formulario de consentimiento informado.
7. Anexo 7: Memoria económica.