

# VALORACIÓN DE LOS ASPECTOS ÉTICOS DE LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Departamento de Farmacología, Pediatría y Radiología

UNIVERSIDAD DE SEVILLA



Trabajo presentado por José María Galán González-Serna en la  
Universidad de Sevilla para la obtención del grado de Doctor por la  
Universidad de Sevilla.

*Sevilla, 2003*

**ANTONIO HEVIA ALONSO**, Profesor Titular de Farmacología del Departamento de Farmacología, Pediatría y Radiología y **FRANCISCO DE LLANOS PEÑA**, Doctor en Filosofía y Profesor Titular de la E.U. Ciencias de la Salud.

CERTIFICAN

Que el trabajo presentado por el Licenciado en Medicina y Cirugía **D. José María Galán González-Serna**, titulado "VALORACIÓN DE LOS ASPECTOS ÉTICOS DE LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA", ha sido realizado bajo nuestra dirección y reúne las condiciones para ser leído y defendido como tesis para optar al grado de Doctor.

En Sevilla a cuatro de julio de dos mil tres

Fdo: Antonio Hevia Alonso

Fdo: Francisco de Llanos Peña.

**JOSÉ MARÍA GALÁN GONZÁLEZ-SERNA**, Licenciado en Medicina y Cirugía por la Universidad de Sevilla,

CERTIFICA:

Que es autor del trabajo titulado “VALORACIÓN DE LOS ASPECTOS ÉTICOS DE LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA”, dirigido por el **Prof. D. Antonio Hevia Alonso**, Profesor Titular de Farmacología y Director del Departamento de Farmacología, Pediatría y Radiología, y por el **Prof. D. Francisco de Llanos Peña**, Doctor en Filosofía y Profesor Titular de la E.U. Ciencias de la Salud.

Y para que así conste, firmo la presente en Sevilla a cuatro de julio de dos mil tres.

Fdo: José María Galán González-Serna

## ***AGRADECIMIENTOS***

A mi esposa, Amalia, cuyo aliento ha sido la fuerza que me ha lanzado a la tarea investigadora.

A mi madre, Ana María, porque me ha enseñado los valores éticos más importantes.

A mi padre, José María, fallecido en 1995, Licenciado en Ciencias Químicas, por ser para nosotros verdadero Maestro en Humanidad.

A mis hermanas Ana María y María Teresa y a toda mi familia, por su ánimo y su confianza en mis posibilidades.

A mis abuelos, en especial a mi abuela María Castro, fallecida en 1999, por su oración durante todos mis estudios de Medicina.

Al Prof. D. Antonio Hevia Alonso, director del Departamento de Farmacología, Pediatría y Radiología de la Universidad de Sevilla, por ser maestro, director, guía constante y disponible en todo el desarrollo de este trabajo.

Al Prof. D. Francisco de llanos Peña, filósofo, bioeticista y enfermero por su dirección y sus sabias aportaciones y, sobre todo, por su amistad.

Al P. Luis Aparicio Covalada, de la Compañía de Jesús, por ser quien me mostró la Bioética como tarea de búsqueda constante de humanización y respeto a los derechos de la persona.

A los Hermanos de San Juan de Dios, fieles realizadores del carisma de la hospitalidad a favor de todo ser humano enfermo y necesitado.

A la Unidad de Investigación del Hospital Universitario Nuestra Señora de Valme de Sevilla por su voluntad de búsqueda de la verdad científica desde el respeto a los derechos fundamentales de la persona.

*A mi mujer, Amalia*

# Indice.

	Página
I. INTRODUCCIÓN.....	9
I.1. LA ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA.....	15
1.1.- Periodos históricos.....	15
1.2.- Principales códigos, regulaciones y legislaciones nacionales e internacionales.....	20
1.3.- Resumen.....	70
I.2. FUNDAMENTACIÓN ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA.....	74
2.1.- El fin de la ciencia biomédica.....	74
2.2.- Derecho a investigar y libertad de investigar.....	75
2.3.- ¿Tiene límites el derecho a la investigación?.....	76
2.4.- Principios éticos de la investigación clínica.....	79
2.5.- Ética de la relación entre el investigador y el sujeto participante.....	81
2.6.- El control social de la investigación a través de Comités Éticos de Investigación Clínica.....	86
2.7.- Resumen.....	88
II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	90
II.1.- JUSTIFICACIÓN.....	91
II.2.- HIPÓTESIS.....	93
II.3.- OBJETIVOS.....	93

III. MATERIAL Y MÉTODO.....	94
III.1.- DISEÑO DEL CUESTIONARIO GUÍA.....	95
1.1.- Material .....	95
1.2.- Método.....	96
1.2.1.- La estructura del cuestionario-guía de valoración.....	96
1.2.1.1.- Áreas éticas.....	96
1.2.1.2.- Aspectos éticos.....	97
1.2.1.3.- Datos y criterios.....	102
III.2.- APLICACIÓN DEL CUESTIONARIO GUÍA.....	102
2.1.- Material .....	102
2.2.- Método.....	103
2.2.1.- Análisis ético.....	103
2.2.2.- Aplicación del cuestionario.....	105
2.2.3.- Estudio estadístico.....	106
IV. RESULTADOS.....	107
IV.1.- GUÍA PARA VALORAR LOS ASPECTOS ÉTICOS DE LOS PROTOCOLOS DE ENSAYOS CLÍNICOS CON MEDICAMENTOS..	108
IV.2.- RESULTADOS DE APLICAR LA GUÍA EN UNA MUESTRA DE PROTOCOLOS DE ENSAYOS CLÍNICOS CON MEDICAMENTOS..	132
2.1.- Resultados globales.....	132
2.2.- Resultados por áreas éticas.....	134
2.2.1.- Datos generales.....	134
2.2.2.- Contexto de la investigación.....	135
2.2.3.- Justificación.....	136
2.2.4.- Diseño.....	137
2.2.5.- Selección de sujetos.....	140
2.2.6.- Relación riesgo/beneficio .....	143
2.2.7.- Hoja de información.....	150
2.2.8.- Consentimiento informado.....	157
2.2.9.- Seguro del ensayo.....	161
2.2.10.- Confidencialidad.....	162
2.3.- Resultados más significativos.....	163

V. DISCUSIÓN .....	164
V.1.- PROPUESTA DE UNA GUÍA PARA VALORAR LOS ASPECTOS ÉTICOS DE LOS PROTOCOLOS DE ENSAYOS CLÍNICOS CON MEDICAMENTOS.....	164
1.1.- Discusión global del cuestionario.....	164
1.2.- Discusión sobre las áreas éticas.....	167
1.2.1.- Datos generales.....	167
1.2.2.- Contexto de la investigación.....	168
1.2.3.- Justificación.....	170
1.2.4.- Diseño.....	172
1.2.5.- Selección .....	178
1.2.6.- Relación riesgo/beneficio .....	182
1.2.7.- Hoja de información.....	193
1.2.8.- Consentimiento informado.....	199
1.2.9.- Seguro del ensayo.....	202
1.2.10.- Confidencialidad.....	204
V.2.- DISCUSIÓN SOBRE LOS RESULTADOS DE APLICAR LA GUÍA EN UNA MUESTRA DE PROTOCOLOS DE ENSAYOS CLÍNICOS CON MEDICAMENTOS.....	206
2.1.- Discusión global de los resultados.....	206
2.2.- Discusión de los resultados por áreas éticas.....	206
2.2.1.- Datos generales.....	206
2.2.2.- Contexto de la investigación.....	207
2.2.3.- Justificación .....	208
2.2.4.- Diseño.....	209
2.2.5.- Selección .....	212
2.2.6.- Relación riesgo/beneficio .....	220
2.2.7.- Hoja de información.....	223
2.2.8.- Consentimiento informado.....	230
2.2.9.- Seguro del ensayo.....	232
2.2.10.- Confidencialidad.....	233
VI.- CONCLUSIONES.....	236

VII.- RESUMEN.....	238
VIII.- BIBLIOGRAFÍA.....	242
IX.- ANEXOS.....	264
1.- Anexo I. Justificación ética de las variables del cuestionario.....	265
2.- Anexo II. Estructura de la base de datos.....	277
3.- Anexo III. Resultados de aplicar el cuestionario-guía a la muestra de protocolos de ensayos clínicos seleccionada.....	289

# **I. INTRODUCCIÓN**

El propósito de obtener nuevos conocimientos ha sido uno de los esfuerzos más característicos, valorados e importantes de la humanidad a lo largo de la historia. La investigación sistemática utilizando procedimientos empíricos es un camino esencial para la obtención de conocimientos.

Los beneficios prácticos de la actividad investigadora son muchos con relación a la mejora de la salud, de la disminución de la mortalidad, de la consecución de avances significativos en el diagnóstico, pronóstico y tratamiento de enfermedades, en la mejora de las relaciones interpersonales y familiares elevando el nivel de calidad de vida de la población de manera constante y significativa.<sup>1</sup>

La ciencia experimental, por una exigencia epistemológica intrínseca, no puede prescindir de la experimentación; ésta en efecto, constituye la frontera que diferencia a las ciencias empíricas de las no empíricas.<sup>2-3</sup>

"Los progresos médicos no son imaginables sin el desarrollo de las ciencias biomédicas. El fundamento del progreso científico es el experimento; la experimentalidad cuenta entre las propiedades más sobresalientes de la ciencia moderna. Por eso mismo el progreso de la medicina tiene que apoyarse en la experimentación. La razón empírica de la medicina postula la necesidad del experimento".<sup>3</sup>

La historia de la investigación clínica farmacológica se entrelaza con la historia del reconocimiento progresivo de los derechos humanos fundamentales de la persona participante como sujeto de un estudio de investigación; ya que en todo tratamiento clínico-farmacológico y con más razón en el empírico existe un componente de experimentación inespecífica en el que existe un cierto margen de riesgo<sup>4</sup> consecuente al modo individual de capacidades reactivas y de modalidades bioquímicas en respuesta a los fármacos.

La historia del desarrollo de los derechos humanos en el contexto de una investigación clínica ha constatado situaciones en que el celo investigador del científico ha relativizado la consideración de persona plena de derechos del sujeto de investigación. Esta constatación ha

sido la causa del desarrollo de una serie de medidas externas que pretenden controlar el desarrollo de la investigación a través de una evaluación y autorización por comités independientes o del seguimiento supervisado mediante procedimientos de monitorización externa.

Sin embargo, el esfuerzo por generar un contexto controlado del desarrollo práctico de las acciones investigadoras no se encuentra exento de importantes dificultades, principalmente por dos motivos: la complejidad científica del hecho investigador que hace muy complejo un control externo eficaz y la intimidad en que dicho proyecto se desarrolla ya que es el equipo de investigación y no los controladores externos quien actúa en relación directa con los sujetos de investigación manteniendo un necesario ámbito de independencia frente a los controles externos donde entran en juego importantes elementos de carácter ético.

Sabemos que un diseño correcto desde el punto de vista metodológico es una condición ética fundamental de la investigación clínica que debe unirse a un correcto desempeño de los aspectos éticos presentes en cada momento de su desarrollo.

Sólo de la síntesis entre lo científicamente válido y lo éticamente correcto será posible obtener proyectos de investigación adecuados para la obtención de nuevos conocimientos porque respeten los derechos humanos fundamentales de los sujetos participantes.

En este sentido, un objetivo ético relevante en el proceso de autorización de un proyecto de investigación, es que los comités éticos de investigación clínica revisen la idoneidad de los aspectos metodológicos, como los antecedentes, justificación, hipótesis, objetivos, existencia de indeterminación clínica, justificación del uso de placebos, etc.; al mismo tiempo que efectúan una valoración adecuada de sus aspectos éticos, como la selección adecuada de los sujetos participantes, proporción riesgo-beneficio, hoja de información, consentimiento informado, etc.

La justificación de este trabajo se fundamenta en que utilizar una guía de evaluación específica de los aspectos éticos de los ensayos clínicos con medicamentos es un medio eficaz de conocer su calidad ética referida a los principios internacionales de la ética de la

investigación biomédica y a la protección de los derechos humanos de los sujetos participantes.

Una aportación metodológica a dicho problema es incorporar a la revisión del protocolo de ensayos clínicos una guía de evaluación que sea útil para revisar simultáneamente con los aspectos éticos, aquellos otros más relacionados con la metodología científica.<sup>5</sup>

En este estudio me propongo defender que la aplicación de una metodología específica para la evaluación operativa de los aspectos éticos de un protocolo de investigación clínica con medicamentos es un requisito necesario para su autorización por el Comité de Ética de la Investigación.

En este mismo sentido, se han expresado tanto el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) en colaboración con la Organización Mundial de la Salud, en el documento "Pautas Internacionales para la Investigación Biomédica que incluye Sujetos Humanos" de 1993 en el que se afirma que "la mera formulación de pautas éticas para la investigación biomédica en seres humanos no logrará resolver todas las dudas morales que pueden surgir en conexión con dicha forma de investigación, pero las pautas pueden al menos dirigir la atención de los investigadores, patrocinadores y comités de evaluación ética hacia la necesidad de analizar en detalle las implicaciones éticas de los protocolos de investigación y la realización de trabajos de investigación, y de ese modo traducirse en normas de investigación científicas y éticas de alto nivel". Asimismo, la Organización Mundial de la Salud, publicó en el año 2000 una "Guía Operativa para los Comités de Ética que revisan la Investigación Biomédica".<sup>6</sup> También la *National Bioethics Advisory Commission* de los Estados Unidos en su informe de agosto de 2001 "*Ethical and Policy Issues in Research Involving Human Participants*" plantea la necesidad de elaborar guías de evaluación ética.<sup>7</sup>

La hipótesis planteada propone que la aplicación de una guía para la valoración de los aspectos éticos de los ensayos clínicos con medicamentos garantiza la evaluación y ponderación de estos contenidos por el Comité Ético de Investigación Clínica responsable de su autorización y monitorización.

En el marco de esta hipótesis, el trabajo pretende alcanzar los siguientes objetivos:

1. Proponer una guía pormenorizada para valorar los aspectos éticos de los Ensayos Clínicos con Medicamentos.
2. Identificar, analizar y valorar los dilemas éticos que se dan en la aplicación de los principios éticos generales y normas sobre investigación clínica en sujetos humanos.

La metodología que seguiré será en un primer momento la revisión de los principales documentos internacionales que hacen referencia a la ética de la investigación clínica identificando en ellos los aspectos éticos que es necesario evaluar en los protocolos de investigación mediante ensayos clínicos con medicamentos.

En segundo lugar revisaré los fundamentos éticos de la investigación clínica y los dilemas éticos que hoy se reconocen en este ámbito de la ciencia para, una vez identificados, elaborar un cuestionario eficaz para la evaluación sistemática de estos aspectos éticos.

Finalmente, aplicaré el cuestionario a una serie de protocolos de ensayos clínicos con medicamentos presentados al Comité de Ética de la Investigación del Hospital Universitario Nuestra Señora de Valme en Sevilla (España) para identificar, analizar y valorar los dilemas éticos que se dan en la aplicación de los principios éticos generales y normas sobre investigación clínica en sujetos humanos en nuestro medio.

La conclusión fundamental esperada es constatar que el estudio de los aspectos éticos de los protocolos de ensayos clínicos con medicamentos necesita del tipo de metodología específica y operativa que propondremos en la guía.

Este trabajo se articulará en ocho capítulos cuyos contenidos se describen a continuación.

En el primer capítulo se plantea el desarrollo histórico de la ética de la investigación clínica a través de las principales declaraciones y documentos de organismos internacionales y nacionales. Se realiza una crítica de la literatura más relevante sobre el tema de estudio y se identifican los aspectos éticos que deben ser incluidos en la valoración de protocolos de

ensayos clínicos con medicamentos. Se presentan, además, los fundamentos éticos de la investigación clínica, describiendo los principios, criterios éticos, normas y los dilemas esenciales que hoy se le están planteando.

En el segundo capítulo se justificará la pertinencia del trabajo mediante la fundamentación del planteamiento del problema y de su interés actual sobre la base de la experiencia internacional sobre este tipo de evaluación.

En el tercer capítulo se describirá el material, los aspectos éticos a incluir en la evaluación planteando la manera de medir su calidad ética a través de una guía en forma de cuestionario aplicable a protocolos de ensayos clínicos con medicamentos y el método del estudio.

En el cuarto capítulo mostraremos la guía de valoración diseñada y los resultados de aplicar la guía a la población seleccionada.

En el quinto capítulo procederemos a la discusión de los resultados obtenidos contrastándolos con el estado actual del conocimiento científico y con los principios y normas éticas de la investigación clínica.

En el sexto capítulo plantearemos las conclusiones de este trabajo que incluirán recomendaciones sobre la evaluación de aspectos éticos de protocolos de ensayos clínicos con medicamentos en nuestro medio.

En el séptimo capítulo, se incluye un resumen del trabajo.

En el octavo capítulo, se presenta la bibliografía que fundamenta el estudio.

Finalmente, se incluyen los siguientes documentos anexos: la justificación ética de las variables incorporadas al cuestionario, la estructura de la base de datos utilizada y los resultados obtenidos al aplicar la guía de evaluación a la muestra escogida.

## **I.1. LA ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA**

Procederemos describiendo, en primer lugar, el desarrollo histórico, en un segundo lugar, los principales códigos, regulaciones y legislaciones nacionales e internacionales y, en tercer lugar, la fundamentación ética de la investigación clínica.

### **1.1. Periodos históricos.**

El carácter terapéutico de la relación entre el médico y el paciente exige buscar el bien de éste, a quién el médico trata de ofrecer los mejores medios diagnósticos y terapéuticos posibles a pesar de los posibles riesgos y molestias que estos procedimientos acontecen en la persona enferma.<sup>8</sup>

La investigación clínica, es decir, aquella que se realiza en sujetos humanos sanos o enfermos, ha tenido una historia tortuosa, que llega hasta nuestros días. El Profesor Diego Gracia nos presenta la historia de la investigación clínica<sup>9</sup> como un proceso, en el que distinguimos al menos tres fases o periodos: uno primero que se extiende desde la más remota antigüedad, o al menos desde los orígenes de la medicina occidental hasta 1900; otro que se extiende desde esa fecha hasta 1945, final de la segunda guerra mundial; y un tercero que va desde entonces hasta la actualidad. En nuestro caso, describimos en la primera parte de este capítulo, el proceso histórico habido en la ética de la investigación clínica y, así, poder establecer, en la segunda, la fundamentación ética de la investigación clínica como tal.

En síntesis, Gracia nos resume cada uno de los tres periodos de la siguiente manera.

En el primer periodo (hasta 1990), la tesis clásica defendió siempre que todo acto médico realizado en seres humanos había de tener carácter "per se" clínico (ya sea diagnóstico o terapéutico) y, por tanto, benéfico, y sólo "per accidens" carácter investigativo. La investigación clínica sólo podía ser moralmente aceptable per accidens, en el interior de actos que per se no tenían por objeto el aumento de nuestro conocimiento sino el diagnóstico y tratamiento del paciente. Dicho planteamiento se basa en el principio ético del doble efecto o del voluntario indirecto.

Esto significa en primer lugar que la investigación "pura" sólo podía realizarse en animales, en cadáveres o en condenados a muerte,<sup>10</sup> considerados cadáveres, para la remisión de su pena.

Significa también y en segundo lugar, que en la clínica no puede haber investigación "pura" o per se sino sólo investigando per accidens, basada en el principio de doble efecto o del voluntario indirecto.<sup>11</sup> De ahí que la investigación pudiera basarse en unos procedimientos, que eran fundamentalmente tres:

- La "analogía" (este es el principio que Aristóteles estableció para aplicar al hombre los conocimientos adquiridos con otras especies biológicas; por ejemplo, en Anatomía).
- El "azar" (es el caso de las heridas, en accidentes, en guerras) cuando el médico, al intervenir intentando curar a los pacientes, ve lo que la naturaleza generalmente encubre, y de ese modo aprende, sin por ello ser maleficente con los seres humanos).
- La "enfermedad" (la enfermedad como situación experimental, de tal modo que el médico, al diagnosticarla y tratarla, aprende indirectamente).

A fines del siglo XVIII, Percival va a fijar con toda precisión en su obra *Medical Ethics* el criterio ético de actuación en eso que hemos denominado "experimento ordinario, terapéutico o per accidens". Él acepta la ética del experimento ordinario, realizado en todo tipo de pacientes, pero especialmente en los pobres de los hospitales, y se considera que el criterio ético a aplicar es el de beneficencia, en la interpretación paternalista que expone a todo lo largo de su código.<sup>12</sup>

En el segundo periodo (1900-1947)<sup>9</sup> se produce una transformación de la mentalidad sobre la investigación clínica. La tesis que se va a acabar imponiendo es la contraria a la que había venido imperando en siglos anteriores. Si entonces se decía que nada que no fuera clínico podía justificarse como experimental, ahora se afirma exactamente lo contrario, que sólo lo experimental puede justificarse como clínico, es decir, diagnóstico o terapéutico.

El problema está en la propia definición de clínica y de lo que tiene carácter benéfico para el enfermo. En todo el periodo anterior la beneficencia se definió por la intención más que por las evidencias o pruebas objetivas. El cambio que se produce a principios de siglo consiste en afirmar que el beneficio real tiene que estar basado en pruebas, y que estas pruebas no pueden dársele más que la investigación experimental. Sólo mediante la experimentación clínica se puede pasar de una medicina basada en la intención a una medicina basada en la evidencia, es decir, en pruebas objetivas.

La tesis de esta segunda etapa es, pues, que nada puede ser denominado "clínico" si antes no ha sido "validado" y, por tanto, la validación o investigación clínica en seres humanos tiene que ser posible per se y no sólo per accidens, ya que en caso contrario nunca podríamos decir que algo es realmente diagnóstico o terapéutico.

En este momento de la historia de la ciencia, los propios investigadores han sido los primeros en querer experimentar en sí mismos aquello que consideran beneficioso para el paciente y puede resultar peligroso. Recordemos a Edward Jenner (1749-1823) y la vacuna antivariólica; a James Young Simpson (1811-1870), obstetra de Edimburgo, quien buscando un anestésico que pudiera substituir al éter inhaló cloroformo en 1847; recordemos a Werner Forssman que en 1929 introdujo, bajo control radiográfico, un catéter en el ventrículo derecho de su corazón para demostrar la posibilidad y seguridad de la técnica.

A comienzos del siglo XX va tomando cuerpo la idea de que las proposiciones científicas propias de las ciencias biológicas, dada su formulación universal, no pueden ser más que probables. El conocimiento científico tiene un carácter necesariamente estadístico.

Por otro lado entra en crisis el principio de la "analogía" cuando se ve que no es suficiente para conocer el comportamiento de los fármacos en los seres humanos. Se ve necesario experimentar en seres humanos y no sólo en animales y hacer experimentación clínica, si de veras se quería disponer de productos terapéuticos dotados de seguridad y eficacia. Este fracaso del principio de "analogía" se produjo definitivamente en el caso de las malformaciones ocasionadas por la Talidomida en los hijos de embarazadas tratadas con este fármaco.

Una tercera razón, se encontró en la necesidad de controlar el aprendizaje meramente fortuito. Esto exige el paso de un aprendizaje basado en experimentos casuales a otro basado en experimentos diseñados. Se introduce la idea de "diseño experimental".

El diseño experimental exige:

- Pasar de las situaciones meramente observacionales a las llamadas experimentales.
- Priorizar frente a las investigaciones retrospectivas, las investigaciones prospectivas.
- Dividir el estudio en dos ramos, por una parte ver el comportamiento del producto experimental, llamada grupo activo, y otra tratada con placebo o con otra droga de acción conocida llamada grupo control.
- A fin de evitar sesgos indeseables, o al menos neutralizarlos, aleatorizar a los sujetos de cada grupo, utilizando para ello tablas de números aleatorios.
- Controlar al máximo los factores subjetivos de todos los intervinientes, no revelando al paciente si toma o no producto activo (simple ciego), o al paciente y al médico (doble ciego).
- Partir de que en principio ningún producto tiene efecto positivo, si no lo demuestra experimentalmente (hipótesis nula).
- Calcular el tamaño de la muestra, a fin de evitar resultados falsos, bien por muestra demasiado pequeña, o por muestra excesivamente grande.
- La investigación en seres humanos no es sólo posible, sino necesaria para validar los productos y procedimientos clínicos como diagnósticos o terapéuticos.
- Una vez validada la substancia puede pasar al uso clínico, aunque aún debemos seguir aprendiendo de su uso a través de la farmacovigilancia.

Todas estas exigencias comenzaron a ponerse a punto en la década de los años veinte del siglo XX. Desde este momento el diseño va a considerarse fundamental de tal forma que sin diseño no existe auténtica investigación clínica.

En las tres primeras décadas del siglo XX va siendo cada vez más frecuente la investigación clínica, por tanto, la realizada con seres humanos.

Las experiencias de abusos específicos contra los participantes en investigaciones biomédicas fue uno de los motivos principales de ir constituyendo la ética de la investigación e ir definiendo el tipo de supervisión necesaria a esta actividad.

A cada paso que se ha dado en esta dirección se han ido produciendo acuerdos entre los que defiende un sistema de mayor supervisión y los que defienden la mayor independencia y discreción del investigador.

Sin embargo, a través de esta historia se ha ido clarificando que la existencia de un sistema de supervisión que funcione correctamente es un requisito necesario para asegurar que los estándares éticos se cumplen.

El incremento exponencial en el número de experimentos, de una parte, y el riesgo que implicaban, de otra, hizo que comenzaran a arreciar las protestas sobre la anarquía y la falta de ética de su ejecución. Ya no podía decirse que el beneficio directo del paciente era el criterio fundamental y prácticamente único. Podían justificarse investigaciones que resultaran nocivas para individuos concretos. Con el objetivo de corregir estos abusos, se introduce el criterio del respeto a la autonomía de los sujetos de experimentación. Va a considerarse que con el consentimiento de los sujetos son moralmente justificables aun experimentos que puedan poner en riesgo su vida.

En 1908 a raíz de unos experimentos sobre la fiebre amarilla llevado a cabo por Walter Reed y el cuerpo de sanidad militar norteamericana en la isla de Cuba, en los que los sujetos experimentales no podían recibir más que perjuicio directo, sus promotores se escudaron en la aceptación libre e informada de los sujetos intervinientes.

El paso a primer plano del criterio ético de autonomía, y el retroceso sufrido por el de beneficencia, hizo mucho más fácil la realización de investigaciones clínicas y a la vez facilitó la aparición de nuevos abusos.

La frecuencia de los abusos en los años 30 originó que comenzara la regulación legal de la investigación clínica. La primera ley fue la alemana de 1931.<sup>13</sup> Esta ley concedía una importancia fundamental al respeto a la autonomía de los sujetos de experimentación ya que

se exigía el consentimiento de modo claro e indudable, que la investigación estuviera cuidadosamente diseñada y se protegiera a los grupos vulnerables.

En los Estados Unidos de Norteamérica<sup>1</sup> el interés sobre la investigación que incorpora participantes humanos comenzó en los primeros años del siglo XX. En esta misma línea de la ley alemana se fue moviendo por estos años la *Common Law* norteamericana, ya que en 1935 sus tribunales empezaron a reconocer que un experimento con seres humanos sólo era permisible si no se desviaba de las líneas previamente aceptadas por los participantes, y estos habían dado su consentimiento.<sup>14</sup> Ya durante los años 1940 a 1950 se comenzaron a discutir aspectos sobre la ética de la investigación entre los investigadores y los políticos pero sus deliberaciones no llegaron a reflejarse en directrices oficiales.

## **1.2. Principales códigos, regulaciones y legislaciones nacionales e internacionales.**

### **1.2.1. El Código de Nuremberg.**

Vista la importancia del respeto de la autonomía en esta fase de la investigación clínica se explica que el máximo escándalo moral lo produjeran los experimentos realizados sin conocimiento y sin consentimiento de los participantes.

En 1940 emergieron voces de algunos estamentos sociales que requerían asegurar éticamente la investigación que estaba ya comenzando a crecer. Desde estas instancias se realizaron declaraciones que fueron expresadas con anterioridad a las atrocidades cometidas por los investigadores nazis y por las cuales al final de la Segunda Guerra Mundial, 23 de ellos fueron juzgados por el Tribunal Militar de Nuremberg.

En relación con este juicio de Nuremberg la Asociación Médica Americana adoptó su primer código de ética de la investigación en el año 1946. Este código influyó en los jueces americanos sobre los criterios a seguir para defender una ética de la investigación. En un movimiento inusual y como parte de su juicio en los casos de Nuremberg los jueces presentaron 10 principios básicos para la investigación en la que participasen seres humanos. Estos criterios se conocen como el Código de Nuremberg.

Este código pone en circulación el concepto de consentimiento voluntario al que considera su primer principio.

*"El consentimiento voluntario del sujeto humano es absolutamente esencial. Esto quiere decir que la persona implicada debe tener capacidad legal para dar su consentimiento: que debe estar en una situación tal que pueda ejercer su libertad para escoger, sin la intervención de cualquier elemento de fuerza, fraude o engaño, coacción o algún otro factor coercitivo o coactivo; y que debe tener el suficiente conocimiento y comprensión del asunto en sus distintos aspectos para que pueda tomar una decisión consciente".<sup>15</sup>*

Sus normas pueden agruparse bajo tres conceptos fundamentales:<sup>16</sup>

- El sujeto de experimentación debe dar un consentimiento voluntario y debe conservar su libertad y poder de autoconservación permanentemente.
- El experimento debe ser necesario, preparado correctamente, con riesgos muy bajos de producir daños, invalidez o muerte.
- El investigador debe ser calificado, para no producir daño y poder suspender el experimento en caso de peligro.

No obstante, la adherencia a tales criterios éticos no fue asegurada automáticamente mediante el desarrollo de códigos formales de ética. Muchos vieron en el Código de Nuremberg un medio apropiado para responsabilizar los crímenes de guerra nazis, pero innecesarios para la medicina norteamericana.

Además, el Código de Nuremberg es difícil de aplicar a causa del requerimiento aparentemente absoluto del consentimiento informado que defiende en su punto primero. El que este código carezca de excepciones para el consentimiento informado puede reflejar que su origen se fraguó en deliberaciones acerca de investigaciones realizadas con participantes sanos más que con participantes enfermos y con investigación médica como opuesta a otros tipos de investigaciones.

A pesar de su estricto principio de obtención de consentimiento informado, el Código de Nuremberg encierra profundas verdades referidas a la comunidad de investigadores. Este

Código dio poco peso a los conflictos inherentes a los intereses relacionados con la investigación. Asignaba la principal responsabilidad ética a los mismos investigadores, quienes deberían ser los responsables de obtener el consentimiento informado y decidir si la investigación cumplía los principios recogidos en el Código.

Aunque, en los Estados Unidos, el Código de Nuremberg no fue considerado originariamente con una amplia atención, tampoco fue enteramente ignorado.

Toda la ética de esta segunda etapa está basada en el respeto exquisito de la autonomía tanto de los sujetos de investigación como de los investigadores. De ahí que no se considere necesario legislar sobre esta cuestión.

En el tercer periodo (1947 hasta nuestros días),<sup>9</sup> en los Estados Unidos, la idea de que los científicos autorregularían su conducta ética a la vista de lo sucedido en los campos de concentración de la Alemania nazi y tras la aparición del Código de Nuremberg, fue poco a poco demostrándose como falsa. Los abusos no sólo continuaron, sino que con el tiempo se fueron haciendo más frecuentes.

Ante ello, surgieron dos tipos de actitudes. Una primera fue criticar la ética de la autonomía del segundo periodo, y más en concreto el Código de Nuremberg, mirando con nostalgia a la ética propia de la primera fase. Otra fue la de aquellos otros que ante esa situación creyeron necesario mirar hacia delante y poner a punto un sistema de principios más complejos, que dieran cuenta de la situación real. Éstos fueron los innovadores.

En 1953, se inauguró el *National Institute of Health Clinical Center* que estableció una directriz requiriendo una revisión independiente de la investigación y el consentimiento por escrito de los participantes al menos para las investigaciones que incluyen participantes humanos y/o "riesgos inusuales".

En 1954, estas protecciones de revisión independiente y consentimiento informado escrito fueron extendidas a todas las investigaciones que incluyeran "voluntarios normales".

Pero estas valientes directrices que se indicaron desde el ámbito institucional no llevaron a cambios radicales en la práctica. Los procedimientos independientes propuestos por el *National Institute of Health Clinical Center* fueron poco utilizados.<sup>17</sup> Su puesta en práctica se vio dificultada por la confusión acerca de la definición sobre qué se entendía por "investigación".

No quedaba claro si estas directrices pretendían aplicar el concepto de investigación a aquella actividad realizada con pacientes como participantes en las mismas o sólo a la investigación realizada con participantes sanos.

En el año 1959 Henry K. Beecher publicó un libro titulado *Experimentation in Man*, en el que llamaba la atención sobre la necesidad social de la investigación y los problemas planteados por el Código de Nuremberg.

Beecher consideraba que la insistencia del Código de Nuremberg en el consentimiento informado era excesiva, al no discriminar entre diversos tipos de ensayos. Propuso, por ello, una distinción entre experimentos terapéuticos y no terapéuticos. En los primeros, dado que se podía seguir un beneficio directo para el paciente, el consentimiento no debería ser tan importante como el que se efectúa sobre personas normales, ya que hay una razón de beneficencia. En opinión de Beecher lo que debía hacerse era insistir mucho más en el buen diseño de los experimentos y en la calidad moral de los investigadores.

Hasta el año 1961, el *Clinical Center* no exigió una evaluación independiente para la mayoría de las investigaciones realizadas con pacientes. En este momento los que debían realizar estas directrices se preguntaban si al aplicarlas estaban de algún modo inmiscuyéndose en la relación médico-paciente. Hasta finales de los años 1960 los asuntos relacionados con la protección de los participantes humanos en las investigaciones parecían en general innecesarios para muchos observadores. El desarrollo de la penicilina, la conquista de la polio y la emergencia de nuevos recursos y procedimientos médicos, aparentemente no relacionados con conductas inapropiadas, reforzaron el prestigio público de veracidad de la investigación biomédica ante la opinión pública norteamericana.

En el año 1962 las anomalías fetales relacionadas con el uso materno de un medicamento en proceso de investigación denominado talidomida sacudió la confianza pública en los proyectos de investigación. En respuesta, el Congreso de los Estados Unidos aplicó la enmienda de Kefauver-Harris a la *Federal Food and Drug, and Cosmetic Act*, requiriendo de la *Federal Food and Drug* la evaluación de las nuevas drogas tanto en lo que concernía a su seguridad como respecto a lo que se refería a su eficacia. La enmienda requería también específicamente el consentimiento informado de los participantes en la prueba de drogas experimentales, pero este requerimiento fue dificultado por el vago lenguaje utilizado, con excepciones permisibles. Esta enmienda, sin embargo, dio a la *Federal Food and Drug* autoridad para regular la investigación que incluye drogas, métodos y productos biológicos.

Otros eventos influyeron en la política del *National Institute of Health*. Una comisión de estudio de este Instituto en el año 1962 encontró que eran pocas las instituciones que tenían sus propias directrices para la protección de los participantes en una investigación.<sup>18</sup> El potencial de problemas fue corroborado cuando en 1964, un periódico comenzó a describir un estudio financiado por la *National Institute of Health* y realizado en el *Brooklyn Jewish Chronic Disease Hospital* en el cual los investigadores habían inyectado células cancerosas en enfermos ancianos debilitados. Estos investigadores dijeron haber obtenido el consentimiento informado, pero muchos de los pacientes eran incapaces o no hablaban inglés y eso hacía posible que en el consentimiento otorgado no les fuera informado el hecho de que las células que les iban a ser inyectadas eran cancerosas.<sup>19</sup>

En respuesta y contra las recomendaciones de un comité que él había nombrado para examinar el caso, el director del *National Institute of Health*, James Shannon, argumentó que las instituciones deberían asumir más responsabilidad en garantizar los aspectos éticos de la investigación. A este requerimiento, el *Public Health Service* (Servicio Público de Salud) emitió una directriz para los proyectos realizados externamente. La iniciativa fue importante, pero la directriz fue fundamentalmente de tipo procedimental. Requería la revisión independiente de la investigación por un comité de la asociación institucional de investigadores pero, sin embargo, ofreció pocas orientaciones en relación con los contenidos de esa revisión. La directriz no especificó originariamente la composición del comité de revisión, pero una memoria que le acompañó expuso que debería ser requerido un grupo de

personas de diferentes disciplinas, familiarizadas con el investigador aunque libres para realizar sus propios juicios de asesoramiento sin poner en peligro sus propios criterios.<sup>20</sup>

Este requerimiento para la revisión independiente de la investigación y para el consentimiento informado escrito fue diseñado en forma de directrices, incluyendo aquella de *National Institute of Health Clinical Center* y de algunas instituciones privadas de investigación. Es importante notar que el requerimiento marcó un distanciamiento de la única "dependencia del juicio y virtud de los investigadores individuales" para permitir valorar la ética de la investigación.

### **1.2.2. La Declaración de Helsinki**

En 1964 se aprueba la Declaración de la Asociación Médica Mundial realizada en Helsinki.<sup>21</sup> Fue Beecher, el autor del libro *Experimentation in Man*, su principal redactor. Sus tesis eran claramente antiguas. Hacía una crítica al principio de autonomía, repudiaba las regulaciones y volvía a llamar la atención sobre el carácter central de la beneficencia.

La Declaración de Helsinki se adopta en 1962 con el título "Recomendaciones para la guía de los médicos en la investigación clínica" y se revisa en 1964. Sus ideas básicas se han conservado en diversas reformas ulteriores: Tokio (1975), Venecia (1983), Hong Kong (1989) Somerset West, (1996) y nuevamente en Edimburgo (2000).

En la introducción de esta Declaración se establece este principio:

"En el campo de la investigación biomédica, debe efectuarse una diferenciación fundamental entre la investigación médica en la cual el objetivo es esencialmente diagnóstico o terapéutico para los pacientes y la investigación médica cuyo objetivo esencial es puramente científico y que carece de utilidad diagnóstica o terapéutica directa para la persona que participa en la investigación".

Los principios básicos contenidos en esta declaración quedan resumidos de la siguiente forma:

- La investigación debe responder a un diseño científico y contar con experiencias previas en animales.
- La experimentación será llevada a cabo por una persona preparada científicamente y bajo vigilancia de otra u otras personas competentes en Medicina.
- Debe responder al principio de la proporcionalidad entre los fines y el riesgo de la investigación y considerar los riesgos predecibles, en relación con los beneficios posibles para los sujetos participantes.
- Debe respetarse el derecho del ser humano sujeto de investigación, debiendo prevalecer su interés sobre los intereses de la ciencia y de la sociedad. Requiere una atención particular en aquellos experimentos que puedan alterar la personalidad del sujeto.
- En cuanto a la investigación terapéutica, el médico puede asociar un experimento a la medicina curativa de un enfermo, en la medida en que esa experimentación esté justificada para la salud del paciente mismo.
- En cuanto a la investigación no terapéutica, confirma que el médico sigue siendo el protector de la vida y de la salud del sujeto sometido a la experimentación.
- Obliga a declarar la naturaleza, los fines y los riesgos de la experimentación, y exige obtener un consentimiento informado y respetarse la libertad del individuo en cualquier momento del estudio.
- Se refiere a la posible suspensión del estudio por decisión libre del sujeto o por la del científico, si en cualquier momento se presentasen condiciones que expusieran al sujeto a algún tipo de daño.

Esta declaración se revisa periódicamente, considerando los nuevos progresos en biotecnología que llevan a introducir otros criterios de protección de los derechos de las personas concordantes con dichos avances, y para subsanar los contrasentidos contenidos en ella.

En el año 2000 se efectuó la quinta revisión de la Declaración de Helsinki, que hasta ahora ha sido la más extensa y profunda de las reformas.

Los borradores de esta última revisión estuvieron disponibles para su examen desde 1997 y fueron discutidos en reuniones “ad hoc” promovidas por la Asociación Médica Mundial y en sus Asambleas anuales. Tras un extenso debate, no se acordó el nuevo texto hasta el año 2000.

Durante el proceso se realizaron “amplias consultas a las asociaciones médicas de los distintos países, a grupos representantes de pacientes y a otras partes interesadas”.<sup>22</sup> Se ha debatido públicamente con intensidad a favor y en contra de las reformas propuestas.<sup>23-24-25</sup> Desde 1999 el texto proyectado, con muchas modificaciones incorporadas, se expuso en *internet* al análisis público y provocó un acalorado e intenso debate ya que se temía que varias de las reformas propuestas llegaran a implicar “un intento de debilitar los principios éticos del documento y reducir la protección de los participantes en investigaciones médicas, especialmente en países en desarrollo”.<sup>22</sup>

El resultado final de los debates sobre el documento ha sido el de fortalecer la Declaración.<sup>26</sup> Prácticamente, el texto del 2000 asume casi íntegramente los elementos del anterior fechado en 1996.

Entre los avances logrados se encuentran los siguientes:

- Omite la diferenciación que otras versiones anteriores realizaban respecto a los dos tipos de investigación: la terapéutica y la no terapéutica.
- Incluye en el ámbito de la Declaración al *material humano* o de *información identificable* (artículo 1).
- Expone la necesidad de someter a metodologías basada en *evidencia científica* a cualquier método preventivo, diagnóstico o terapéutico disponible para que sean eficaces, efectivos, accesibles y de calidad (artículo 6).
- Fundamenta los principios de la Declaración en el respeto a los *derechos individuales* de los seres humanos (artículo 8).
- Incluye la exigencia de proteger de forma especial a las poblaciones especialmente *vulnerables* entre los que menciona a los que tienen desventajas económicas y médicas, a los que no pueden otorgar o rechazar el consentimiento por sí mismos, a los que pueden otorgar el consentimiento bajo presión, a los que no se beneficiarán personalmente con la investigación y a los que tienen la investigación combinada con la atención médica (artículo 8).
- Sitúa la Declaración como ética de mínimos universal que debe ser respetada por cualquier legislación (artículo 9).

- Añade como deber del médico que investiga la protección de la intimidad y la dignidad del ser humano (artículo 10).
- Especifica la tarea de los comités de evaluación ética afirmando su independencia de influencias indebida, reconociéndole el derecho de controlar los ensayos en curso e insta al investigador a mantener una relación de colaboración con el comité proporcionándole la información del control y sobre financiamiento, patrocinadores, afiliaciones institucionales, otros posibles conflictos de interés e incentivos para las personas en estudio (artículo 13).
- Indica que el diseño de todos los estudios debe estar disponible para el público (artículo 16).
- En cuanto a la evaluación de riesgos, insiste en que deben ser convenientemente evaluados y añade que debe ser posible hacer frentes a estos riesgos de manera satisfactoria. También añade que el estudio debe suspenderse si los riesgos que implican son más importantes que los beneficios esperados o si existen pruebas concluyentes de resultados positivos o beneficiosos (artículo 17).
- La investigación médica sólo se justifica si existen posibilidades razonables de que la población, sobre la que la investigación se realiza, podrá beneficiarse de sus resultados (artículo 19).
- Incluye, entre los datos que debe conocer el sujeto antes de otorgar el consentimiento para la participación, las fuentes de financiamiento, posibles conflictos de intereses y las afiliaciones institucionales del investigador (artículo 22).
- Exige la comprobación de que el sujeto ha comprendido toda la información antes del consentimiento informado, que debe ser otorgado por escrito o ante testigos (artículo 22).
- Especifica las condiciones en las que grupos legalmente incapaces, inhábiles física o mentalmente o menores de edad pueden o no participar en un estudio de investigación (artículos 24 a 26).
- Incorpora obligaciones éticas de la publicación referidas a los editores y explicita la obligación de publicar resultados negativos de estudios de investigación e información sobre posibles conflictos de intereses (artículo 27).
- Incluye los métodos preventivos y la evaluación sobre costos y eficacia como parámetros a incluir. Deja abierto, aunque siguen restringidos, el uso de placebos (artículo 28).
- Obliga a proporcionar los mejores métodos identificados por el estudio a todos los participantes una vez finalizado (artículo 30).

- Describe las condiciones en que es posible usar medidas de carácter “heroico” (artículo 32).

En conjunto la nueva versión de la Declaración de Helsinki aporta nuevos elementos que la hacen estar al día de los debates actuales de la praxis médica e investigadora:

- Conceptos relacionados con la Medicina Basada en la Evidencia.
- Incremento de la protección de sujetos vulnerables.
- Salvaguarda de los derechos de las sociedades en vías de desarrollo.
- Impulsa una completa transparencia pública de la investigación tanto en las cuestiones metodológicas como en cuanto a los conflictos de intereses.
- Precisa con mayor eficacia el papel de la evaluación riesgo/beneficio y las características obligatorias del consentimiento informado.
- Exige transparencia en las publicaciones que deben incorporar los datos negativos de los estudios.

### **1.2.3. Declaración sobre la Responsabilidad en la Investigación sobre seres Humanos.**

El Medical Research Council de Gran Bretaña publica en 1963 su declaración sobre "Responsability in Investigations on Human Subjects".

La British Medical Association publica en 1963 el documento "Experimental Research on Human Being"

### **1.2.4. Guía de la experimentación sobre personas en Estados Unidos.**

Se publica por la American Medical Association en 1966.

En el mismo año 1966, Henry Beecher publicó un artículo realizando una condena sobre prácticas de investigación.<sup>27</sup> Presentó 22 ejemplos de estudios no éticos o éticamente cuestionables publicados en las mejores revistas médicas. El artículo ejerció una fuerte influencia porque mostraba los abusos que habían ocurrido en investigaciones llevadas a cabo

por investigadores de reconocido prestigio. Una revisión de estudios publicados llevada en Gran Bretaña había revelado abusos similares.<sup>28</sup>

Varios años después del artículo de Beecher, uno de los estudios que él había discutido llegó a ser objeto de particulares controversias. Una investigación sobre la hepatitis que incluía una inyección de una leve dosis del virus a niños en el momento de la admisión al *Willwbrrok State School for Retarded* en la ciudad de *New York*. El consentimiento de los padres fue obtenido, pero el formulario del consentimiento había sido engañoso, y unos padres desesperados podían haber sido influidos indebidamente por la oferta de garantía de una investigación preferente y más tarde con una admisión de carácter exclusivo a la institución relacionada con la aceptación del consentimiento. Una circunstancia relevante del caso fue que la investigación había sido revisada y aprobada por la Comisión Epidemiológica de las Fuerzas Armadas, que financió la investigación así como por un comité local de ética asistencial.

El debate acerca de este estudio llegó a ser parte del convencimiento cada vez más generalizado sobre que los comités de ética locales no estaban protegiendo adecuadamente a los individuos que participan en la investigación.

En 1971, cinco años después de la directriz del *Servicio Público de Salud*, el *Departamento de Educación para la Salud y Bienestar Social* desarrolló una guía más detallada y una justificación los comités de revisión ética en forma de "*Libro Amarillo*".

En el verano de 1972, el *New York Times* reveló los detalles del estudio sobre la sífilis realizado en *Tuskegee*, que había comenzado 40 años antes.<sup>29</sup> Aunque nunca existió un protocolo formal, el estudio intentó conocer la historia natural de la sífilis en los hombres pobres y de raza negra que viven en *Macon County, Alabama*. A los participantes no se le había informado sobre el propósito del estudio; de hecho, ellos estaban confundidos en la creencia de que estaban siendo tratados de sífilis. A través de este proyecto, los procedimientos relacionados con la investigación, como las punciones lumbares, eran descritos como "tratamientos especiales facilitados gratuitamente". Los investigadores continuaron el estudio incluso después de que la penicilina llegó a estar ampliamente disponible y fuera usada para el tratamiento de la sífilis. A cambio de su participación, los

hombres recibían algunos cuidados para su salud, alimentos gratuitos y transporte, y después del estudio para estimular la autopsia se entregaba la cantidad de 50 dólares para pagar el entierro. El estudio por un comité ético determinó que estaba éticamente injustificado y fue detenido ofreciendo a los participantes supervivientes tratamiento correcto. Además, se determinó que los procedimientos existentes para proteger a los participantes de la investigación no fueron adecuados. Se recomendó que el "Congreso de los Estados Unidos debería establecer un organismo permanente con autoridad para regular al menos todas las investigaciones con soporte federal que incluyeran participantes humanos".<sup>30</sup>

En 1973, el Senador *Labor* y el Comité de Bienestar Público comenzaron a realizar consultas sobre experimentaciones humanas.<sup>19</sup> El interés se intensificó por la controversia sobre la investigación financiada por el *National Institute of Health* sobre fetos abortados.<sup>31</sup> Un número de proyectos de ley fueron circulando incluyendo uno que tendría que crear una comisión nacional para la experimentación humana. De cualquier manera, se llegó a tener claro que no había un soporte suficiente para ello y se alcanzó un compromiso. El propósito inicial de una comisión nacional de supervisión fue finalmente sustituido por la promulgación de las normativas reguladoras *del Departamento de Educación para la Salud y Bienestar* sobre investigación sobre sujetos humanos.

El *Departamento de Educación para la Salud y Bienestar* rápidamente desarrolló normativas reguladoras basadas sobre el "*Libro Amarillo*" ya existente. Dichas normativas fueron emitidas por *Departamento de Educación para la Salud y Bienestar* en mayo de 1974 y el Acta Nacional sobre Investigación fue firmada en julio.

### **1.2.5. Las Normas de Buena Práctica Clínica**

Desde un punto de vista histórico, el término "buenas prácticas clínicas" fue introducido en el idioma inglés por la industria farmacéutica norteamericana para designar las normas que en los años 1977<sup>32</sup> y 1978<sup>33</sup> había comenzado a publicar la *Food and Drugs Administration* con los requisitos administrativos a que debían atenerse los promotores, monitores e investigadores en la realización de los Ensayos Clínicos.<sup>34</sup>

También las Normas de Buenas Prácticas Clínicas son herederas de una serie de disposiciones que han sido desarrolladas por diferentes autoridades en el curso de los años, entre ellas, las Buenas Práctica Clínica de Francia<sup>35</sup> en 1987, las “Nordic Guidelines”<sup>36</sup> de 1989, las primeras Directrices Europeas<sup>37</sup> (Documento III/3976/88) de julio de 1990, o las recomendaciones de Buena Práctica Clínica de la Organización Mundial de la Salud de 1994.

La Conferencia Internacional de Armonización de Requerimientos Técnicos para el Registro de Fármacos para el uso Humano (ICH) publica en 1996 unas *Guías de Buena Práctica Clínica* consensuadas entre tres áreas internacionales como son la Unión Europea, Japón y los Estados Unidos de Norteamérica. Esta guía es presentada en este trabajo más adelante.

La Unión Europea adopta las Normas de Buena Práctica Clínica de la ICH en su directiva 75/318/EEC de fecha Julio de 1996 que reemplaza a las normas publicadas en 1990 (III/3976/88).

En sentido estricto, dentro de la teoría del Ensayo Clínico, por Buena Práctica Clínica se entiende el conjunto de normas administrativas que deben respetar los promotores, investigadores y monitores de los Ensayos Clínicos, a fin de que sus datos puedan considerarse fiables y sean aceptados por las agencias reguladores de medicamentos.<sup>34</sup>

Las exigencias básicas que debe reunir un ensayo clínico son, según estas normas:<sup>38-39-40</sup>

1. Información básica.
2. Protocolo y formulario de registro de casos.
3. Investigador y monitor adecuados.
4. Aprobación por el Comité Ético y Consentimiento Informado.
5. Instalaciones Clínicas adecuadas.
6. Monitorización correcta.
7. Registro de muestras.
8. Documentación del curso del ensayo.
9. Comprobación de los datos clínicos.
10. Procedimientos operativos estándar.

En España la preocupación por las Buenas Prácticas Clínicas procede de finales de los años 1980.<sup>41-42</sup>

"La ética de la investigación mejora si los procedimientos son adecuados".<sup>43</sup> La revisión científica y ética no pueden ser consideradas de forma separada: un estudio que no es digno de confianza no es ético al exponer a los individuos a riesgos o inconvenientes sin ser útil para obtención de nuevos conocimientos.<sup>44</sup>

Las Normas de Buena Práctica Clínica dan cabida, en mayor o en menor medida, a todos los aspectos –administrativos, científicos, éticos, financieros y legales- de la investigación en seres humanos.<sup>45</sup> Suponen un instrumento de evaluación científica esencial para los ensayos clínicos con medicamentos ya que incorporan normas importantes sobre el cumplimiento de criterios éticos aunque carecen de una completa valoración de los aspectos éticos de los protocolos de investigación.

#### **1.2.6. El Informe Belmont en los Estados Unidos.**

En Estados Unidos el Acta Nacional sobre Investigación estableció una Comisión Nacional para la Protección de Sujetos Humanos en la Investigación Biomédica y de la Conducta (conocida como la Comisión Nacional) para asesorar al gobierno sobre el análisis ético y la elaboración de pautas acerca de la corrección de las conductas en la investigación sobre humanos.

La Comisión Nacional produjo diez informes y el mejor conocido de ellos es el Informe Belmont,<sup>46</sup> editado en el año 1979, que identifica tres principios éticos básicos y su aplicación sobre la investigación: el respeto por la persona, la beneficencia y la justicia. Estos principios implicaban la previsión de consentimiento informado, el asesoramiento sobre riesgos y beneficios potenciales y sobre la selección de participantes.

El objetivo del informe fue aportar una estructura analítica que pudiera ser útil como guía para la resolución de los problemas éticos planteados por la investigación con seres humanos.

El contenido del informe incluye una distinción entre investigación y práctica clínica, una discusión de los tres principios éticos básicos y algunas observaciones acerca de la aplicación práctica de estos principios.

El Informe Belmont fue importante porque relacionó la buena práctica con amplios principios éticos. Las regulaciones del Departamento de Salud, Educación y Bienestar (*Department of Health Education and Welfare*) incluyeron la previsión de obtener un documento de consentimiento informado y alguna guía de valoración del riesgo y el beneficio, e incluso el informe aportó una manera equitativa de seleccionar a los sujetos. De cualquier manera, mediante la fundamentación de sus recomendaciones en principios éticos generales, el Informe Belmont iluminó el propósito de regular la práctica de la investigación clínica, facilitó su aplicación a casos específicos y construyó un amplio soporte público para las iniciativas de proyectos de investigación.

#### **1.2.7. La Norma Común (Common Rule) en los Estados Unidos.**

En respuesta al Informe Belmont, el *Department of Health and Human Service* revisó sus regulaciones y la *Food and Drugs Administration* estuvo de acuerdo en realizar una revisión simultánea de las suyas. De este modo, los dos grupos de normativas reguladoras fueron unificadas de manera significativa. En enero de 1981, el Secretario firmó las normativas reguladoras revisadas en el documento denominado como 45 CFR 46; 21 CFR 50, 56 que entraron en efecto.

En este momento, aunque las revisiones no incorporaron muchas de las recomendaciones de la Comisión Nacional, pusieron un gran énfasis en obtener el documento de consentimiento informado, mientras atendieron menos la valoración del riesgo y de los beneficios potenciales de los participantes. Más aún, las regulaciones no fueron enriquecidas con la ética racional que el Informe Belmont aportó. En 1981 las recomendaciones del informe de la Comisión Nacional sobre la investigación en el feto se codificaron y separaron en un apartado distinto denominado subparte B de las regulaciones del *Department of Health and Human Service*; al igual se realizó con las recomendaciones de su informe sobre la investigación en presos que incluyó en la subparte C. No obstante, sus recomendaciones sobre la investigación relacionada con los niños y con los enfermos mentales no se incluyeron en ese momento.

En 1981, se estableció una nueva comisión, la Comisión Presidencial para el Estudio de los Problemas Éticos en Medicina y en la Investigación Biomédica y de la Conducta (conocida como la Comisión del Presidente). En sus primeros dos informes bienales esta comisión examinó la estructura general que protegía la investigación biomédica. En el segundo bienio, 1983, esta comisión trabajó sobre la implantación de las normativas reguladoras de la investigación. Las agencias responsables de realizar recomendaciones referidas en estos dos informes fueron unidas. En el año 1983, el Departamento de Salud y Servicios Humanos (*Department of Health and Human Service*) promulgó las normativas sobre la investigación con niños que constituyeron la subparte D.

Quizá el fruto más prometedor de todo esto estuvo en la importante tarea de estandarización de normativas que se realizó a través de agencias y departamentos en los Estados Unidos.

Como culmen de esta actuación, la Casa Blanca convino un Comité Ad Hoc Interagencia para la Protección de los Sujetos Humanos en orden a desarrollar lo que llegó a llamarse la Norma Común (*Common Rule*), que consiste en un grupo de regulaciones idénticas y codificadas por varias agencias.

No obstante, este proceso fue lento. En un tiempo de severas constricciones en los presupuestos, pocos deseaban nuevas regulaciones y establecer nuevas oficinas. Además, muchos departamentos requerían protección extra o excepciones de las reglas propuestas. No obstante, en 1991 la normativa conocida como *Common Rule* fue publicada simultáneamente en el Registro Federal por 15 departamentos y agencias. La *Common Rule* expandió su ámbito de investigación regulada y aportó una armonización de normas diversas a través de los departamentos.

El Departamento de Salud y Servicios Humanos (*Department of Health and Human Service*), en primer lugar a través de Oficina para la Protección de los Riesgos de la Investigación, representó un papel clave en el desarrollo de la *Common Rule* y se convierte en un departamento líder.

La revisión del año 1999 del título 45, parte 46 del Código de Normas Federales para la Salud Pública en Estados Unidos<sup>47</sup> se orienta a la Protección de los Seres Humanos y consta de cuatro subpartes:

- A. Política Federal para la Protección de Sujetos Humanos (Política Básica del Departamento de Salud y Servicios Humanos para la protección de los sujetos Humanos que forman parte de una investigación).
- B. Protecciones adicionales del Departamento de Salud y Servicios Humanos acerca de la investigación, desarrollo y actividades relacionadas que incluyan a fetos, mujeres embarazadas y seres humanos en fertilización in vitro.
- C. Protecciones adicionales del Departamento de Salud y Servicios Humanos acerca de la Investigación Biomédica y de las Conductas Humanas que incluyan a Personas privadas de libertad en prisión.
- D. Protecciones adicionales del Departamento de Salud y Servicios Humanos acerca de niños incluidos como sujetos de investigación.

#### **1.2.8. Recomendación (90) 3 del Comité de Ministros de los Estados Miembros del Consejo de Europa sobre la Investigación Médica que incluye a Sujetos Humanos.**

El 6 de febrero de 1990 el Consejo de Ministros del Consejo de Europa dictó una Recomendación sobre la Investigación Médica en el Ser Humano que más tarde va a ser fundamento del Convenio relativo a los Derechos Humanos y la Biomedicina del año 1997 y que incorpora las bases y criterios comprendidos en ella a su propio texto.<sup>62</sup>

El objetivo de la recomendación es responder al deseo y a la necesidad percibida de armonizar las legislaciones de los Estados miembros en este asunto, ya que las considera divergentes y en algunos casos insuficientes.

Se fundamenta en la Declaración de Helsinki, en el artículo 2.1, 3 y 8 de la Convención para la Protección de los Derechos Humanos y Libertades Fundamentales, en el artículo 7 de la Asamblea Internacional de las Naciones Unidas sobre Derechos Civiles y Políticos, en el Convenio Europeo para la prevención de la Tortura y de los Tratamientos inhumanos o degradantes, en la recomendación 874 (1979) de la Asamblea Parlamentaria del Consejo de

Europa sobre una Carta Europea de los Derechos del Niño y en la Recomendación No R (83) 2 del Comité de Ministros en relación con las protecciones legales a las personas que sufren desórdenes mentales.

En el preámbulo de la recomendación se enumeran, a título de consideraciones de tipo básico, una serie de principios que comportan lo que podríamos llamar el soporte o piedra angular de la investigación médica en humanos.

Así, reconoce en primer lugar que los progresos de la ciencia y de la práctica médica deben apoyarse en el conocimiento y que este exige, en última instancia, la experimentación sobre el ser humano, lo que obliga a que toda investigación deba ser planteada en términos éticos y legales claros y precisos, y sin que todo ello pueda ser considerado como una primacía sobre la dignidad del ser humano.

Expone también que toda persona que se somete a una investigación debe estar protegida de manera prioritaria, en especial en algunas circunstancias (determinados casos y grupos de población), y habiendo prestado previamente su consentimiento y pudiendo ser revocado en cualquier momento.

Incluye 16 principios sobre aspectos éticos de las investigaciones biomédicas en sujetos humanos entre los que se encuentran:

- Proporción entre riesgos y beneficios.
- Consentimiento informado.
- Investigación en personas incapacitadas.
- Investigación en embarazadas y lactantes.
- Investigación en personas privadas de libertad.
- Investigación y situaciones de urgencia médica.
- Confidencialidad.
- Pertinencia científica.
- Cuidados médicos durante la investigación.
- Compensaciones a los sujetos por su participación.
- Compensación a los participantes por daños.
- Revisión por Comités Éticos Independientes.

### **1.2.9. Pautas Internacionales del Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS).**

El CIOMS es una Organización No Gubernamental promovida conjuntamente por la Organización Mundial de la Salud y la UNESCO en 1949. A través de sus miembros, el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas es representativo de una proporción substancial de la comunidad que conforma las ciencias biomédicas. Los miembros de CIOMS en 2001 incluyen 51 organizaciones internacionales, representando muchas de las principales disciplinas biomédicas, y 16 miembros de carácter nacional principalmente representando academias nacionales de Ciencias y Consejos Médicos de Investigación.

Los objetivos principales de CIOMS son:

- Facilitar y promover actividades internacionales en el campo de las Ciencias Biomédicas, especialmente cuando la participación de varias asociaciones internacionales e instituciones nacionales son necesarias.
- Mantener relaciones de colaboración con las Naciones Unidas y sus agencias especializadas, en particular la Organización Mundial de la Salud y la UNESCO.
- Servir a los intereses científicos de la comunidad biomédica internacional en general.

Para alcanzar estos objetivos, CIOMS ha iniciado y coordinado los siguientes programas:

- Bioética.
- Políticas de Salud, Ética y Valores Humanos. Un diálogo internacional.
- Desarrollo y uso de medicamentos.
- Nomenclatura Internacional de Enfermedades.

Siendo sensible a que los extraordinarios progresos de las ciencias biomédicas y de la biotecnología, y sus aplicaciones en la práctica médica, están confrontando nuestras sociedades con nuevos dilemas éticos, extendiendo la tradicional ética médica a las emergentes áreas de la bioética, el CIOMS ha tratado de contribuir particularmente en este campo con varios trabajos. En concreto los más significativos son los realizados en relación

con la Investigación Biomédica en Sujetos Humanos y en relación con la evaluación ética de los estudios epidemiológicos.

### **Pautas Internacionales para la Investigación Biomédica en Sujetos Humanos**

En 1982, considerando las circunstancias especiales de los países en desarrollo, con respecto a la aplicabilidad de las Declaraciones Internacionales y las Normas Nacionales, principalmente las estadounidenses, el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) y la Organización Mundial de la Salud (OMS) revisaron esta materia y publicaron el documento: "Propuesta de Pautas Éticas Internacionales para la Investigación Biomédica en Sujetos Humanos".

El objetivo de dichas pautas era señalar cómo aplicar de forma eficaz los principios éticos que deben regir la ejecución de la investigación biomédica en seres humanos, especialmente en países en desarrollo, dadas sus circunstancias socioeconómicas, leyes y reglamentos y sus disposiciones ejecutivas y administrativas.

La publicación en 1982 de *las Pautas Internacionales Propuestas para la Investigación Biomédica en Seres Humanos* fue una evolución lógica de la Declaración de Helsinki. Como se señala en la introducción de esa publicación, las Pautas tenían como objetivo indicar la forma en que los principios incorporados en la Declaración podrían aplicarse eficazmente en los países en desarrollo. El texto explicaba la aplicación de principios éticos establecidos a la investigación biomédica en seres humanos y hacía notar el surgimiento de nuevas cuestiones éticas durante el período que precedió a su publicación.

Las Pautas se distribuyeron a los ministerios de salud, consejos médicos de investigación, facultades de medicina, organizaciones no gubernamentales, compañías farmacéuticas que hacen investigación, otras entidades interesadas y revistas médicas. Se recibieron comentarios y sugerencias de enmiendas de diversas fuentes sobre estas Pautas.

El CIOMS, además, llevó a cabo una encuesta, en la que estuvieron debidamente representados los países en desarrollo y las seis regiones de la OMS. Las respuestas indicaron que los científicos biomédicos de muchos países agradecían la orientación ética

proporcionada por las Pautas, especialmente en cuanto a asegurar la validez del consentimiento informado y proteger de otras formas los derechos y el bienestar de las personas objeto de experimentación científica; sugirieron también diversos aspectos susceptibles de enmiendas y revisión.

En los años siguientes, se hizo evidente que varios países en desarrollo encontraron útiles las pautas para establecer sus propios mecanismos de evaluación ética de proyectos de investigación biomédica, pero hallaron que era necesario efectuar ciertos cambios de orientación.

También desde 1982 había habido considerables progresos en la medicina y biotecnología con el consistente aumento de las posibilidades de investigación biomédica humana. La epidemia del SIDA, en especial la necesidad de llevar a cabo ensayos de vacunas y medicamentos, planteó interrogantes éticas que no se previeron cuando se formuló la Declaración de Helsinki, o incluso sólo diez años atrás cuando se publicaron las Pautas del CIOMS. En algunos países las personas con riesgo de contraer una infección por el VIH reclamaron el derecho de acceso a la investigación clínica y a tratamientos nuevos que no se habían ensayado adecuadamente. En ciertas sociedades, la exclusión deliberada de las mujeres embarazadas, o susceptibles de quedar embarazadas, de toda investigación, con el fin de evitar riesgos para el feto, había comenzado a ponerse en duda basándose en el argumento de que priva a dichas mujeres de beneficios y les niega su derecho a decidir por sí mismas si han de tomar parte en la investigación. Del mismo modo, los progresos de la medicina geriátrica y de la farmacología geriátrica habían generado una forma de presión para que se incluya a las personas ancianas en actividades de investigación médica para su propio beneficio.

La investigación realizada en colaboración internacional e intercultural se había incrementado considerablemente incluyendo a los países en desarrollo, muchos de los cuales presentaban aún una capacidad muy limitada para realizar una evaluación independiente de los protocolos de investigación presentados por patrocinadores externos e investigadores externos o propios.

Finalmente, existía preocupación en cuanto a que la investigación biomédica en seres humanos se considere un beneficio para dichas personas y para la sociedad, más bien que sólo una fuente de riesgo para las mismas. Muchas personas juzgan ese planteamiento con algo de

aprehensión ante la posibilidad de que se emprenda o promueva una investigación sin una adecuada justificación ni salvaguardias que garanticen los derechos y bienestar de quienes se someten a experimentación científica.

Considerando las circunstancias mencionadas, pareció oportuno revisar las Pautas de 1982, con miras a reafirmar en las condiciones actuales su propósito original, respecto a la protección de los derechos y bienestar de las personas que participan en investigaciones biomédicas.

Todo esto lleva en el año 1993, a la actual publicación *Pautas Éticas Internacionales para la Investigación Biomédica en Seres Humanos*, que substituye a las *Pautas Internacionales Propuestas* en 1982.

Según Zbigniew Bankowski, M.D., Secretario de CIOMS que presentó el documento del año 1993, “las pautas reflejan la inquietud ética primordial por mantenerse vigilantes en la protección de los derechos y bienestar de las personas en las que se realiza investigación y de las personas o grupos vulnerables a los que se considere posibles objetos de investigación científica. Al igual que las pautas originales (1982), el objetivo de las pautas revisadas es que puedan usarse, especialmente en los países en desarrollo, para definir las políticas nacionales sobre los principios éticos de la investigación biomédica, para aplicar las normas éticas a circunstancias locales, y para establecer o redefinir los mecanismos adecuados para el análisis ético de la investigación o experimentación en seres humanos.

En estas pautas no se hace mención especial a ciertas áreas de investigación como la investigación genética humana, la investigación en embriones y fetos, y la investigación en tejidos fetales. Representan campos de investigación de rápida evolución y, en varios sentidos, controversiales. El Comité Directivo estimó que en vista de que no hay un consenso universal con respecto a todas las cuestiones éticas planteadas por estos campos de la investigación, sería prematuro tratar de abordarlas en estas pautas”.

Estas directrices se publican revisadas en 1993 y posteriormente se revisan de nuevo en 1999.

El documento del año 1993 asume los principios éticos de la investigación biomédica presentados en el Informe Belmont y los principios de la Declaración de Helsinki. Las pautas CIOMS pretenden dar un paso más en la concreción práctica de los principios éticos reconocidos por los organismos internacionales proponiendo normas o pautas que ayudan a concretar los aspectos éticos de la investigación y a las cuales ilumina con comentarios éticos orientados a su aplicación práctica.

Los temas que abordan las 15 pautas ofrecidas por el documento son:

- Consentimiento informado.
- Información esencial previa al consentimiento para los posibles participantes en una investigación.
- Obligaciones de los investigadores respecto al consentimiento informado.
- Incentivos y compensaciones aceptables a los participantes.
- Investigación en la que participan niños.
- Investigación en la que participan personas con trastornos mentales o conductuales.
- Investigación en la que participan personas que están en prisión.
- Investigación en la que participan personas de comunidades en vías de desarrollo, ya sea en países en desarrollo o desarrollados.
- Consentimiento informado en el caso de estudios epidemiológicos.
- Distribución equitativa de costos y beneficios en la selección de participantes.
- Investigación en mujeres gestantes o lactantes.
- Protección de la confidencialidad.
- Derecho a indemnización por lesiones accidentales a los participantes en actividades de investigación.
- Constitución y responsabilidades de los comités de evaluación ética.
- Obligaciones del país patrocinador y del país anfitrión en la investigación patrocinada por una institución extranjera.

El proceso de revisión de estas pautas fue iniciado en Génova en el mes de mayo de 1999. En marzo de 2000 se incorporaron las primeras propuestas de modificación y se publicó un informe que se denominó “Ética de la Investigación Biomédica: Una Consulta para la Puesta al Día de las Pautas Internacionales” que fue editado por R.J. Levine y S. Gorovitz, con J. Gallagher. Un encuentro de revisión se celebró en el Secretariado de CIOMS en la ciudad de New York en enero de 2001, para preparar el siguiente borrador de pautas revisadas que tuvo en cuenta las aportaciones de la reunión de marzo. Se reunieron tres expertos en bioética procedentes de países en vías de desarrollo y dos de países desarrollados. El encuentro fue

dirigido por Dr. Fernando Lolas Stepke, Director de la PAHO/WHO Regional Program on Bioethics de Santiago de Chile.

El borrador de la revisión de las Pautas del año 1993 fue incluido en el sitio web de la CIOMS en junio de 2001 para someterlo a los comentarios públicos. A finales de septiembre más de 60 organizaciones o individuos enviaron comentarios y sugerencias al texto.

Los puntos del documento borrador de la revisión de las pautas de 1993 incluye los siguientes apartados o aspectos éticos:

- Prerrequisitos de la Investigación Biomédica.
  - Justificación de la investigación biomédica que incluye sujetos humanos.
  - El protocolo de investigación.
  - Los comités de revisión ética.
- Valoración de riesgos y beneficios.
  - Beneficios y riesgos de la participación en el estudio.
  - Justificación de riesgo en la investigación que incluye individuos que no son capaces de otorgar el consentimiento informado.
  - Investigación en poblaciones y comunidades con recursos limitados.
  - Estudio que utilizan un placebo como control.
- Consentimiento informado de los participantes.
  - Consentimiento informado individual.
  - Información esencial para futuros sujetos participantes.
  - Obligaciones de los investigadores en relación con el consentimiento informado.
  - La inducción a participar.
- Selección de los sujetos de la investigación.
  - Distribución equitativa de cargas y beneficios.
  - Investigación que incluye a personas vulnerables.
- Investigación biomédica en grupos especiales.
  - Investigación que incluye a niños.
  - Investigación que incluye individuos que en razón de desórdenes mentales o conductuales no son capaces de otorgar adecuadamente el consentimiento informado.
  - Mujeres como sujetos de investigación.
  - Mujeres embarazadas como sujetos de investigación.
  - Investigación que incluye el producto de la concepción o persona no nacida.

- Confidencialidad de la participación y de los datos de la investigación.
  - La salvaguarda de la confidencialidad.
- Compensación a los sujetos de la investigación por daños.
  - Derechos de compensación a los sujetos.
- Medidas de capacitación.
  - Desarrollo de la capacidad para la revisión ética y científica.
- Investigación en colaboración internacional.
  - Revisión ética de financiadores externos a la investigación.
  - Obligación de los financiadores externos para proveer servicios de cuidados de salud.

Se ha establecido un grupo de trabajo editorial para producir una nueva revisión a la luz de los comentarios y aportaciones recibidas. Este nuevo borrador sería mostrado en la página web de CIOMS a comienzos de 2002. La Conferencia del CIOMS que se planteó estudiar y aprobar las Pautas revisadas en la reunión que se celebró del 27 de febrero al 1 de marzo de 2002.

Estas nuevas Pautas Internacionales, actualmente aprobadas, sustituyen a las de 1993 y se componen de una declaración de principios éticos generales, un preámbulo y 21 pautas, con una introducción y un breve informe de declaraciones y pautas. Como en las Pautas publicadas en los años 1982 y 1993 la presente publicación se propone para su uso en países con bajos recursos económicos con el objetivo de apoyar la definición de políticas nacionales sobre ética de la investigación biomédica, aplicando los estándares éticos en las circunstancias locales y estableciendo o redefiniendo mecanismos adecuados para la revisión ética de la investigación que incluya sujetos humanos.

Las Pautas proponen actuaciones sobre los siguientes aspectos:

1. Justificación ética y validez científica de la investigación biomédica que incluye a seres humanos.
2. Comités éticos de revisión.
3. Revisión ética de la investigación financiada por promotores externos al país donde se desarrollaría el estudio.
4. Consentimiento informado individual.
5. Obtención del consentimiento informado: información esencial para los posibles sujetos de la investigación.

6. Obtención de consentimiento informado: obligaciones de los promotores e investigadores.
7. La inducción a participar.
8. Beneficios y riesgos de la participación en un estudio.
9. Limitaciones especiales del riesgo cuando la investigación incluye personas que no son capaces de otorgar el consentimiento informado.
10. Investigación en poblaciones y comunidades con recursos limitados.
11. Elección del control en los ensayos clínicos.
12. Distribución equitativa de beneficios y riesgos en la selección de grupos de sujetos en la investigación.
13. La investigación que incluye personas vulnerables.
14. La investigación que incluye niños.
15. La investigación que incluye individuos que por razón de desórdenes mentales o conductuales no son capaces de otorgar adecuadamente el consentimiento informado.
16. Las mujeres como sujetos de la investigación.
17. Las mujeres embarazadas como participantes en la investigación.
18. Garantizando la confidencialidad.
19. Derechos de los sujetos de la investigación que hayan sufrido algún daño derivado de la misma a un tratamiento y a compensaciones.
20. Fortaleciendo la capacidad para la revisión ética y científica de la investigación biomédica.
21. Obligación ética de los financiadores externos para proporcionar cuidados de salud.

### **Pautas Internacionales para la Evaluación Ética de los Estudios Epidemiológicos.**

El Secretario General del Consejo, Zbigniew Bankowski, presentaba así el documento:<sup>44</sup> “El campo de acción y los métodos de la investigación epidemiológica, con el continuo aumento de su potencial para la recopilación, almacenamiento y utilización de datos sobre personas y comunidades, y con algo de inevitable tensión entre los derechos y las libertades individuales y las necesidades de la sociedad, han provocado expresiones de inquietud social acerca de los riesgos de abuso y han llevado a exigir que se tengan en cuenta los problemas éticos que van aparejados. La necesidad de pautas éticas especiales para los estudios epidemiológicos se ha visto acentuada por la epidemia de VIH/SIDA y el comienzo de ensayos clínicos tanto de vacunas como de medicamentos para tratar el VIH, experimentos en que participan grandes cantidades de personas en muchas partes del mundo.

Las asociaciones profesionales de epidemiólogos nacionales e internacionales han estado examinando estos aspectos éticos y algunos grupos han empezado a formular pautas éticas. Sin embargo, no se han establecido aún pautas éticas para la investigación y práctica epidemiológica. En vista de la clara necesidad de abordar, en el ámbito internacional, las cuestiones éticas planteadas por los estudios epidemiológicos, el CIOMS en colaboración con la Organización Mundial de la Salud, emprendió en 1989 un proyecto para elaborar dichas pautas. Se preparó un primer borrador a base de una serie de extensas consultas con expertos de muchos países y organizaciones. Dicho borrador fue examinado y enmendado en marzo de 1990 en la primera reunión del Comité Directivo del CIOMS para el Proyecto sobre la Elaboración de Pautas Internacionales para Estudios Epidemiológicos; en agosto del mismo año fue analizado por el Seminario Internacional sobre Ética, Políticas de Salud y Epidemiología, organizado por la Asociación Epidemiológica Internacional.

Teniendo en cuenta los comentarios y sugerencias recibidos, se elaboró el borrador siguiente, que fue ampliamente distribuido para que se le hicieran observaciones; fue el tema principal de la XXV Conferencia Internacional del CIOMS, en noviembre de 1990. En la conferencia, a la que asistieron unos 110 participantes de 35 países y que representaban experiencias muy variadas, se escucharon y debatieron diversos trabajos que abarcaron en forma cabal los temas planteados, y se hicieron comentarios y sugerencias muy útiles para continuar con el análisis y enmienda de las pautas. Después de la conferencia el Comité Directivo prosiguió su trabajo y se volvió a reunir en julio de 1991, cuando aprobó el texto actual, recomendando su publicación y amplia distribución. El Comité hizo hincapié en la necesidad de poner a prueba las pautas en la práctica y después de un período adecuado revisarlas según la experiencia.

Las pautas están destinadas a permitir a los países definir las políticas nacionales relativas a la ética de la investigación y práctica epidemiológica, adoptar normas éticas para sus necesidades nacionales específicas y establecer mecanismos idóneos para la evaluación ética de los estudios epidemiológicos.

Se reconoce que la formulación de pautas éticas para los estudios epidemiológicos no va a resolver todas las ambigüedades morales que surgen en la investigación y práctica epidemiológica cotidiana. No obstante, pueden lograr varios objetivos útiles, como hacer notar la necesidad de estudiar las consecuencias éticas de la acción profesional y, por ende,

contribuir al logro de altos niveles profesionales en lo que se refiere a actitudes humanitarias y a la calidad de la investigación.

Entre las numerosas personas que contribuyeron a la preparación de las pautas, las siguientes merecen especial reconocimiento: el Profesor Bernard Dickens, que fue responsable del borrador de las pautas y que se encargó de éstas durante la conferencia hasta su nueva versión, y luego hasta la reunión final del Comité Directivo; el Profesor John H. Bryant, que copresidió la conferencia, presidió el Comité Directivo y preparó el resumen de las deliberaciones de la conferencia; el Profesor John M. Last, copresidente de la conferencia, quien también prestó gran ayuda en la preparación y versión final de las pautas, y el Profesor Lawrence O. Gostin y el señor Frank Gutteridge, que han contribuído activamente desde la iniciación del proyecto hasta las etapas finales de preparación de las pautas. Demos, además, nuestros agradecimientos especiales al Dr. James Gallagher por su contribución a la redacción final y revisión del texto de las pautas”.

“Estas Pautas están orientadas a los investigadores, a los encargados de las políticas de salud, miembros de los comités de evaluación ética y a otras personas que se ven enfrentadas a problemas éticos que surgen en la epidemiología. Pueden también ayudar al establecimiento de normas para la evaluación ética de los estudios epidemiológicos”.

“Las Pautas son una expresión de la preocupación por asegurar que los estudios epidemiológicos se atengan a normas éticas”.

El documento incluye dos grupos de principios: los que denomina “Principios Generales de Ética” y los “Principios Éticos Aplicados a la Epidemiología” y un procedimiento para llevar a cabo la evaluación ética.

Brevemente, cada uno de estos dos grupos de principios éticos incluye los siguientes puntos fundamentales.

Principios Generales de Ética.

- Respeto por las personas.
- Búsqueda del bien.

- No maleficencia.
- Justicia.

#### Principios Éticos Aplicados a la Epidemiología

- Consentimiento informado.
- Procurar el máximo beneficio.
- Reducir el daño al mínimo.
- Confidencialidad
- Incompatibilidad o conflictos de intereses.

#### Procedimiento para llevar a cabo la evaluación ética:

- Requerimientos de revisión ética.
- Comités de evaluación ética
- Conducta ética de los miembros de los comités.
- Representación de la comunidad.
- Balance de la perspectiva individual y social.
- Garantía de solidez científica.
- Evaluación de la seguridad y la calidad.
- Equidad en la selección de los participantes.
- Grupos vulnerables y dependientes.
- Aspectos metodológicos: grupos controles, distribución al azar.
- Disposiciones para estudios multicéntricos.
- Indemnización por lesiones accidentales.
- Estudios patrocinados externamente.
- Distinción entre evaluación y evaluación de un programa.
- Información a proporcionar por los investigadores.

#### **1.2.10. La Ley Española del Medicamento.**

En el año 1978 apareció la primera legislación española sobre ensayos clínicos en el Real Decreto 944/1978 de 14 de abril y Orden Ministerial de 3 de agosto de 1982.

Esta legislación hizo mejorar la investigación clínica en España considerablemente:<sup>48</sup>

- Por la necesidad de evaluación y autorización de los ensayos clínicos por parte de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios.
- Por la consolidación progresiva de los Comités de Ensayos Clínicos y su consiguiente intervención sobre los protocolos de investigación.
- Por la evolución de la industria farmacéutica en nuestro país, que comenzó a abandonar la práctica de actividades promocionales disfrazadas de actividad científica y comenzó a desarrollar verdaderos departamentos de investigación clínica con profesionales de adecuado nivel y formación.
- Porque los investigadores fueron tomando conciencia de los requerimientos éticos y metodológicos de la investigación clínica y de la diferencia entre asistencia e investigación.

La Ley del Medicamento española comienza con una exposición de su motivo en la que se dice: “En los últimos veinticinco años casi todos los países desarrollados han promulgado sus Leyes del Medicamento. Puede hablarse de dos generaciones de Leyes del medicamento, una primera, hasta los años sesenta, exige seguridad, pero no reclama demostración de eficacia. Después de 1962, la catástrofe de la Talidomida introduce un cambio fundamental y permite hablar de una segunda generación de leyes que exigen seguridad y eficacia demostrada con ensayos clínicos controlados. En los Estados Unidos en ese año se aprueban las enmiendas Kefauver-Harris a la Food, Drugs and Cosmetics Act. En 1964 también alteran su legislación Noruega y Suecia. Inglaterra aprueba su Ley en 1968. Suiza llega a la Convención Intercantonal en 1971. Alemania promulga su Ley en 1976. En 1983 lo hacen Austria, Bélgica y Grecia. Japón también ha introducido modificaciones legislativas en varias ocasiones desde 1961. Ahora, quizás, estemos ante una tercera generación de Leyes del medicamento: la preocupación se ha desplazado desde los requisitos que ha de cumplir el producto hasta las condiciones para su uso racional.

Nuestra Constitución (RCL 1978, 2836) contiene ya las piedras angulares en que apoyar el relanzamiento de la participación de España en esa dinámica mundial al establecer en su artículo 43 el derecho a la protección a la salud y señalar como competencia exclusiva del Estado, en su artículo 149.1.16<sup>a</sup>, la competencia y la responsabilidad de la legislación sobre los productos farmacéuticos.

Conforme con las aludidas tendencias y compromisos internacionales y con el mandato constitucional, la Ley del Medicamento pretende, en primer término, propulsar el progreso de la atención a la salud proporcionando apoyo institucional firme a un decidido empeño por aprovechar los beneficios y reducir los riesgos que los medicamentos son susceptibles de proporcionar”.<sup>49</sup>

El objetivo primordial de la Ley es contribuir a la existencia de medicamentos seguros, eficaces y de calidad correctamente identificados y con información apropiada.

El Título III está dedicado a los ensayos clínicos con un tratamiento jurídico de éstos que pretende combinar los dos factores que confluyen en esta materia: la necesidad de su existencia como mecanismo necesario para los avances científicos y el obligado respeto a los derechos fundamentales de quienes sean sometidos a los ensayos clínicos.

Dada la naturaleza de esta actividad, la Ley regula con precisión la intervención administrativa en los ensayos clínicos, exigiendo su expresa autorización caso a caso, previa evaluación por ella de todos los elementos personales, materiales y de investigación.

En su artículo 60, apartado 2, indica que los ensayos clínicos con medicamentos deben efectuarse en condiciones de respeto a los derechos fundamentales de la persona y a los postulados éticos que afectan a la investigación biomédica, en la que resultan afectados seres humanos.

Las aportaciones de la Ley de 1990, en aras a optimizar la evaluación de fármacos en seres humanos son las siguientes:<sup>50</sup>

- Aseguramiento del ensayo clínico.
- Comités éticos de investigación clínica.
- Productos en fase de investigación clínica.
- Importancia de la calificación del equipo investigador para obtener la autorización oficial del ensayo clínico.
- Centros clínicos autorizados para ensayos clínicos sin interés terapéutico para el sujeto.
- Facultad inspectora de las administraciones sanitarias auditando historias clínicas.

- Incluye en su artículo 66, punto 7, el "velar por el cumplimiento de las normas de Buena Práctica Clínica".<sup>51</sup>
- Obligada comunicación oficial de los resultados del ensayo clínico, aún cuando los resultados sean desfavorables.
- Control del fármaco de ensayo con el mejor patrón de referencia.
- Financiación: transparencia de las fuentes y fondos de patrocinio.
- Mención del comité ético cuando se publiquen ensayos clínicos en revistas científicas.

La ley del Medicamento incorpora los elementos más substanciales de los Comités Institucionales de Revisión (Institutional Review Boards) estadounidenses.<sup>52</sup> Respecto a los Comités Éticos de Investigación Clínica establece en su artículo 64: "El Comité ponderará los aspectos metodológicos, éticos y legales del protocolo propuesto, así como el balance de riesgos y beneficios anticipados, dimanantes del ensayo".

Esta ley determina que no se podrá realizar ningún ensayo clínico sin la autorización previa de un Comité Ético de Investigación Clínica, independiente de los promotores e investigadores, debidamente acreditado por la autoridad sanitaria competente, la cual le comunicará al Ministerio de Sanidad y Consumo y que la Administración Sanitaria vele por el cumplimiento de las "Normas de Buena Práctica Clínica".

Estas modificaciones suponen un paso más para mejorar la calidad científica de la investigación clínica y responden a la necesidad de disminuir la intervención de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios y aumentar el protagonismo de los Comités de Ensayos Clínicos, que pasarán a denominarse Comités Éticos de Investigación Clínica.<sup>48</sup>

#### **1.2.11. El Real Decreto sobre los Requisitos para la Realización de Ensayos Clínicos con Medicamentos en España.<sup>53</sup>**

En este Real Decreto del año 1993 se determinan las funciones y responsabilidades concretas de los agentes implicados en la realización de ensayos clínicos, así como los requisitos necesarios para su autorización.

Con este Real Decreto se aplican en España las directivas europeas<sup>54</sup> que exigen se realicen según las normas de buena práctica clínica todos los ensayos clínicos en todas las fases.

En su artículo 2 define el ensayo clínico con medicamentos: “De acuerdo con el artículo 59 de la Ley 25/1990 del Medicamento, se considera ensayo clínico toda evaluación experimental de una sustancia o medicamento, a través de su aplicación a seres humanos, orientada hacia alguno de los siguientes fines:

- a) Poner de manifiesto sus efectos farmacodinámicos o recoger datos referentes a su absorción, distribución, metabolismo y excreción en el organismo humano.
- b) Establecer su eficacia para una indicación terapéutica, profiláctica o diagnóstica determinada.
- c) Conocer el perfil de sus reacciones adversas y establecer su seguridad”.

Los aspectos éticos a respetar en la realización de un ensayo clínico que la ley incluye son:

- Informe previo del correspondiente Comité Ético de Investigación Clínica.
- Consentimiento informado.
- Evaluación riesgos/beneficios.
- Pertinencia científica del estudio.
- Protección especial de sujetos vulnerables.
- Compensaciones a los sujetos por su participación.
- Protección de la confidencialidad.
- Aseguramiento de los sujetos del ensayo.
- Cualificación del investigador.
- Compensaciones al investigador.

En su Título III establece los requisitos mínimos de acreditación de los Comités Éticos de Investigación Clínica y sus normales generales de funcionamiento. Según la normativa anterior, las responsabilidades de los Comités de Ensayos Clínicos eran evaluar al equipo investigador, velar por el cumplimiento de las normas éticas y supervisar y coordinar los ensayos clínicos que se realizaran en su centro o en los centros que tutelaran.

El nuevo Real Decreto, en su artículo 42, asigna las funciones de los Comités Éticos de Investigación Clínica.

"El Comité Ético de Investigación Clínica ponderará los aspectos metodológicos, éticos y legales del protocolo propuesto, así como el balance de riesgos y beneficios. Para ello:

1. Evaluará la idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio, su eficiencia científica (la posibilidad de alcanzar conclusiones válidas, con la menor exposición posible de sujetos) y la justificación de los riesgos y molestias previsibles, ponderadas en función de los beneficios esperados para los sujetos y la sociedad.
2. Evaluará la idoneidad del equipo investigador para el ensayo propuesto. Tendrá en cuenta su experiencia y capacidad investigadora para llevar adelante el estudio, en función de sus obligaciones asistenciales y de los compromisos previamente adquiridos con otros protocolos de investigación.
3. Evaluará la información escrita sobre las características del ensayo que se dará a los posibles sujetos de la investigación, o en su defecto, a su representante legal, la forma en que dicha información será proporcionada y el tipo de consentimiento que va a obtenerse.
4. Comprobará la previsión de la compensación y tratamiento que se ofrecerá a los sujetos participantes en caso de lesión o muerte atribuibles al ensayo clínico, y del seguro o indemnización para cubrir las responsabilidades especificadas en el artículo 13.2.
5. Conocerá y evaluará el alcance de las compensaciones que se ofrecerán a los investigadores y a los sujetos de la investigación por su participación.
6. Realizará el seguimiento del ensayo clínico desde su inicio hasta la recepción del informe final".

El Real Decreto 561/1993 fija un nuevo esquema para la elaboración del protocolo de un ensayo clínico, que es más flexible que el contenido en el Real Decreto 944/1978 y que facilita la presentación, sobre todo, de los ensayos clínicos multicéntricos internacionales que, para ser realizados en España, deben ajustarse a nuestra legislación.<sup>55</sup>

#### **1.2.12. Comités Éticos de Investigación Clínica en Andalucía.<sup>56</sup>**

En 1994, la Junta de Andalucía regula los Comités Éticos de Investigación Clínica en Andalucía.

El objeto de esta norma es la regulación de la composición, acreditación y funcionamiento de los Comités Éticos de Investigación Clínica en Andalucía de conformidad con lo previsto en el artículo 42 del Real Decreto 561/1993, de 16 de abril.

El decreto incluye las mismas funciones otorgadas por el Real Decreto a los Comités Éticos de Investigación Clínica en Andalucía y no desarrolla metodologías concretas de evaluación de los aspectos éticos de los ensayos clínicos con medicamentos aunque indica su realización.

En resumen, los aspectos éticos que deben evaluar los Comités Éticos de Investigación Clínica en Andalucía son los siguientes:

- Idoneidad del Equipo Investigador.
- Justificación de riesgos y molestias previsibles ponderadas en función de los beneficios esperados para los sujetos y la sociedad.
- Hoja de Información a los posibles sujetos de la investigación o a sus representantes y tipo de consentimiento informado.
- Compensaciones por daños a los sujetos y seguros.
- Compensaciones a los investigadores y a los sujetos participantes.

En 2002, la Junta de Andalucía publica un decreto<sup>57</sup> por el que crea y regula los órganos colegiados:

- Comisión Autónoma de Ética e Investigación Sanitarias.
- El Comité Autónomo de Ensayos Clínicos.
- Los Comités Locales de Ensayos Clínicos.
- Las Comisiones de Ética e Investigación Sanitarias de los centros hospitalarios y distritos de atención primaria del sistema sanitario público.

Entre las razones de la publicación de este decreto se incluye el que “se tiene conciencia de los rápidos avances de la biología y la medicina, reconociendo la necesidad de respetar al ser humano y garantizar su dignidad, así como de las acciones que podrían poner en peligro esta dignidad, mediante la práctica inadecuada de la biología y la medicina. Igualmente se reconoce la importancia de promover un debate público sobre las cuestiones planteadas y sobre las respuestas que deba darse a las mismas, por lo que creemos necesario constituir un marco único reglamentario y normativo.

La experiencia y la necesidad de mejorar la actual dinámica de los ensayos clínicos, hace necesario la agilización y homogeneización de los criterios de evaluación y de administración, situación que se hace de especial interés en los ensayos multicéntricos, que suponen la mayoría de los realizados en Andalucía. Con el objeto de conseguir esta

agilización y homogeneización, a la vez de conseguir la unidad de dictamen en los ensayos multicéntricos que se realicen en Andalucía, se crea el Comité Autonómico de Ensayos Clínicos, haciéndose necesario en consecuencia regular los Comités Locales de Ensayos Clínicos”.

Son objetivos de la Comisión Autonómica de Ética e Investigación Sanitarias:

- a) Promover la armonización del uso de las ciencias biomédicas y sus tecnologías con los derechos humanos.
- b) Promover la adopción de medidas adecuadas para velar por la garantía de los derechos de los ciudadanos, en aspectos relacionados con la aplicación de la medicina y la investigación.
- c) Fomentar la bioética en la actividad asistencial.
- d) Propiciar y estimular el debate especializado y público, en relación con la ética y la investigación, a fin de documentar las opiniones, las actitudes y las respuestas.
- e) Desarrollar la investigación en el Sistema Sanitario Público de Andalucía.
- f) Contribuir a la ejecución de un sistema de investigación, desarrollo e innovación en Ciencias de la Salud en Andalucía.
- g) Informar sobre el desarrollo del Programa de Investigación para la mejora de la salud de los ciudadanos de Andalucía.

Son objetivos del Comité Autonómico de Ensayos Clínicos los siguientes:

- a) Coordinar los Comités Locales de Ensayos Clínicos acreditados.
- b) Coordinar los ensayos clínicos que se realicen en la Comunidad Autónoma de Andalucía.
- c) Establecer la unidad de dictamen en los ensayos clínicos a realizar en Andalucía.
- d) Homogeneizar procedimientos de trabajo y criterios de evaluación.
- e) Agilizar los trámites burocráticos y reducir los tiempos de evaluación y respuesta de los ensayos clínicos.
- f) Promover las relaciones entre las instituciones y personas relacionadas con los ensayos clínicos.

Son funciones de los Comités Locales de Ensayos Clínicos las siguientes:

- a) Evaluar y ponderar los aspectos éticos, metodológicos y legales del protocolo remitido por el Comité Autonómico de Ensayos Clínicos, así como el balance de

riesgos y beneficios, de conformidad con lo establecido en el artículo 42 del Real Decreto 561/1993, de 16 de abril.

No obstante, cuando un protocolo haya sido evaluado por el Comité Autonómico de Ensayos Clínicos o, por indicación de este, por otro Comité Local, esta evaluación será vinculante para los Comités Locales implicados, procediendo a la adaptación del mismo, con especial atención a la composición del equipo investigador y recursos necesarios para su desarrollo, a sus centros de referencia en donde se desarrolle el Ensayo. Si existieran discordancias con respecto a la evaluación realizada al protocolo, estas, y conforme a lo establecido en el artículo 6.3.1. del presente Decreto, serán remitidas motivadamente al Comité Autonómico de Ensayos Clínicos, que resolverá sobre las mismas.

- b) Realizar el seguimiento de los ensayos clínicos, desde su inicio hasta la recepción del informe final. Para la realización de dicho seguimiento, se atenderá a los procedimientos normalizados que con este fin se establezcan.
- c) Remitir los informes periódicos que reglamentariamente se establezcan, al Comité Autonómico, que realizará la coordinación de los mismos.
- d) Dictaminar sobre las investigaciones clínicas con productos sanitarios, atendiendo a los criterios establecidos por el Comité Autonómico de Ensayos Clínicos.

Son objetivos de las Comisiones de Ética e Investigación Sanitarias de los centros hospitalarios y distritos de atención primaria los siguientes:

- a) Velar por el respeto al ser humano y garantizar a toda persona el respeto a su integridad y a sus derechos y libertades fundamentales, con respecto a las aplicaciones de la biología y medicina.
- b) Velar por el cumplimiento y la aplicación durante el proceso asistencial, de las normas de buena práctica clínica.
- c) Armonizar el proceso asistencial con los derechos humanos y sus valores y principios éticos.
- d) Fomentar la formación en el ámbito de la bioética.

### **1.2.13. Guía de la Conferencia Internacional de Armonización Tripartita y Armonizada para la Buena Práctica Clínica.**

La Conferencia Internacional de Armonización de Requerimientos Técnicos para el Registro de Fármacos para el uso Humano (ICH) es un proyecto único que une a las autoridades de Europa, Japón y los Estados Unidos y a expertos de la industria farmacéutica de las tres

regiones para discutir los aspectos científicos y técnicos del registro de productos farmacéuticos.

Su propósito es realizar recomendaciones en orden a conseguir una mayor armonización en la interpretación y aplicación de las pautas técnicas y de los requerimientos del registro de productos farmacéuticos para reducir u obviar la necesidad de duplicar las pruebas llevadas a cabo durante la investigación y el desarrollo de nuevos medicamentos.

El objetivo de esta armonización es llegar a un uso más económico de los recursos humanos, animales y materiales y la eliminación de aplazamientos innecesarios en el desarrollo de nuevos medicamentos a la vez que se mantiene las garantías de calidad, seguridad y eficacia y las regulaciones obligatorias de protección de la salud pública.

La Conferencia se compone de seis grupos directamente interesados, de observadores y de la Federación Internacional de Asociaciones de Fabricantes de Medicamentos (IFPMA.).

Las seis partes interesadas son:

- La Unión Europea a través de la Agencia Europea para la Evaluación de Productos Medicinales y su Comité de Propietarios de Productos Medicinales (CPMP).
- La Federación Europea de Industrias Farmacéuticas Asociaciones (EFPIA).
- El Ministerio de Salud, Trabajo y Bienestar de Japón (MHLW).
- La Asociación Japonesa de Fabricantes de Medicamentos (JPMA).
- La Oficina de Nutrición y Fármacos (Food and Drugs Administration) de los Estados Unidos de Norteamérica (FDA).
- Los Fabricantes e Investigadores de Medicamentos de América (PhRMA).

Los observadores son:

- La Organización Mundial de la Salud (WHO).
- El Área de Libre Comercio Europeo.
- Canadá.

Por otra parte se encuentra también la Federación Internacional de Asociaciones de Fabricantes de Medicamentos (IFPMA), que representa a la industria farmacéutica de 56 países a través del mundo.

La Guía de la ICH para la Buena Práctica Clínica fue publicada en mayo de 1996. Se trata de un documento que ofrece estándares para dirigir los ensayos clínicos con medicamentos que cubre los aspectos del diseño, monitorización, registro y redacción de informes de ensayos clínicos que implican la participación de sujetos humanos e incorpora un anexo sobre Documentos Esenciales para la Realización de un Ensayo Clínico y un Manual del Investigador.

Asevera que el cumplimiento de esta normativa asegura públicamente la protección de los derechos, seguridad y bienestar de los sujetos que participan en el ensayo de acuerdo con los principios de la correspondiente versión de la Declaración de Helsinki, así como también asegura la credibilidad de los datos obtenidos en un ensayo clínico, que son los dos aspectos fundamentales en su evaluación.

El objetivo de esta guía es proveer de una norma unificada a la Unión Europea, Japón y los Estados Unidos, facilitando de este modo la aceptación mutua de datos clínicos por las autoridades reguladoras de estas jurisdicciones.

Se desarrolla considerando las normas de buena práctica clínica de la Unión Europea, Japón y Estados Unidos, así como las de Austria, Canadá, los países nórdicos y la Organización Mundial de la Salud.

Esta guía ofrece pautas para varias de las cuestiones esenciales en la práctica de ensayos clínicos con medicamentos. En concreto ofrece directrices en estos campos:

- Comités Éticos Independientes.
- Cualificación y conducta del Investigador.
- Obligaciones del Promotor.
- Protocolo del ensayo clínico y enmiendas al protocolo.
- Manual del Investigador.
- Documentos esenciales para la realización de un ensayo clínico.

Incluidos entre los apartados anteriormente citados ofrece pautas de carácter científico, técnico y ético.

Dentro de los aspectos éticos se centra en los siguientes:

- Cualificación del investigador.
- Recursos apropiados.
- Selección y retirada de sujetos.
- Evaluación continuada de proporción entre riesgos/beneficios
- Consentimiento informado continuado de los sujetos del ensayo.
- Indemnizaciones y retribuciones/compensaciones del promotor a los sujetos e investigadores.
- Asistencia médica a los sujetos del ensayo.
- Confidencialidad y privacidad.

En su apartado “6.12 Ética” pide que se realice una descripción de las consideraciones éticas relacionadas con el ensayo aunque sin especificar cuáles serían los aspectos a incluir.

La guía ICH de Buenas Prácticas Clínicas acabó de redactarse en junio de 1996, y está en distintas fases de incorporación a las legislaciones de cada una de las áreas geográficas de influencia.

Unión Europea: adoptado por CPMP, Julio 96, publicado como CPMP/ICH/135/95/ Step5, Nota Explicatoria y Comentarios a lo anterior publicado como CPMP/768/97.

Ministerio de Salud y Bienestar del Japón: adoptado en March 97, PAB Notification No.430, MHLW Ordinance No.28

FDA: Publicado en el Registro Federal, Vol. 62, No. 90, Mayo 9, 1997, páginas 25691-25709

La Unión Europea ha aprobado la Directiva en el Parlamento de Estrasburgo, quedando pendiente su transposición a las legislaciones locales.

El Real Decreto español del año 1993 prevé en su artículo 45.3 su adaptación a lo establecido en las “Normas de Buena Práctica Clínica para ensayos clínicos con medicamentos en la Comunidad Europea..., así como a posteriores revisiones de estas normas”.

En este Real Decreto sobre "Requisitos para la realización de Ensayos Clínicos con Medicamentos"<sup>58</sup> se definen las Reglas de Buena Práctica Clínica como:

- "Aquellas normas según las cuales los ensayos clínicos son diseñados, realizados y comunicados de modo que se asegure que los datos son fiables y que se protegen los derechos y la integridad de los sujetos, manteniendo la confidencialidad de sus datos.
- Las normas de buena práctica clínica señalan las responsabilidades de los diferentes implicados en cada una de las fases de planificación y ejecución de un ensayo clínico y requieren la existencia de unos procedimientos preestablecidos por escrito que se apliquen de forma sistemática en la organización, dirección, recogida de datos, documentación y verificación de los ensayos clínicos (procedimientos normalizados de trabajo)".

En el artículo 45 del Real Decreto 561/1993, de 16 de abril sobre "Requisitos para la realización de Ensayos Clínicos con Medicamentos se especifican los "procedimientos normalizados de trabajo" a los que se refieren las Reglas de Buena Práctica Clínica:

1. Las normas de buena práctica clínica exigen que existan unos procedimientos normalizados de trabajo (PNT) que indiquen de forma detallada la conducta a seguir en cada uno de los aspectos relacionados con la organización, realización, recopilación de los datos, documentación y verificación de los ensayos clínicos. Es responsabilidad del promotor establecerlos y garantizar que su conocimiento y puesta en práctica sean obligados para todos aquellos que participan en un ensayo clínico, especialmente para el monitor del ensayo, antes de iniciar éste.
2. Los aspectos que, como mínimo, serán regulados por los procedimientos normalizados de trabajo son los siguientes:
  - a) Identificación y calificación del investigador principal y sus colaboradores, determinación de la idoneidad del centro donde se realice el estudio, del laboratorio que determine los datos biológicos y clínicos complementarios, y del Comité Ético de Investigación Clínica.
  - b) Procedimiento de archivo de la documentación esencial del ensayo clínico: protocolo y enmiendas, cuadernos de recogida de datos e informes complementarios, notificación de

- acontecimientos adversos e informes de monitorización. Se definirán los tiempos de archivo, tanto en el centro del investigador como en el del promotor.
- c) Procedimientos de monitorización, incluyendo periodicidad mínima, correcciones posibles en el cuaderno de recogida de datos y verificación de los datos originales.
  - d) Regulación de los procedimientos de suministro de medicación en estudio, registro de dispensación a los sujetos del ensayo y destino de ésta.
  - e) Procedimiento de notificación de acontecimientos adversos graves e inesperados.
  - f) Procedimiento para proporcionar la información adecuada al sujeto del ensayo y comprobar que éste ha otorgado su consentimiento informado para participar en el ensayo.
3. Cada uno de los aspectos aquí reseñados, se adaptará a lo establecido en las "Normas de buena práctica clínica para ensayos clínicos con medicamentos en la Comunidad Europea" elaboradas por la Comisión de las Comunidades Europeas, así como a posteriores revisiones de estas normas.

#### **1.2.14. Convenio Europeo sobre los Derechos Humanos y la Biomedicina.<sup>59</sup>**

El Consejo de Europa, fundado en mayo de 1949, es un organismo internacional con sede en Estrasburgo cuyo principal objetivo es la salvaguardia y el fomento de los Derechos Humanos y de las libertades fundamentales como medio para conseguir una unión más estrecha entre los Estados miembros, en particular en la adopción de reglas mínimas sobre cuestiones de interés común.

Desde hace tiempo, los problemas que la humanidad afronta como consecuencia de los avances de la Medicina y de la Biología, vienen siendo preocupaciones constante del Consejo de Europa. Estos avances se suceden con gran rapidez y sin duda deben ser aprovechados en favor de las generaciones presentes y futuras. Pero una práctica inadecuada de estas disciplinas podría poner en peligro la dignidad humana, valor substancial y necesario de garantizar.

En 1997, el Consejo de Europa emitió una importante declaración y una normativa que protegen los derechos de las personas que se someten voluntariamente a ensayos clínicos, imprimiendo un especial énfasis en el consentimiento informado y en la idoneidad de los investigadores.

El Comité Director para la Bioética ha necesitado seis años de trabajos laboriosos e intensos para hacer realidad el Convenio relativo a los Derechos Humanos y a la Biomedicina, llamado así por razones de brevedad, lo que da idea de la importancia y trascendencia del mismo.<sup>60</sup> En 1990, los ministros europeos de Justicia, siguiendo la propuesta de Catherine Lalumière, adoptaron una resolución recomendando que se estudiara la posibilidad de preparar un convenio marco que “estableciese las normas generales para la protección de la persona humana en el ámbito del desarrollo de las ciencias biomédicas”. En junio de 1991, a partir del informe presentado por Marcelo Palacios, se recomendó nuevamente “avanzar hacia un convenio marco que contenga un texto básico con los principios generales y protocolos complementarios sobre aspectos específicos”. En 1994 se terminó el primer borrador y dos años más tarde, en septiembre de 1996, el Parlamento Europeo le dio su voto favorable; en noviembre del mismo año fue adoptado por el Consejo de Ministros, pasándose a la firma el 4 de abril de 1997.

Este Convenio europeo también denominado "Convenio de Oviedo" por realizarse en esta ciudad, tiene poder de vinculación para los Estados Miembros de la Unión Europea, entre ellos España desde el 1 de enero de 2000.<sup>61</sup>

En su Capítulo V trata sobre la "Investigación Científica".

“La experimentación científica en el ámbito de la biología y la medicina se efectuará libremente, a reserva de lo dispuesto en el presente Convenio y en otras disposiciones jurídicas que garanticen la protección del ser humano.

Artículo 16 (Protección de las personas que se someten a un experimento)

No podrá hacerse ningún experimento con una persona, a menos que se den las siguientes condiciones:

- I) que no exista un método alternativo al experimento con seres humanos de eficacia comparable,
- II) que los riesgos en que pueda incurrir la persona no sean desproporcionados con respecto a los beneficios potenciales del experimento,
- III) que el proyecto haya sido aprobado por la autoridad competente después de haber efectuado un estudio independiente acerca de su pertinencia científica, comprendida

una evaluación de la importancia del objetivo del experimento, así como un estudio multidisciplinar de su aceptabilidad en el plano ético,

IV) que la persona que se preste a un experimento esté informada de sus derechos y las garantías que la ley prevé para su protección,

V) que el consentimiento a que se refiere el artículo 5 se haya otorgado libre y explícitamente y esté consignado por escrito. Este consentimiento podrá ser libremente retirado en cualquier momento.

Artículo 17 (Protección de las personas que no tengan capacidad para expresar su consentimiento a un experimento)

1. Sólo podrá hacerse un experimento con una persona que no tenga, conforme al artículo 5, capacidad para expresar su consentimiento acerca del mismo, cuando se den las siguientes condiciones:

- I. que se cumplan las condiciones enunciadas en el artículo 16, párrafos (I) a (IV);
- II. que los resultados previstos del experimento supongan un beneficio real y directo para su salud;
- III. que el experimento no pueda efectuarse con una eficacia comparable con sujetos capaces de prestar su consentimiento al mismo;
- IV. que la persona no exprese su rechazo al mismo.

2. De modo excepcional y en las condiciones de protección previstas por la ley, podrá autorizarse un experimento cuyos resultados previstos no supongan un beneficio directo para la salud de la persona si se cumplen las condiciones enumeradas en los párrafos (I), (III), (IV) y (V) del apartado anterior, así como las condiciones suplementarias siguientes:

- I. el experimento tenga por objeto, mediante una mejoría significativa del conocimiento científico del estado de la persona, de su enfermedad o de su trastorno, contribuir a lograr en un determinado plazo resultados que permitan obtener un beneficio para la persona afectada o para otras personas de la misma categoría de edad o que padezcan la misma enfermedad o el mismo trastorno, o que presenten las mismas características;
- II. el experimento sólo represente para la persona un riesgo o un inconveniente mínimo.

Artículo 18 (Experimentación con embriones in vitro)

1. Cuando la experimentación con embriones in vitro esté admitida por la ley, ésta deberá garantizar una protección adecuada del embrión.
2. Se prohíbe la creación de embriones humanos con fines de experimentación”.

Con carácter general se considera que la investigación científica en el ámbito de la Biología y de la Medicina ha de efectuarse libremente, si bien bajo las consideraciones previstas en el Convenio y en las otras disposiciones jurídicas que garantizan la protección del ser humano. La línea de actuación básica consiste en proteger a las personas que se prestan a un experimento, incluyendo un articulado relativo a aquellas otras que por distintas razones no están capacitadas para expresar su consentimiento.<sup>62</sup>

#### **1.2.15. Declaración Universal sobre el Genoma Humano y los Derechos Humanos.**

A finales de 1997, la XXIX Asamblea General de la UNESCO aprueba esta declaración, en la que se establece la necesidad de establecer mecanismos reguladores y de control en los países para las investigaciones con seres humanos, dando una especial relevancia al establecimiento de redes de comités de ética independientes que deben velar por su cumplimiento.<sup>63</sup>

Advierte sobre las condiciones necesarias que los estados deben establecer para el ejercicio de investigación sobre genoma humano, entre las que destaca responsabilidades especiales de rigor, prudencia, probidad intelectual e integridad, tanto en la realización de sus investigaciones como en la presentación y utilización de los resultados de las mismas. También asigna responsabilidades especiales a los responsables de formular las políticas científicas públicas y privadas.

En los artículos del 5 al 9 establece las condiciones para la protección de los derechos de las personas interesadas:

- Evaluación previa rigurosa de los riesgos y las ventajas.
- Consentimiento informado, libre y previo.
- Derecho a no ser informado del resultado de un test genético.
- Los protocolos de investigación deberán someterse a evaluación previa.
- Normas especiales para los sujetos incapaces de expresar su consentimiento.
- No-discriminación por razones genéticas.

- Confidencialidad.
- Derecho a compensación por daños.

En los artículos 13 al 16 se plantean las condiciones de ejercicio de la actividad científica entre las que se sitúa la creación de comités éticos independientes, pluridisciplinarios y pluralistas, además de referirse a la especial responsabilidad de los investigadores.

En el caso de la investigación sobre el genoma, se aplican los principios y normas de la ética de la investigación clínica.

#### **1.2.16. Documento: “Cuestiones Éticas y Directrices en la Investigación que incluye a Sujetos Humanos”.**

La Comisión Nacional Consultiva sobre Bioética de los Estados Unidos de Norteamérica (*National Bioethics Advisory Commission*) hizo público en diciembre de 2000 un borrador del documento “*Cuestiones Éticas y Directrices en la Investigación que incluye a Sujetos Humanos*” en el que plantea una guía para la evaluación de protocolos de investigación clínica que incorpora participantes humanos y plantea una reforma y reorganización de los *Institutional Review Boards* (Comités de Ética de la Investigación) en los Estados Unidos.

En este documento se hace una revisión importante y detallada de la historia de la ética de la investigación en los Estados Unidos presentando criterios para la revisión de protocolos de investigación. Se insiste en la necesidad de establecer medios de protección para los sujetos humanos participantes debido a que los riesgos de tal participación pueden ser muy significativos. Recuerda cómo a lo largo de la historia ha sido necesario un sistema de supervisión de la actividad investigadora constante y creciente debido a los abusos de los investigadores y a las faltas de respeto a los derechos humanos cometidas sobre los sujetos participantes.

El objetivo del documento es actualizar el sistema de supervisión de la investigación en la que participan sujetos humanos, indicando que los mayores retos se sitúan a tres niveles: el estructural, que necesita de cambios relacionados con el sistema mismo de supervisión y de organización; el normativo cuya necesidad de cambio concierne a las regulaciones actuales en

sí mismas; el local, que se refiere a los cambios necesarios en los comités de ética de la investigación locales.

A lo largo del documento se exponen:

- La propuesta de cambios en la infraestructura del sistema de supervisión.
- Se realizan recomendaciones específicas sobre asuntos éticos seleccionados que están relacionados con las normativas.
- Se propone una serie de cambios en el ámbito de los comités locales de ética.
- Se propone un funcionamiento nuevo de todo el sistema de supervisión teniendo en cuenta los distintos niveles y considerándolo en su conjunto.

Este documento se expuso a la opinión pública que realizó las propuestas pertinentes y la elaboración de todas las críticas y recomendaciones. Fructificó en el documento definitivo que tiene el mismo título y fue publicado en agosto de 2001 constado de las siguientes partes:

- Capítulo 1: Introducción: la necesidad del cambio.
- Capítulo 2: Propuesta para la Supervisión de la Investigación Clínica.
- Capítulo 3: Métodos de asegurar la protección: la educación, la certificación y la acreditación.
- Capítulo 4: Evaluación de riesgos y beneficios potenciales y evaluación de la vulnerabilidad.
- Capítulo 5: Garantizando el consentimiento informado voluntario y la protección de la privacidad y la confidencialidad.
- Capítulo 6: Conducción del protocolo de investigación: asuntos importantes para los comités locales.
- Capítulo 7: Implicaciones de este informe.

La intención del informe es proponer una serie de medidas con el fin de avanzar en la protección de los sujetos participantes basándose en dos elementos fundamentales: la revisión independiente de la justificación de los riesgos y beneficios potenciales para los sujetos participantes en la investigación y la garantía de una toma de decisiones voluntaria y consciente porque se ha informado convenientemente del contenido de dicha investigación.

Expone también la necesidad de que los comités de ética de la investigación cuenten con mejores guías sobre cómo realizar la revisión y la monitorización de la investigación, sobre cómo evaluar los beneficios potenciales para los participantes en la investigación y sus

comunidades y cómo distinguir entre niveles de riesgo. Temas éstos sobre los que el documento propone pautas concretas.

El informe plantea 30 recomendaciones finales para cambiar el sistema de supervisión en el ámbito nacional y local a fin de asegurar que los participantes en la investigación reciben la protección adecuada.

### **1.2.17. Pautas Operativas para los Comités de Ética que revisan Investigación Biomédica. Organización Mundial de la Salud.**

La Organización Mundial de la Salud publicó en el año 2000 un documento<sup>6</sup> que pretende facilitar y soportar la revisión ética en todos los países del mundo. Se basan en un examen minucioso de los requerimientos de revisión ética presentes en las pautas internacionales y la práctica de esta revisión en diversos países del mundo. El documento no pretende substituir la necesidad de guías nacionales y locales para la revisión ética de la investigación biomédica, ni intenta suplantarse las leyes y regulaciones nacionales.

El objetivo de estas pautas es contribuir al desarrollo de la calidad y consistencia en la revisión ética de la investigación biomédica. Intenta completar las leyes existentes, normas y prácticas y servir como una base sobre la que los comités éticos puedan desarrollar sus procedimientos propios y específicos para desarrollar sus funciones en este ámbito. Establecen un estándar internacional para asegurar la calidad de la revisión ética. Las pautas deberían ser utilizadas por instancias nacionales y locales en el desarrollo, evaluación y refinamiento progresivo de procedimientos estándar operativos para la revisión ética de la investigación biomédica.

Entre los elementos o aspectos éticos a revisar el documento de la OMS incluye:

- Objetivos científicos y dirección del estudio.
- Selección de sujetos participantes.
- Cuidado y protección de los participantes en la investigación.
- Protección de la Confidencialidad de los sujetos participantes.
- Proceso de Consentimiento Informado.
- Consideraciones respecto a la comunidad donde se realiza el estudio.

Este documento orienta a hacia la realización de guías locales de revisión ética y aporta criterios éticos a tener en cuenta para la elaboración de dichas guías.

**1.2.18. Directiva del Parlamento Europeo y del Consejo Europeo relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas de los Estados miembros sobre la aplicación de buenas prácticas clínicas en la realización de ensayos clínicos con medicamentos de uso humano.**

El Parlamento Europeo y el Consejo de la Unión Europea publicaron en el Diario Oficial de las Comunidades Europeas de fecha 1 de mayo de 2001 una directiva de 4 de abril de 2001.<sup>64</sup>

En esta directiva, la Unión Europea se plantea la necesidad de armonizar las normativas de distintos países miembros para regular y facilitar el desarrollo de los ensayos clínicos con medicamentos y excluye a los ensayos no intervencionales.

“La presente Directiva establece disposiciones específicas relativas a la realización de los ensayos clínicos, incluidos los ensayos multicéntricos, efectuados en seres humanos y referidos a los medicamentos que se definen en el artículo 1 de la Directiva 65/65/CEE, en lo que respecta a la aplicación de las buenas prácticas clínicas. La presente Directiva no se aplicará a los ensayos no intervencionales”.

Establece la obligatoriedad de la utilización de buenas prácticas clínicas que define como “un conjunto de requisitos éticos y científicos de calidad reconocidos a escala internacional, que deben cumplirse en la planificación, la realización, el registro y la comunicación de los ensayos clínicos en que participen seres humanos. Su cumplimiento garantiza la protección de los derechos, la seguridad y el bienestar de los sujetos del ensayo, así como la fiabilidad de los resultados del ensayo clínico”.

No obstante, insta a los Estados miembros a aprobar, si todavía no lo han hecho “normas detalladas para proteger de posibles abusos a las personas que no están en condiciones de dar su consentimiento informado”.

En concreto la directiva exige una serie de requisitos éticos para la iniciación de cualquier ensayo clínico y estos requisitos tienen relación con los siguientes aspectos éticos de la investigación:

- Evaluación riesgos/beneficios.
  - Proporción favorable de riesgos y beneficios estimada por la autoridad competente y con supervisión permanente de este criterio.
- Consentimiento informado:
  - Derechos del representante legal de una persona que no puede dar su consentimiento.
  - Derecho del sujeto del ensayo a su integridad física y mental, a su intimidad y a la protección de datos personales.
  - Derecho de otorgar consentimiento oral ante testigos.
  - Derecho de abandonar sin consecuencias negativas para el sujeto.
- Garantía de compensación mediante seguro.

Desarrolla también normas respecto a ensayos clínicos con menores, con adultos incapacitados que no están en condiciones de dar un consentimiento informado jurídicamente válido.

Respecto a la misión del Comité Ético, afirma que emitirá dictamen teniendo en cuenta los aspectos siguientes:

- a) la pertinencia del ensayo clínico y de su diseño;
- b) la evaluación de los riesgos y los beneficios previsibles se ajusta a lo dispuesto en la letra a) del apartado 2 del artículo 3 y las conclusiones son justificadas;
- c) el Protocolo;
- d) la idoneidad del investigador y de sus colaboradores;
- e) el manual del investigador;
- f) la calidad de las instalaciones;
- g) la adecuación y exhaustividad de la información escrita que se proporcione al sujeto, así como el procedimiento, para que éste dé su consentimiento informado, y la justificación de la investigación en personas que no están en condiciones de dar su consentimiento informado por lo que se refiere a las restricciones específicas establecidas en el artículo 3;

- h) las disposiciones previstas para la reparación o indemnización en caso de lesión o muerte de un sujeto cuando ésta sea atribuible al ensayo clínico;
- i) todos los seguros o indemnizaciones que cubran la responsabilidad del investigador y del promotor;
- j) las cantidades y el modo en que los investigadores y sujetos puedan ser, en su caso, remunerados o indemnizados por su participación en el ensayo clínico, así como los elementos pertinentes de todo contrato previsto entre el promotor y el centro;
- k) las modalidades de reclutamiento de los sujetos que participen en el ensayo.

### **1.3. Resumen**

En resumen, es de justicia afirmar el papel tan esencial de la investigación clínica en el desarrollo de las ciencias biomédicas y la destacada contribución histórica de una gran parte de los investigadores a la salud pública como bien social inestimable y en creciente expansión gracias a una dedicación en muchos casos generosa y no exenta de dificultades.

Desgraciadamente, el uso de la investigación como medio de obtener nuevos conocimientos científicos beneficiosos para la salud de los seres humanos no siempre se ha ejercido de una manera responsable. De ahí las denuncias que reiterativamente se han ido sucediendo a lo largo del siglo XX referidas a la conculcación por parte de los propios investigadores de los derechos humanos de los sujetos participantes en las investigaciones clínicas. Esta situación se hace más posible en sectores de la población, comunidades completas y/o individuos con características de vulnerabilidad.

La historia de la ética de la investigación nos muestra cómo la sociedad a través de los organismos públicos responsables de autorizar los protocolos de investigación ha ido realizando un desarrollo continuado de las medidas protectoras de los derechos humanos de los sujetos participantes, así como de las garantías de participación libre mediante la exigencia de un consentimiento informado correctamente planteado y ejercido. Las Normas de Buenas Prácticas Clínicas han significado un avance relevante en el desempeño ético y de calidad científico-técnica de los protocolos de investigación en nuestro medio.

No obstante, aún faltan medios adecuados de evaluar los aspectos más propiamente éticos de la investigación clínica de una manera sistemática y operativa.

Se considera necesario por distintas instancias internacionales disponer de métodos operativos para evaluar tanto los aspectos científicos como los éticos de un protocolo de investigación, afirmándose que cada una de estas dimensiones requiere de una metodología específica.

La Organización Mundial de la Salud publicó en el año 2000 una "Guía Operativa para los Comités de Ética que revisan la Investigación Biomédica"<sup>6</sup> que pretende ser un complemento para las leyes, regulaciones y prácticas y servir como una base sobre la que los Comités de Ética puedan desarrollar unos procedimientos propios más específicos para ejercer su función en la investigación biomédica. En este sentido la guía persigue establecer una serie de criterios de referencia internacional para la garantía de calidad de una revisión ética.

En los Estados Unidos de Norteamérica, la *National Bioethics Advisory Commission* en su informe de agosto de 2001 "*Ethical and Policy Issues in Research Involving Human Participants*" plantea la necesidad de elaborar guías de evaluación ética.<sup>7</sup>

Por otra parte, los documentos que poseen un carácter internacional, como la Declaración de Helsinki, CIOMS o Buenas Prácticas Clínicas incluyen un gran número de pautas, principios y normas de carácter ético que deben incluir los protocolos de ensayos clínicos con medicamentos. Hemos constatado que el contenido de estos documentos internacionales es consistente y no presentan contradicciones entre sí sino más bien ofrecen un carácter muy complementario debido a que se ocupan de iluminar y pautar los contenidos éticos de la investigación clínica desde perspectivas diversas. No obstante, ninguno de ellos agota todos los aspectos a evaluar y se hace conveniente la elaboración de una guía que permita jerarquizar, ordenar y dar pautas de evaluación operativa de los protocolos de investigación clínica.

El Comité de Ministros del Consejo de Europa, dictó la recomendación N° R (90) 3 a los Estados Miembros acerca de la Investigación Médica sobre Seres Humanos. Entre las razones que justifican esta recomendación se incluye el que entre los estados miembros se dan normativas legales divergentes o insuficientes en este ámbito. El formato de los principios a

adoptar es el de guía de actuaciones a cumplimentar aunque no en todos los casos llegan a concretarse en normas de carácter operativo.

En España, la Ley 25/1990, de 20 de diciembre del Medicamento incluye en su artículo 60 las exigencias de respeto a los postulados éticos y el artículo 64.2 se refiere a que los Comités Éticos de Investigación Clínica ponderarán los aspectos metodológicos, éticos y legales del protocolo propuesto, así como el balance de riesgos y beneficios anticipados dimanantes del ensayo.

Por su parte, el Real Decreto 561/1993 sobre los requisitos para la realización de Ensayos Clínicos con Medicamentos, indica que en los protocolos debe incorporarse un apartado donde se aporte la información sobre los aspectos éticos.

La Comunidad Autónoma de Andalucía ha promulgado el decreto 232/2002 por el que se regulan los órganos de Ética e Investigación Sanitarias y los de Ensayos Clínicos en Andalucía. Una de las razones de su promulgación está en que “la experiencia y la necesidad de mejorar la actual dinámica de los ensayos clínicos hace necesario la agilización y homogeneización de los criterios de evaluación y de administración, situación que se hace de especial interés en los ensayos multicéntricos, que suponen la mayoría de los realizados en Andalucía”. Teniendo en cuenta la complejidad de evaluar y ponderar los aspectos éticos del protocolo, podemos afirmar que estas son funciones que hacen necesario diseñar una guía de evaluación que sirva para facilitar de una forma instrumental y rigurosa la consecución de este objetivo.

En orden a la tarea de elaborar guías de evaluación y analizando el recorrido histórico de la ética de la investigación clínica identificamos un grupo de elementos o aspectos éticos esenciales que deben ser incluidos en la evaluación de un protocolo de ensayos clínicos con medicamentos y que clasificaremos para su estudio según su carácter en tres grupos:

- Aspectos éticos relacionados con el protocolo científico de investigación y la calidad de su diseño.
  - Pertinencia del estudio: justificación.
  - Eficiencia científica del diseño y metodología.
  - Evaluación de la proporción entre riesgos y beneficios.
  - Recursos humanos y materiales.

- Aspectos éticos relacionados con la responsabilidad ética de los agentes que intervienen: los sujetos participantes, el investigador, el promotor y la sociedad, respecto a la protección de los derechos humanos de los sujetos participantes.
  - Selección de sujetos.
  - Protección de sujetos vulnerables.
  - Información al sujeto participante.
  - Consentimiento informado.
  - Compensaciones económicas a los sujetos participantes.
  - Compensación por daños a los sujetos participantes.
  - Conflicto de intereses.
  - Compensaciones económicas a los investigadores.
  - Confidencialidad.
  
- Aspectos éticos relacionados con los procedimientos técnicos normalizados de trabajo que han de garantizarse en cualquier investigación clínica.
  - Recursos técnicos.
  - Procedimientos técnicos normalizados de trabajo.

Cualquier evaluación de protocolos debería tener en cuenta estos tres grupos de aspectos éticos que deberían ser examinados de manera diferenciada e independiente por el Comité Ético de Investigación Clínica.

Varios esfuerzos en el ámbito internacional se están llevando a la práctica en esta línea y esperamos que este trabajo contribuya a aportar luz sobre una cuestión tan esencial en la protección de los derechos humanos de nuestra investigación de hoy.

## **I.2. FUNDAMENTACIÓN ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA**

Exponer en síntesis crítica, los fundamentos éticos que se encuentran en el hecho de investigar con la participación de sujetos humanos es una tarea que comenzamos señalando los valores humanos más importantes implicados: la defensa de la vida y de la persona; la legitimidad del principio terapéutico, y el beneficio social vinculado con el progreso de la ciencia.

### **2.1. El fin de la ciencia biomédica.**

Efectivamente, la defensa de la vida y de la persona es el fin último de todo el quehacer científico-médico y el objetivo que justifica la tarea investigadora. Es la búsqueda del mayor bien posible para el ser humano la que invita a la técnica y a la ciencia a desarrollar nuevos conocimientos que ayuden a su bienestar y plenitud.

El investigador es el científico que garantiza la correcta aplicación de la ciencia para obtener los resultados propuestos. Su responsabilidad posee un carácter social ya que el papel que juega se encuentra en relación con el conjunto de la sociedad. Ésta espera del científico que ejerza una función garante de la exactitud científica y persiga el bienestar para los seres humanos.

El conocimiento fruto de la investigación es un objetivo que se sitúa en el plano del bien común, es decir, es bueno para el conjunto de la comunidad humana que se obtengan nuevos conocimientos científicamente demostrados que contribuyan a la salud de cada uno de sus miembros.

El principio básico que ha hecho posible la ciencia es que la verdad debe ser dicha siempre.<sup>65</sup> La búsqueda de la verdad objetiva es una tarea que da carácter a la ciencia. Es por ello, que aportar un dato deliberadamente falso es una de las mayores faltas de ética que un científico puede cometer. La honestidad o integridad puede que no sea el cemento que mantiene a la sociedad como un todo, pero es esencial en la ciencia.<sup>66</sup> Sin honestidad no es posible la ciencia.

Como afirmaba Thomas Sydenham, se necesita un sistema de atenciones médicas "probado en abundantes experimentos".<sup>67</sup> Los avances de la medicina se deben tanto a la evolución de la ciencia médica básica como a la valoración sistemática y estadística de los métodos estándar de tratamiento, así como a un creciente escepticismo con respecto a los métodos tradicionales. La investigación médica sistemática y detallada es parte esencial del control y orientación del impulso asistencial para conseguir que dañe menos y beneficie más. La investigación es parte integrante de una medicina benéfica que de no estar sometida a su examen resulta un peligro para los enfermos.<sup>68</sup>

La ética de la investigación mejora si los procedimientos son adecuados.<sup>69</sup> La revisión científica y ética no pueden ser consideradas de forma separada: un estudio que no es digno de confianza no es ético al exponer a los individuos a riesgos o inconvenientes sin ser útil para obtención de nuevos conocimientos.<sup>70</sup>

La primera dimensión ética de un estudio de investigación se refiere a su propio rigor científico y el investigador debe usar de la rectitud y severidad intelectuales para llevarlo a la práctica<sup>72</sup>. Un medio para tratar de garantizar la corrección científica de un ensayo clínico con medicamentos son las Normas de Buena Práctica Clínica.<sup>71</sup>

## **2.2. Derecho a investigar y libertad de investigar**

La libertad de investigar es una de las grandes consignas del mundo occidental, y ocupa un lugar especial en su apreciación general de la libertad.<sup>72</sup>

El derecho a investigar se incluye en la Declaración Universal de Derechos Humanos, aprobada por la Asamblea General de las Naciones Unidas el 10 de diciembre de 1948:

Art. 18. Toda persona tiene derecho a la libertad de pensamiento, de conciencia y de religión; este derecho incluye la libertad de cambiar de religión o de creencia, así como la libertad de manifestar su religión o su creencia, individual y colectivamente, tanto en público como en privado, por la enseñanza, la práctica, el culto y la observancia.

Art. 19. Todo individuo tiene derecho a la libertad de opinión y de expresión; este derecho incluye el de no ser molestado a causa de sus opiniones, el de investigar y recibir información y opiniones y el de difundirlas, sin limitación de fronteras, por cualquier medio de expresión.<sup>73</sup>

### **2.3. ¿Tiene límites el derecho a la investigación?**

La libertad de investigación es un derecho humano fundamental<sup>74</sup> que debe ser también respetado en el campo de la biotecnología. Por el reconocimiento de este derecho el investigador se encuentra éticamente justificado para ejercer su tarea investigadora. El progreso de la medicina se basa en la investigación, la cual, en último término, tiene que recurrir muchas veces a la experimentación en seres humanos.<sup>75-76</sup> Sin embargo, cuando el investigador o el promotor de la investigación consideren que ésta puede lesionar los derechos de otras personas y, por tanto, resultar maleficente o injusta para los demás, deben renunciar a ella por imperativo moral.

Ni el saber ni el progreso científico son las metas definitivas. Cualquier experimentación debe ser benéfica para el individuo y provechosa para la ciencia y la humanidad.<sup>77</sup> Jonas nos recuerda cómo "a la hora de la acción toda libertad tiene sus barreras en la responsabilidad". La ciencia sin la conciencia no conduce sino a la ruina del hombre.<sup>78</sup>

Los límites de la búsqueda científica del bien común, allí donde no es posible transgredir lo individual, comienzan en la frontera de lo más esencial para el ser humano: su propia integridad personal que, según el principio de totalidad,<sup>79</sup> sólo podría ser libremente dispuesta al servicio de la comunidad en la medida en que sea un medio de evitar un mal mayor para el propio individuo o para el conjunto social. La dignidad e integridad del ser, impiden rebajarlo a un nivel que lo degrada como fin y lo convierte en vulgar instrumento al servicio de intereses que le son ajenos.

El valor ético de toda investigación está condicionado no sólo por la finalidad que se pretende, sino por los medios empleados para alcanzarla. La factibilidad de un hecho no debe convertirse en el único criterio a tener en cuenta. Cuando la experimentación no queda justificada por un motivo razonable, o se realiza a costa de otros valores tan importantes como

la dignidad de la persona, pierde por completo su carácter humano y termina convirtiéndose en una amenaza para el mismo hombre.<sup>77</sup>

Una cuestión particularmente importante es la conceptualización de lo que entendemos por práctica clínica y sus límites con la investigación clínica.

El profesor Gracia nos explica<sup>34</sup> cómo tradicionalmente se ha defendido que el deber primario de un médico es curar, no investigar sobre sus propios enfermos pero, sin embargo, sí que se ha aceptado la llamada “libertad clínica” que es la capacidad que debe tener todo clínico de seguir el procedimiento que “en su opinión” considere el más adecuado en un caso concreto, siempre y cuando esa opinión se sitúe dentro del conjunto de las que una comunidad científica considera correctas y prudentes. En esto consistía la libertad clínica, en la capacidad de elegir procedimientos poco probables cuando las características peculiares de un caso concreto así lo aconsejaban.

Si en otro tiempo pudo pensarse que la clínica dependía de la “intuición” o el “ojo” del médico, por tanto, de cualidades personales e intransferibles, hoy sabemos que sólo lo validado merece el nombre de procedimiento clínico.

En el proceso de validación es imprescindible cuantificar en probabilidad lo que hasta un momento se ha pensado que posiblemente sea un procedimiento útil. Es en el siglo XVII cuando se inició el proceso de cuantificación de la antigua idea de probabilidad. De la probabilidad cualitativa o subjetiva se pasa a la probabilidad cuantitativa u objetiva. La teoría matemática de la probabilidad nació, pues, para objetivar la probabilidad clínica y la probabilidad moral.

En esta teoría es fundamental la comprobación en grupos suficientemente amplios, que se denominan muestras significativas, las aseveraciones propuestas. Toda opinión sobre la eficacia de un procedimiento diagnóstico o terapéutico que no haya sido verificada en una muestra significativamente grande carece de relevancia estadística y, por tanto, no alcanza la categoría de probable. Su condición es sólo de posible y no de probable.

Actualmente, en el orden de los posibles no existe espacio para la libertad clínica o para la libertad moral ya que lo que sólo es posible no puede ser considerado procedimiento terapéutico, sino sólo experimental, o mejor experimentable.

La investigación experimental tiene como objeto ensayar si el procedimiento posible es, además, probable; y en este caso, cuál es su probabilidad.

De esta manera se validan los procedimientos sanitarios y es así cómo la investigación clínica da valor científico a la práctica clínica aunque obviamente es anterior a ésta y no simultaneada.

El término “investigación” se refiere a una serie de actividades que tienen el propósito de desarrollar o contribuir a la generación del conocimiento mediante hipótesis, teorías, principios o relaciones que pueden ser corroboradas por métodos científicos aceptados.

La investigación en seres humanos comprende la que se lleva a cabo junto con la atención al paciente (investigación clínica) y la que se realiza en pacientes u otras personas, o con datos pertinentes a ellos, exclusivamente para contribuir a los conocimientos generalizables (investigación biomédica no clínica). La investigación se define como "clínica" si uno o más de sus componentes tiene por finalidad ser diagnóstico, profiláctico o terapéutico para la persona que se somete a dicha investigación. Invariablemente, en la investigación clínica, hay también componentes que tienen como finalidad no ser diagnósticos, profilácticos o terapéuticos; como ejemplos se pueden mencionar la administración de placebos y la realización de ensayos de laboratorio aparte de aquellos requeridos para cumplir los fines de la atención médica.<sup>80</sup>

La investigación realizada en seres humanos debe distinguirse de la práctica de la medicina, la salud pública y otras formas de atención de la salud cuya finalidad es contribuir directamente a la salud de las personas o comunidades. Puede confundir a los posibles participantes en una investigación científica el hecho que la investigación y la práctica se realicen simultáneamente, como en los casos en que el objetivo de la investigación es obtener nueva información acerca de la eficacia de un medicamento u otra modalidad terapéutica, diagnóstica o preventiva. La “práctica de la buena medicina” a diferencia de la investigación

clínica se refiere a una clase de actividades que tienen el propósito de proporcionar el bienestar del paciente mediante técnicas diagnósticas, preventivas o terapéuticas cuya eficacia y seguridad se encuentran ya admitidas por la evidencia científica.<sup>46-65-80-81</sup>

En el caso de la investigación clínica mediante ensayos clínicos con medicamentos se invita a un sujeto a participar como elemento del estudio asumiendo los riesgos previsibles asociados a cualquier tratamiento médico y que en el caso de estar en proceso de investigación suelen ser poco conocidos, a favor de la obtención de nuevos conocimientos benéficos sobre cierta sustancia activa que podrá repercutir en el propio sujeto de la investigación en la actualidad o a futuro o en otros individuos de la comunidad humana.

#### **2.4. Principios éticos de la investigación clínica.**

El vocablo principio<sup>82</sup> proviene del latín *primum* (primero), versión del griego *arkhé*, que significa comienzo, origen, causa. Precisamente los presocráticos fundaron su pregunta filosófica en la búsqueda del *arkhé* entendido como elemento o elementos primordiales a partir del cual o de los cuales derivaban todas las cosas.

Aristóteles lo entendió como la fuente de donde derivan tanto el ser (principio ontológico) como el conocimiento (principio lógico). Los escolásticos distinguieron entre principios próximos (se apoyan en otros) y remotos o últimos (primeros principios), en los que se apoya necesariamente toda la proposición, como ocurre en los axiomas.

Este sentido de fundamentación radical y última sobre la que se sustentan otras verdades está en la base de cualquier enunciado de principios. Esa misma significación de ultimidad permite definir los principios éticos o morales como los fundamentos sobre y a partir de los cuales la persona dictamina la moralidad de sus actos.

Son principios éticos aquellos que sirven como justificación esencial para muchos de los preceptos éticos particulares y evaluaciones de las acciones y conductas humanas.

En la tradición ética de occidente existen algunos principios que se han considerado fundamentales y generalmente aceptados.

El principio ético último radica en el reconocimiento de la especial dignidad de la persona que proyectado al comportamiento moral, se traduce en el gran principio de “haz el bien y evita el mal”, en el principio hipocrático “primum non nocere” o en el que se conoce como regla de oro “haz a los otros lo que te gustaría que te hicieran a ti”.

En una ética que defiende la originalidad de cada sujeto humano y que estos son fines en sí mismos como defendía Kant y, por tanto, gozan de derechos inalienables y de dignidad en comparación con otros seres y elementos de la naturaleza, es un principio básico el del respeto debido a cada ser humano que es una actitud ética fundamental y un principio básico en la investigación biomédica.

La igualdad de trato para todos los seres humanos en iguales circunstancias es una exigencia del respeto debido a su dignidad.

La libertad es un valor genuinamente humano y la capacidad de orientar la vida hacia el fin que elegimos constituye una característica absolutamente personalizadora.

El Informe Belmont, reflexionando sobre los principios éticos que deberían ser incorporados a la reflexión sobre los procedimientos de investigación clínica encontró que toda investigación en que participen seres humanos debe realizarse de acuerdo con estos cuatro principios éticos básicos, a saber, *el respeto por las personas, la beneficencia, la no maleficencia y la justicia*.<sup>46</sup>

*El respeto por las personas* incorpora al menos otros dos principios éticos fundamentales, a saber:

a) *la autonomía*, que exige que a las personas que estén en condiciones de deliberar acerca de sus metas personales se les respete su capacidad de autodeterminación, y

b) *la protección de las personas cuya autonomía está menoscabada o disminuida*, lo que requiere que a quienes sean dependientes o vulnerables se los proteja contra daños o abuso.

*La búsqueda del bien* es la obligación ética de lograr los máximos beneficios posibles y de reducir al mínimo la posibilidad de daños e injusticias. Este principio da origen a normas que exigen que los riesgos de la investigación sean razonables frente a los beneficios previstos, que la investigación esté bien concebida, y que los investigadores sean competentes para llevar cabo la investigación y para garantizar el bienestar de los que participan en ella.

*La no maleficencia* ("no hagas daño") ocupa un lugar preponderante en la tradición de la ética médica, y protege contra daños evitables a los participantes en la investigación.

*La justicia* exige que los casos considerados similares se traten de manera similar, y que los casos considerados diferentes se traten de tal forma que se reconozca la diferencia. Cuando se aplica el principio de la justicia a personas dependientes o vulnerables, su aspecto más importante son las reglas de la *justicia distributiva*. Los estudios deben planificarse de modo que obtengan conocimientos que beneficien al grupo de personas del cual sean representativos los participantes: quienes sobrelleven el peso de la participación deben recibir un beneficio adecuado, y el grupo que se va a beneficiar debe asumir una proporción equitativa de los riesgos y del peso del estudio.

Pueden aplicarse principios éticos generales tanto individualmente como en el ámbito comunitario. En el plano individual (*microética*), la ética rige la forma en que una persona debe relacionarse con otra y las reivindicaciones morales de cada miembro de una comunidad. En el ámbito comunitario, la ética se aplica a cómo una comunidad se relaciona con otra, y a cómo una comunidad trata a cada uno de sus miembros (incluidos los miembros eventuales) y a los miembros de otros grupos con valores culturales diferentes (*macroética*). Los procedimientos que no son éticos a un nivel no pueden justificarse simplemente porque se los considere éticamente aceptables al otro nivel.

## **2.5. Ética de la relación entre el investigador y el sujeto participante.**

En la investigación donde participan sujetos humanos se produce una relación interpersonal entre el investigador y el sujeto de la investigación que está imbuida de elementos éticos que proceden del hecho de que los agentes intervinientes son seres humanos.

Un primer principio ético, el más básico, es respetar la dignidad humana de todas las personas y los derechos que tienen en ella su origen y fundamento. Por dignidad humana se entiende el conjunto de realidades que posee el ser humano y solamente él, que le hacen digno o merecedor de un respeto y un trato peculiares. Un conjunto de realidades que en principio poseen todos los seres humanos porque son constitutivas de la especie humana. Y un conjunto de realidades en cada persona que los demás seres humanos deben respetar, de tal forma que, en las relaciones humanas, a los derechos de una persona corresponden deberes en otra u otras y viceversa.<sup>83</sup>

El Convenio de Oviedo<sup>59</sup> incorpora en varios de sus artículos algunas obligaciones éticas que inciden en la relación interpersonal investigador-sujeto de investigación:

En su artículo primero defiende el respeto a la dignidad, identidad e integridad humana y trato de igualdad entre personas cuando dice: “Las partes en el presente Convenio protegerán al ser humano en su dignidad y su identidad y garantizarán a toda persona, sin discriminación alguna, el respeto a su integridad y a sus demás derechos y libertades fundamentales con respecto a las aplicaciones de la biología y la medicina” y destaca en su artículo segundo que “El interés y el bienestar del ser humano deberán prevalecer sobre el interés exclusivo de la sociedad o la ciencia”.

En el artículo cuarto afirma este convenio que: “Toda intervención en el ámbito de la sanidad, comprendida la experimentación, deberá efectuarse dentro del respeto a las normas y obligaciones profesionales, así como a las normas de conducta aplicables a cada caso”.

En los Estados Unidos de Norteamérica, se ha advertido<sup>1</sup> la existencia de conflicto de interés por causa de la asimetría relacional entre el investigador y el sujeto participante que tiene su origen en que los motivos y conocimientos científicos del primero para llevar a cabo la investigación son distintos a los de los sujetos humanos sobre los que ésta se realiza:

- El investigador se propone los objetivos, diseña los controles e intervenciones mientras que el sujeto participante juega un papel mucho más pasivo.
- A pesar de las nobles intenciones del investigador en toda investigación existe una incertidumbre inherente a la misma que requiere una estimación prospectiva del daño posible a los sujetos participantes.
- En el diseño de una investigación un investigador se centra en cómo plantear o crear situaciones en las que sea posible comprobar hipótesis científicas importantes.
- Existen cuestiones prácticas que indican el desequilibrio entre la situación del investigador y de los sujetos participantes en el marco de la investigación:
  - Los sujetos participantes poseen un conocimiento técnico de la investigación habitualmente muy inferior al del investigador. Esto puede hacer que minusvaloren el riesgo al que se someten al ser sujetos de la investigación.
  - Los sujetos de investigación necesitan ser adecuadamente informados para comprender el riesgo que asumen al participar en el estudio.

Marciano Vidal resume la ética de las relaciones interpersonales en tres tipos de exigencias:<sup>84</sup> descubrir y tratar al otro como un “tú”; manifestarse en la comunicación interpersonal como un “yo”; crear el “nosotros” como eje de la convivencia interpersonal. De estas exigencias se derivan una serie de obligaciones<sup>85</sup> entre las que Vidal destaca que el otro no debe ser tratado como un objeto, sino que debe ser tratado como persona. Ello hace necesario incorporar elementos éticos a la relación como son la honestidad, integridad, veracidad, garantía de intimidad, secreto profesional y la obtención de consentimiento informado.

La actualización de estos elementos, que se consideran la forma ética de actuar en cualquier encuentro interpersonal, se hace exigible en sentido estricto en el contexto de las relaciones entre el científico y el sujeto participante en la investigación. Debe tenerse en cuenta, por un lado, el carácter asimétrico de la relación que ya hemos explicado y, por otro, la todavía no demostrada eficacia y seguridad terapéutica del procedimiento o fármaco del estudio que

implican mayor incertidumbre en cuanto a sus beneficios y riesgos que en el caso de los ya estudiados y autorizados para ser utilizables en clínica médica.

Una situación especialmente compleja y muy frecuente es la que se da cuando un médico clínico investiga sobre los enfermos a los que atiende como médico.

En el ejercicio de este doble rol el facultativo se encuentra con una doble obligación: por una parte, como médico debe velar por el bien particular del paciente y, por otra, como investigador por el bien de la comunidad derivado de la obtención de los nuevos conocimientos que se producirán del estudio de investigación. Ambos objetivos pueden ser complementarios o pueden no serlo y generar contradicción y conflictos.

La relación de confianza con el enfermo, que es uno de los pilares fundamentales de la ética médica occidental en nuestro ámbito mediterráneo, facilita el que éste se fíe de la invitación de su médico a participar como sujeto en un estudio de investigación por el hecho de ser su paciente. La confusión entre el rol de médico y el rol de investigador puede no ser fácilmente distinguible por el paciente, que puede situarse con facilidad bajo la influencia en este caso indebida de su médico en el que ha depositado su confianza.

Al obtener el consentimiento informado para el proyecto de investigación, el médico debe poner especial cuidado cuando el individuo está vinculado con él por una relación de dependencia o si consiente bajo presión. En un caso así, el consentimiento informado debe ser obtenido por un médico bien informado que no participe en la investigación y que nada tenga que ver con aquella relación.<sup>86</sup>

La Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial en su declaración del año 2000 incluye una serie de artículos especialmente dedicados a precisar los aspectos éticos de la investigación clínica, cuando ésta se combina con la atención médica.

Estos principios son los siguientes:

28. 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. Cuando la investigación médica se combina con la atención médica, las normas adicionales se aplican para proteger a los pacientes que participan en la investigación.

29. Los posibles beneficios, riesgos, costos y eficacia de todo procedimiento nuevo deben ser evaluados mediante su comparación con los mejores métodos preventivos, diagnósticos y terapéuticos existentes. Ello no excluye que pueda usarse un placebo, o ningún tratamiento, en estudios para los que no hay procedimientos preventivos, diagnósticos o terapéuticos probados.

30. Al final de la investigación, todos los pacientes que participan en el estudio deben tener la certeza de que contarán con los mejores métodos preventivos, diagnósticos y terapéuticos probados y existentes, identificados por el estudio.

31. 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 nunca debe perturbar la relación médico-paciente.

32. Cuando los métodos preventivos, diagnósticos o terapéuticos disponibles han resultado ineficaces en la atención de un enfermo, el médico, con el consentimiento informado del paciente, puede permitirse usar procedimientos preventivos, diagnósticos y terapéuticos nuevos o no probados, si, a su juicio, ello da alguna esperanza de salvar la vida, restituir la salud o aliviar el sufrimiento. Siempre que sea posible, tales medidas 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, publicada. Se deben seguir todas las otras normas pertinentes de esta Declaración.

El consentimiento informado, como expresión escrita de la aceptación del sujeto participante en la investigación con sujetos humanos posee unas características de mayor complejidad<sup>87</sup> en cuanto a su contenido y forma que lo diferencian del consentimiento informado en el marco de la relación médico-paciente que posee un carácter asistencial y con un claro objetivo terapéutico lo que en este caso hace del consentimiento informado una parte del proceso asistencial que debe estar contextualizada en función de una óptima atención al enfermo y para el que pueden existir excepciones.<sup>88</sup>

La persona que acceda a participar del proyecto de investigación debe hacerlo con total libertad<sup>89</sup> y, por tanto, siempre con conocimiento detallado y completo de todo lo que acepta. No debe ser considerada a este efecto como un paciente sino como un sujeto de investigación. Por esta misma razón el investigador no debería ser considerado tanto como su médico clínico sino como un científico. Aquí el consentimiento informado no goza de las mismas excepciones que, por privilegio terapéutico, se dan en la práctica clínica.

## **2.6. El control social de la investigación a través de Comités Éticos de Investigación Clínica.**

La historia de la investigación nos muestra cómo es posible adulterar la función benefactora de la ciencia y hacer que ésta adquiera una dinámica propia que excluya su finalidad ética y se centre en sí misma: en la obtención de nuevos conocimientos al margen u obviando el bienestar de la humanidad.

Cuando la ciencia biomédica se sitúa al servicio de intereses distintos al bien de los seres humanos distorsiona su función social y ejerce el papel de fuerza desordenada dominada por el interés peculiar de individuos o sectores sociales que la utilizan para fines distintos a los éticamente deseables.

Esta situación se ha podido observar en sucesivos acontecimientos detallados en el apartado de este trabajo que corresponde a la descripción de la historia de la ética de la investigación, donde se han descrito varias situaciones en las que los intereses supuestamente científicos de algunos investigadores han obviado la dignidad de la vida de los seres humanos convirtiéndolos sólo en objetos y no en sujetos de un estudio de investigación.

Aunque la investigación clínica con medicamentos es una actividad que posee el valor potencial de favorecer el bienestar de la humanidad por ser un medio científico de incorporar técnicas de diagnóstico y tratamiento fiables y seguras para el beneficio de la salud de los seres humanos, no es posible obviar la evidencia de que no todo lo que técnicamente es posible es humanamente deseable y que un fin deseable no justifica utilizar unos medios que lesionen los derechos humanos. La ciencia y la técnica no constituyen un imperativo categórico.

El principio de respeto a la dignidad de la persona humana en el contexto de un proyecto de investigación se expresa con claridad en la exigencia de no maleficencia que se sustenta en el antiguo principio hipocrático de *primum non nocere*, es decir, la primera cuestión ética para un médico, para un científico, es no hacer daño. La primera medida para respetar la dignidad humana es no hacerle el mal: no dañarla. Evitar el mal y hacer el bien es una premisa nuclear de la ética filosófica tradicional. El no hacer a otro el mal que no quisiera que te hagan a ti es un criterio básico de la vida moral. El respeto a la vida física de la especie humana es fundamento de la vida personal.<sup>79</sup> El profesor Diego Gracia lo expresa de la siguiente manera: "La defensa de la vida humana es un valor *prima facie*", es decir, de obligado respeto.

La instrumentalización de los sujetos participantes en un estudio de investigación convirtiéndolos en objetos al servicio de un proyecto de investigación cuyos fines o cuyos medios de realización sean éticamente ilegítimos es una conducta reprobable y debe ser evitada.

Conscientes de estos peligros la comunidad científica y el Estado han ido proponiéndose una serie de controles que tratan de objetivar y garantizar los derechos humanos en el ámbito de la investigación clínica.

El profesor Diego Gracia afirma que cuando hay evidencia de que una investigación puede atentar contra los derechos humanos de los demás o contra el bien común, el Estado tiene la obligación de prohibirla.

Dado que tanto la investigación como las consecuencias de la biotecnología son internacionales, mundiales, el control jurídico de la investigación debería hacerse a este nivel".<sup>90</sup>

La investigación en seres humanos debe ser realizada, o estrictamente supervisada, sólo por investigadores calificados y experimentados y de conformidad con un protocolo que señale claramente lo siguiente: el objetivo de la investigación; las razones para proponer que se haga con seres humanos; cuál es la naturaleza y el grado de cualquier riesgo conocido que pueda afectar a los participantes; la procedencia de las personas a quienes se recurrirá para la

investigación, y los medios propuestos para asegurar que su consentimiento sea voluntario e informado. El protocolo debe ser evaluado desde los puntos de vista científico y ético por uno o más organismos examinadores debidamente constituidos, que sean independientes de los investigadores. El medio habitual por el que se realiza el control social sobre la actividad investigadora es la autorización del estudio de investigación por Comités de Ética de la Investigación independientes.<sup>80</sup>

## **2.7. Resumen.**

En resumen, podemos afirmar sobre los fundamentos éticos de la investigación clínica:

La primera dimensión ética de un estudio de investigación se refiere a su propio rigor científico y el investigador debe usar de la rectitud y severidad intelectuales para llevarlo a la práctica aunque ni el saber ni el progreso científico son las metas definitivas ya que cualquier experimentación debe ser benéfica para el individuo y provechosa para la ciencia y la humanidad.

El Informe Belmont, que propone los principios éticos que deberían ser incorporados a la reflexión sobre los procedimientos de investigación clínica, encontró que toda investigación en que participen seres humanos debe realizarse de acuerdo con estos cuatro principios éticos básicos, a saber, *el respeto por las personas, la beneficencia, la no maleficencia y la justicia.*

En la investigación donde participan sujetos humanos se produce una relación interpersonal entre el investigador y el sujeto de la investigación que hace necesario incorporar elementos éticos a la relación como son la honestidad, integridad, veracidad, garantía de intimidad, secreto profesional y la obtención de consentimiento informado. Una situación especialmente compleja y muy frecuente es la que se da cuando un médico clínico investiga sobre los enfermos a los que atiende como médico ya que se produce un conflicto de rol que puede hacer confusa dicha relación.

El consentimiento informado, como expresión escrita de la aceptación del sujeto participante en la investigación con sujetos humanos posee unas características de mayor complejidad que el exigible en la práctica clínica médica.

El medio habitual por el que se realiza el control social sobre la actividad investigadora es la autorización del estudio de investigación por Comités de Ética de la Investigación independientes.

## **II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

## II.1. JUSTIFICACIÓN

La libertad de investigación es un derecho humano fundamental<sup>91</sup> que debe ser también respetado en el campo de la biotecnología. Por el reconocimiento de este derecho el investigador se encuentra éticamente justificado para ejercer su tarea investigadora. El progreso de la medicina se basa en la investigación, la cual, en último término, tiene que recurrir muchas veces a la experimentación en seres humanos.<sup>75-76</sup> Sin embargo, cuando el investigador o el promotor de la investigación consideren que ésta puede lesionar los derechos de otras personas, y por lo tanto resultar maleficente o injusta para los demás, deben renunciar a ella por imperativo moral.

Ni el saber ni el progreso científico son las metas definitivas. Cualquier experimentación debe ser benéfica para el individuo y provechosa para la ciencia y la humanidad.<sup>77</sup> Jonas nos recuerda cómo "a la hora de la acción toda libertad tiene sus barreras en la responsabilidad". La ciencia sin la conciencia no conduce sino a la ruina del hombre.<sup>78</sup>

Los límites de la búsqueda científica del bien común, allí donde no es posible transgredir lo individual, comienzan en la frontera de lo más esencial para el ser humano: su propia integridad personal que, según el principio de totalidad,<sup>79</sup> sólo podría ser libremente dispuesta al servicio de la comunidad en la medida en que sea un medio de evitar un mal mayor para el propio individuo o para el conjunto social. La dignidad e integridad del ser, impiden rebajarlo a un nivel que lo degrada como fin y lo convierte en vulgar instrumento al servicio de intereses que le son ajenos.

Es cierto que la investigación produce grandes beneficios para la sociedad, aunque a veces no proporciona beneficios directos para los individuos que participan y, sin embargo, los riesgos de daño para los mismos puedan ser significativos.

A pesar de las nobles intenciones del investigador, en toda investigación existe una incertidumbre inherente a la misma que requiere una estimación prospectiva del daño posible

a los sujetos participantes ya que en el diseño de una investigación el investigador suele centrarse en cómo plantear o crear situaciones en las que sea posible comprobar hipótesis científicas importantes. Surge aquí un doble objetivo que puede originar un conflicto ético entre la necesidad de comprobar las hipótesis y los requerimientos de respetar a los individuos que participan en la investigación. De este conflicto se han tenido evidencias a lo largo de la historia de la investigación. La investigación fundamental y, con más razón, la aplicada sobre seres humanos puede, en ciertos casos, atentar contra los derechos y libertades de la persona.<sup>92</sup>

Aunque el objetivo de la investigación sea importante, no debe incluirse a sujetos humanos sin garantizar en la práctica sus derechos fundamentales con las adecuadas medidas de protección. En un proyecto de investigación es necesario demostrar que se han tomado todas las precauciones necesarias para asegurarse de que los derechos y las libertades de los sujetos de la investigación serán respetados.<sup>56-93</sup>

Valorar e informar sobre los aspectos éticos de la investigación clínica es un requisito para la autorización de proyectos de investigación clínica<sup>3</sup> y para garantizar su calidad.<sup>6-56-80-94</sup>

Los principios éticos de la investigación clínica deben proveer las bases sobre las cuales algunas reglas específicas podrían ser formuladas, criticadas e interpretadas.<sup>95</sup>

Todo ello, sugiere la necesidad de diseñar guías de actuación que incorporen los aspectos éticos de la investigación y del establecimiento de garantías de supervisión de esta actividad. En este mismo sentido, en distintos ámbitos internacionales se han promulgado diferentes líneas de evaluación de los aspectos éticos relacionados con los ensayos clínicos con medicamentos.<sup>6-7</sup>

La diversidad de documentos sobre ética de la investigación clínica que se han de tener en cuenta para la evaluación de los aspectos éticos de los protocolos de ensayos clínicos con medicamentos hacen necesario diseñar una guía sistemática de evaluación que incorpore los principios y normas dimanados de tales documentos y facilite la labor de los Comités Éticos de Investigación Clínica.

## **II.2. HIPÓTESIS.**

La aplicación de una guía para la valoración de los aspectos éticos de los ensayos clínicos con medicamentos garantiza la evaluación y ponderación de estos contenidos por el Comité Ético de Investigación Clínica responsable de su autorización y monitorización.

## **II.3. OBJETIVOS.**

Este estudio pretende alcanzar los siguientes objetivos:

3. Proponer una guía pormenorizada para valorar los aspectos éticos de los Protocolos de Ensayos Clínicos con Medicamentos.
4. Identificar, analizar y valorar los dilemas éticos que se dan en la aplicación de los principios éticos generales y normas sobre investigación clínica en sujetos humanos.

### **III. MATERIAL Y MÉTODO**

### **III.1. DISEÑO DEL CUESTIONARIO-GUÍA**

Se ha diseñado una guía para la evaluación de los aspectos éticos de los protocolos de ensayos clínicos con medicamentos basada en los principios éticos, criterios éticos y las normativas éticas que figuran en los documentos internacionales y nacionales que regulan la investigación clínica con medicamentos.

#### **1.1. Material**

Como material para la elaboración de la guía, se han seleccionado los documentos de ética de la investigación clínica de mayor influencia en nuestro ámbito de actuación:

- Código de Nuremberg, Tribunal Militar de Nuremberg. 1947.
- Ley 25/1990, de 20 diciembre del Medicamento. España.
- Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos adoptados por la 52ª Asamblea General de la Asociación Médica Mundial. Edimburgo, Escocia, Octubre 2000.
- Buenas Prácticas Clínicas de la Conferencia Internacional sobre Armonización de Requerimientos Técnicos para el Registro de Productos Farmacéuticos para Uso Humano - ICH - del año 1996,
- Real Decreto 561/1993, de 16 de abril, por el que se establecen los requisitos para la realización de ensayos clínicos con medicamentos. España.
- Decreto 468/1994, de 13 de diciembre, por el que se regula la acreditación y funcionamiento de los Comités Éticos de Investigación Clínica en Andalucía.
- Directiva 2001/20/CE del Parlamento Europeo y del Consejo de 4 de abril de 2001 relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas de los Estados miembros sobre la aplicación de buenas prácticas clínicas en la realización de ensayos clínicos de medicamentos de uso humano

- Pautas Internacionales para la Investigación Biomédica que incluye Sujetos Humanos. Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) en colaboración con la Organización Mundial de la Salud (OMS). Ginebra 1993.
- Decreto 232/2002, de 17 de septiembre por el que se regulan los Órganos de Ética e Investigación Sanitarias y los de Ensayos Clínicos en Andalucía.

## **1.2. Método**

### **1.2.1. La estructura del cuestionario-guía de valoración.**

La guía de valoración ha sido diseñada en forma de cuestionario. Este cuestionario se compone de 455 preguntas que valoran, en los protocolos de ensayos clínicos, el cumplimiento de las normas éticas que figuran en los documentos internacionales y nacionales que regulan la investigación clínica con medicamentos.

La incorporación de dichas preguntas al cuestionario-guía se ha realizado seleccionando, de los documentos mencionados, los criterios y normas éticas. En el Anexo I se señala si el criterio o norma seleccionado, como pregunta del cuestionario-guía lo está por encontrarse contenido en el documento referido de una manera explícita, es decir, literalmente expresado. Otra posibilidad es que su inclusión se justifique por deducirse implícitamente como una concreción de los principios éticos incluidos en dicho documento.

En cuanto a su estructura, la guía se ha articulado en tres niveles de agregación:

- Nivel A: 10 áreas éticas
- Nivel B: 44 aspectos éticos
- Nivel C: 455 preguntas: 75 datos descriptivos y 380 criterios éticos.

#### **1.2.1.1. Áreas Éticas**

Las Áreas Éticas (nivel A) se detallan en los siguientes apartados:

1. Datos generales acerca de la filiación del protocolo
2. Contexto de la investigación: incluye los aspectos que se refieren a la organización
3. Justificación.

4. Diseño.
5. Selección de sujetos de experimentación.
6. Relación riesgo beneficio.
7. Hoja de información.
8. Consentimiento informado.
9. Seguro de responsabilidad.
10. Confidencialidad.

### 1.2.1.2. Aspectos Éticos

Los Aspectos Éticos que contiene cada una de las diez Áreas Éticas (nivel B) se describen en la tabla siguiente.

	Área	Aspecto
1	Datos Generales	Promotor
		Protocolo
		Fármaco
		Uso
2	Contexto	Recursos
3	Justificación	Indeterminación
		Pertinencia
		Preclínica
4	Diseño	Perfil
		Condiciones
		Adversos
		Retirada
		Lavado
		Placebos
5	Selección	Perfil
		Incapaces
		Gestantes
		Selección
6	Riesgo Beneficio	Ventajas
		Beneficios
		Valoración Riesgo
		Riesgo Máximo
		Minimización
		Gravedad/Riesgo
		Riesgo/Beneficio

	Área	Aspecto
7	Información	Hoja de Información
		Ensayo
		Investigación
		Objetivos
		Metodología
		Beneficios
		Riesgos
		Duración
		Responsabilidades
		Confidencialidad
		Compensaciones
8	Consentimiento	Tipo
		Procedimiento
		Escrito
		Oral
		Representante
		Urgente
9	Seguro	Seguro
10	Confidencialidad	Garantías

En resumen, las áreas éticas del cuestionario incluyen los siguientes aspectos éticos:

### 1. Datos generales.

En el apartado de datos generales se constata si el protocolo evaluado contiene los datos identificativos del promotor y director técnico, se registra la clave y versión del protocolo, así como el nombre del fármaco o producto sanitario y se clasifica por el uso de sustancia.

La evaluación ética se centra en comprobar la información sobre los datos del promotor y director técnico ya que son los máximos responsables del correcto diseño del protocolo.

### 2. Contexto de la investigación.

En esta área se evalúa la idoneidad de los recursos humanos y materiales disponibles para la realización del estudio de investigación.

Se incluyen datos relativos a la identificación y cualificación del investigador principal y de los colaboradores y sobre la identificación y cualificación del monitor del ensayo.

También se estudia la disponibilidad de médicos cualificados que asuman el cuidado de los sujetos del ensayo y se especifica el tipo de centro sanitario que asume la responsabilidad de hacer operativo el ensayo estimándose su cualificación por el tipo de hospital según la clasificación oficial de centros sanitarios en Andalucía.

### 3. Justificación y objetivos.

En este apartado se evalúa el cumplimiento del principio de indeterminación clínica y la pertinencia científica de la investigación; se incluye la comprobación de que los datos preclínicos disponibles sobre el producto en estudio sean razonablemente suficientes para garantizar que los riesgos para los seres humanos son admisibles.

#### 4. Diseño y metodología.

Se incluye el perfil metodológico del estudio de investigación y se constata la existencia de los elementos del diseño, comprobando su inclusión en el protocolo del ensayo.

También se detallan algunos aspectos muy importantes éticamente como son el manejo que se hace de los posibles acontecimientos adversos, la corrección de los criterios de retirada, el manejo del periodo de lavado y una valoración de las condiciones éticas sobre el uso de placebos.

#### 5. Selección de sujetos.

El estudio de la selección de sujetos nos informa si se van a incluir en el ensayo sujetos especialmente vulnerables. De ahí la obtención de datos acerca de la edad, sexo, estado de gestación, gravedad de la enfermedad que se estudia, lugar donde se sitúa el sujeto de investigación (institucionalizado o ambulatorio) y el grado de capacidad psíquica y física de los sujetos según el perfil que muestra el apartado del protocolo correspondiente a criterios de inclusión y exclusión.

Además, se estudian criterios éticos sobre la justificación específica de sujetos menores de edad, incapaces o con autonomía disminuida, o de mujeres gestantes o en periodo de lactancia.

Finalmente se evalúa globalmente el grado de corrección ética de la selección y exclusión de los sujetos de la investigación.

#### 6. Relación beneficio/riesgo esperada.

En este apartado se objetivan el tipo, grado y destinatarios de los beneficios esperados. Se incorpora la valoración sobre la magnitud y probabilidad de los riesgos a los que se someterán los sujetos de investigación referidos a los acontecimientos adversos esperados y grado de riesgo de las pruebas complementarias incluidas en la metodología del protocolo. También se recoge si estos datos se han obtenido de estudios toxicológicos previos al ensayo.

Se incluye una pregunta sobre los tipos de medidas previstas para minimizar el riesgo en sujetos especialmente vulnerables como son los sujetos menores de edad, incapaces o con autonomía disminuida, o de mujeres gestantes o en periodo de lactancia.

En la evaluación global del riesgo se ha incorporado una pregunta que valora la probabilidad del riesgo máximo en relación con su magnitud, clasificándolo en riesgo menor que el mínimo, mínimo, mayor que el mínimo, mayor que el mínimo grave y mayor que el mínimo fatal. El adjetivo grave y fatal hacen referencia al tipo de daño que puede esperarse con una cierta probabilidad y que se corresponde con la clasificación en grave y fatal que se realiza de los acontecimientos adversos.

En otra de las preguntas de este apartado se evalúa la relación entre la gravedad de la enfermedad de los sujetos incluidos en el estudio y el nivel de riesgo esperado que se calcula aplicando la pregunta anterior.

Finalmente se evalúa la relación entre los beneficios esperados y la relación enfermedad/riesgo esperada.

## 7. Hoja de información.

En cuanto a la hoja de información, documento mediante el cual se informa por escrito a los sujetos de la investigación sobre todos los pormenores de la misma a fin de que puedan otorgar un consentimiento informado a su participación, se ha incluido una pregunta sobre la existencia de esta hoja en la documentación del protocolo y se evalúa el tipo de información que se ofrece, la voluntariedad del lenguaje utilizado y la comprensibilidad del mismo para una serie de aspectos esenciales del protocolo como son: el concepto de ensayo clínico y de que el estudio supone investigación, los objetivos o propósito del mismo, su metodología, los beneficios y los riesgos esperados, la duración de la participación del sujeto en el estudio, las responsabilidades de los distintos actores que intervienen, las medidas sobre la confidencialidad que se van a asumir y finalmente sobre información acerca del seguro de responsabilidad que cubre cualquier contingencia sobre el sujeto y sobre otras informaciones de carácter económico.

La voluntariedad del lenguaje, entendiendo como tal, la valoración de si el lenguaje utilizado condiciona la decisión libre del sujeto por usar formas de lenguaje como la persuasión, manipulación, exculpación o coacción que pueden influir sobre su decisión libre de participar.

Es importante que el lenguaje de la hoja de información sea comprensible, es decir, esté lo más libre que sea posible de tecnicismos propios de la profesión médica, que se adapte al nivel educacional y cultural de un ciudadano medio y que se use el idioma del sujeto, que en nuestro trabajo hemos supuesto es el español.

#### 8. Consentimiento informado.

En este apartado se recoge información sobre el tipo de documento de consentimiento informado propuesto por el protocolo: escrito, verbal ante testigos y/o del representante. Además, se evalúa el procedimiento de obtención por el que el sujeto otorga libremente su consentimiento según se expresa en el protocolo examinado. Entre las preguntas incluidas en este apartado destacan las que examinan si los tipos de formularios concuerdan con los diferentes tipos de sujetos que el protocolo incluye como personas seleccionables.

También se evalúa la corrección ética de cada tipo de formulario de consentimiento informado aplicando una serie de criterios específicos.

Finalmente se trata la información que corresponde a la obtención de consentimiento en situaciones de urgencias, que exigen una serie de requisitos especiales.

#### 9. Seguro del ensayo.

Se valoran las características que deben presentar los documentos donde se plasma el compromiso de las aseguradoras de cubrir la responsabilidad sobre los riesgos correspondientes a la realización del ensayo clínico.

## 10. Confidencialidad.

En el apartado de confidencialidad se constatan los criterios que un protocolo debe incorporar para garantizar este aspecto, incidiendo en el tratamiento de datos personales y las medidas de limitación del acceso a estos datos.

### **1.2.1.3.Datos y criterios.**

El nivel C incluye la relación de preguntas del cuestionario, distribuidas según los aspectos éticos a los que hacen referencia.

Las preguntas del cuestionario-guía pueden ser de dos tipos según el carácter que posean:

- Datos descriptivos que son aquellas que muestran características propias del protocolo respecto a los aspectos considerados. No poseen valor ético en sí mismos.
- Criterios y normas éticas que proponen normas de corrección ética del protocolo en uno de sus puntos. Poseen valor ético.

## **III.2. APLICACIÓN DEL CUESTIONARIO-GUÍA**

Para identificar, analizar y valorar los dilemas éticos que acontecen en la actualidad en nuestro medio se ha aplicado la guía de valoración propuesta llevando a cabo un estudio descriptivo observacional de carácter transversal.

### **2.1. Material**

El material evaluado ha sido los textos originales de los protocolos de ensayos clínicos iniciados durante el año 2001 en el Hospital Universitario Nuestra Señora de Valme de Sevilla.

Este Centro, hospital de especialidades, forma parte de la red sanitaria pública andaluza y cuenta con 539 camas; tiene como centro de referencia al Hospital Virgen del Rocío de

Sevilla. En su área hospitalaria están ubicados tres Centros Periféricos de Especialidades ubicados en Dos Hermanas, Alcalá de Guadaíra y Morón de la Frontera.

El material evaluado corresponde a la documentación de los 39 protocolos originales enviados por sus promotores al Comité de Ética de la Investigación Clínica del hospital mencionado que han sido iniciados durante el año 2001.

Se ha analizado la versión original de los protocolos presentados al Comité de Ética. Por lo tanto, no se han tenido en cuenta las observaciones o consideraciones realizadas por dicho Comité previas a la autorización.

## **2.2. Método**

### **2.2.1. Análisis Ético**

Para realizar el análisis ético una vez aplicada la guía a la muestra seleccionada, se ha utilizado como referente, la metodología del modelo de evaluación de la calidad propuesto por *Avedis Donavedian*<sup>96</sup> adaptado a la valoración de los aspectos éticos de los protocolos de investigación clínica.

Aunque no existe un acuerdo definitivo sobre una definición de calidad de un servicio, producto u organización,<sup>97</sup> aquí entenderemos por *calidad ética* la “conformidad con especificaciones o normas de carácter ético exigidas por los diferentes documentos nacionales e internacionales aplicables a nuestro entorno y praxis investigadora”.

Medimos la *calidad ética* según el grado de corrección ética objetivado al evaluar el texto de un protocolo de ensayo clínico aplicando el cuestionario-guía propuesto.

Hemos aplicado los tres enfoques valorativos de la calidad propuestos por *Donavedian* incorporando variables que miden la calidad de la estructura, del proceso y de los resultados esperados de la investigación respecto de los aspectos éticos de la misma. Esta aproximación es original y de gran utilidad para la tarea de los Comités Éticos de Investigación Clínica, los monitores y la auditoria de calidad de los ensayos clínicos con medicamentos, ya que

incorpora la comprobación de criterios de calidad ética<sup>98</sup> universales y locales a la valoración, posibilitando su medición objetiva.

Las dimensiones de la calidad que se han aplicado se relacionan con:

- El local o lugar físico donde se presta el servicio que para nosotros se concreta en la evaluación de los aspectos relacionados con el contexto físico donde se realiza la investigación.
- Aspectos relacionados con los profesionales que prestan el servicio que se refieren a la cualificación técnica y ética de los investigadores y monitores y a su disponibilidad para realizar el estudio de investigación.
- Aspectos relacionados con el producto o servicio que en nuestro caso tratan sobre el diseño de la investigación y su ajuste a las Buenas Prácticas Clínicas: justificación y pertinencia científica, diseño científico, selección de sujetos de experimentación y proporción entre riesgo y beneficio.
- Aspectos relacionados con la interacción entre profesionales y usuarios al prestar o recibir el servicio que concretamos en la hoja de información, consentimiento informado, seguro de responsabilidad y garantías de la confidencialidad.

El elemento más determinante de la evaluación de la calidad es la fijación de unos criterios de valor.

El tipo de estándares<sup>99</sup> que hemos fijado al medir la calidad ética de los aspectos considerados es normativo o ideal, de forma que se ha comprobado si la propuesta de los protocolos evaluados iguala a la mejor práctica alcanzable en las mejores circunstancias posibles. Por lo tanto, el estándar se ha situado en el cumplimiento del 100 % de los criterios propuestos.

La medida del grado de corrección ética para cada nivel de la guía de valoración se realiza de la siguiente manera:

- Nivel C: Es el nivel donde, por una parte, se recogen los datos del protocolo que corresponden a las preguntas de carácter descriptivo y, por consiguiente, sin contenido ético intrínseco. Estos datos pueden tomar valores cualitativos o cuantitativos. Los resultados de estas preguntas no se incluyen en el análisis ético. Por otra parte, se comprueba el cumplimiento de las preguntas de carácter ético que pueden tomar valores de 1, si el protocolo cumple el criterio, 0, si no cumple el criterio y cuando un criterio no puede ser evaluado porque no es aplicable al protocolo considerado, se reflejará como no aplicable, y no tendrá, por lo tanto, repercusión en la valoración definitiva. El estándar de corrección ética se ha situado en 1.
  
- Nivel B: El grado de corrección ética de los aspectos éticos se mide mediante el cálculo de los porcentajes de cumplimentación de los criterios éticos asignados a cada aspecto. Para ello, se suman todos los resultados con valor 1 y se dividen por el número de criterios que han resultado aplicables, es decir, con valor cero o uno, descartando los no aplicables. El estándar de corrección ética se ha situado en el 100%.
  
- Nivel A: El grado de corrección de las áreas éticas se mide mediante el cálculo agregado de los porcentajes de cumplimentación de los criterios éticos correspondientes a los aspectos éticos para cada área ética. El estándar de corrección ética se ha situado en el 100%.

### **2.2.2. Aplicación del cuestionario.**

El cuestionario se ha aplicado a la muestra seleccionada a fin de identificar, analizar y valorar los dilemas éticos que se dan en la aplicación de los principios éticos generales y normas sobre investigación clínica en sujetos humanos.

Los pasos lógicos que se han dado para la aplicación de este instrumento evaluador han sido tres:

- Fijación de los criterios de valor, aspectos y dimensiones o áreas éticas a considerar como se ha explicado anteriormente.
- Recogida de información sobre el comportamiento de dichos criterios en el texto los protocolos evaluados.

- Comparación de dicha información con los estándares de comportamiento de dichos valores. De dicha comparación se deduce la valoración correspondiente.

### **2.2.3. Estudio estadístico.**

La aplicación de la encuesta a los casos estudiados ha dado como resultado un conjunto de valoraciones que han sido tratados estadísticamente en el programa Excel y base de datos Access ambos de Microsoft. Se han calculado la suma de criterios cumplimentados y el porcentaje en relación con el número de protocolos al que han sido aplicables.

## **IV. RESULTADOS**

## IV.1. GUÍA PARA VALORAR LOS ASPECTOS ÉTICOS DE LOS PROTOCOLOS DE ENSAYOS CLÍNICOS CON MEDICAMENTOS.

La guía de valoración diseñada es la siguiente:

### DATOS GENERALES.

#### 1. Promotor.

- Se cita la identidad y filiación del promotor y del director técnico:	Sí - No - No aplicable
- Se citan datos del promotor o del director técnico más amplios que la identidad o filiación:	Sí - No - No aplicable

#### 2. Código del Protocolo

- Clave identificativa:
- Versión (fecha de la versión):

#### 3. Fármaco a estudio.

- Nombre del fármaco a estudio:
- Grupo farmacológico del fármaco a estudio:

#### 4. Por el uso de sustancia:

- Es sustancia no autorizada como especialidad farmacéutica	Sí - No - No aplicable
- Es sustancia en condiciones de uso distinto de las autorizadas	Sí - No - No aplicable
- Es sustancia en condiciones de uso especificadas en su autorización sanitaria.	Sí - No - No aplicable

### CONTEXTO DE LA INVESTIGACIÓN

#### 5. Recursos para realizar el ensayo.

- Consta el nombre del investigador principal.	Sí - No - No aplicable
- Consta el cargo del investigador principal.	Sí - No - No aplicable
- Constan los nombres de los investigadores colaboradores.	Sí - No - No aplicable
- Constan los cargos de los investigadores colaboradores.	Sí - No - No aplicable
- El cuidado médico de los sujetos es responsabilidad de un médico cualificado.	Sí - No - No aplicable

- Consta el nombre del monitor.	Sí - No - No aplicable
- El monitor es personal del laboratorio promotor.	Sí - No - No aplicable
- Hospital Especialidades u Hospital General Básico	Sí - No - No aplicable
- Consta la especialidad del investigador principal.	Sí - No - No aplicable
- Consta la especialidad de los investigadores colaboradores.	Sí - No - No aplicable
- El monitor es proporcionado por empresa especializada (Organización Investigación por Contrato)	Sí - No - No aplicable
- Consta la formación del monitor.	Sí - No - No aplicable

## JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

### 6. Se cumple claramente el principio de indeterminación clínica:

- No existe una terapéutica claramente definida para la enfermedad estudiada.	Sí - No - No aplicable
- Se estima, sin certeza, que la nueva alternativa puede superar la terapéutica disponible actualmente.	Sí - No - No aplicable

### 7. La pertinencia científica del estudio es:

- Existen evidencias científicas que justifican el estudio (control insuficiente sobre la patología estudiada y/o dudas razonables acerca de la eficacia y seguridad de las terapias existentes).	Sí - No - No aplicable
- Se justifica el posible beneficio del fármaco a estudiar para los sujetos participantes y la potencial aportación a la terapéutica establecida sobre la base de los conocimientos científicos actuales y a estudios anteriores.	Sí - No - No aplicable
- Cumple la calificación oficial de Producto en Fase de Investigación Clínica.	Sí - No - No aplicable
- Se indican las consecuencias de los resultados según los objetivos del estudio.	Sí - No - No aplicable
- Se especifican claramente los límites del estudio	Sí - No - No aplicable

### 8. Los datos preclínicos sobre el producto en estudio:

- Son razonablemente suficientes para garantizar que los riesgos para el sujeto participante son admisibles.	Sí - No - No aplicable
--	------------------------

## DISEÑO Y METODOLOGÍA

### 9. Perfil del diseño del estudio de investigación.

- Unicéntrico	Sí - No - No aplicable
- Multicéntrico nacional	Sí - No - No aplicable
- Multicéntrico internacional	Sí - No - No aplicable
- Fase I	Sí - No - No aplicable
- Fase II	Sí - No - No aplicable
- Fase III	Sí - No - No aplicable
- Fase IV	Sí - No - No aplicable
- Ensayo Piloto	Sí - No - No aplicable
- No es Ensayo Piloto	Sí - No - No aplicable
- Pretende poner de manifiesto farmacodinámica.	Sí - No - No aplicable
- Pretende recoger datos referentes a su farmacocinética.	Sí - No - No aplicable
- Pretende establecer su eficacia para una indicación terapéutica	Sí - No - No aplicable
- Pretende establecer su eficacia para una indicación profiláctica	Sí - No - No aplicable
- Pretende establecer su eficacia para una indicación diagnóstica.	Sí - No - No aplicable
- Pretende conocer el perfil de sus reacciones adversas y establecer su seguridad.	Sí - No - No aplicable
- Controlado con grupos cruzados.	Sí - No - No aplicable
- Controlado con grupos paralelos.	Sí - No - No aplicable
- Controlado con grupo secuencial	Sí - No - No aplicable
- No controlado	Sí - No - No aplicable
- Abierto o no ciego	Sí - No - No aplicable
- Simple ciego	Sí - No - No aplicable
- Doble ciego	Sí - No - No aplicable
- Evaluación ciega por terceros	Sí - No - No aplicable
- No utiliza periodo de lavado.	Sí - No - No aplicable
- Utiliza el periodo de lavado.	Sí - No - No aplicable

- No utiliza placebos.	Sí - No - No aplicable
- Utiliza placebo sólo en periodo de lavado.	Sí - No - No aplicable
- Utiliza placebos para facilitar las condiciones ciegas completamente..	Sí - No - No aplicable
- Utiliza placebo para doble enmascaramiento (double dummy)	Sí - No - No aplicable

#### 10. Las condiciones del diseño cumplen criterios éticos.

- El diseño empleado permite dar respuesta a las preguntas formuladas.	Sí - No - No aplicable
- El grupo de referencia es el adecuado para determinar el efecto del fármaco.	Sí - No - No aplicable
- El método de asignación de los sujetos a los diferentes grupos de tratamiento permite que estos sean comparables con relación a las variables más importantes (asignación al azar).	Sí - No - No aplicable
- La variable principal es adecuada para la enfermedad o síntoma que se está estudiando.	Sí - No - No aplicable
- Los métodos y técnicas analíticas de medición seleccionados para valorar la respuesta de los sujetos son adecuados y están bien definidos.	Sí - No - No aplicable
- El número de sujetos incluidos es el necesario para alcanzar los objetivos del ensayo (se describe un método estadístico adecuado para ello).	Sí - No - No aplicable
- Se especifican las medidas previstas para minimizar los sesgos (p.e. enmascaramiento u otras).	Sí - No - No aplicable
- La recogida de información sobre acontecimientos adversos está especificada en el protocolo.	Sí - No - No aplicable
- Se anticipan las pérdidas de seguimiento y el análisis final que de ellas se va a hacer.	Sí - No - No aplicable
- Valora validez interna: el diseño del estudio estima la aplicabilidad de los resultados del ensayo en el propio grupo de estudio.	Sí - No - No aplicable
- Valora la validez externa: el diseño del estudio permite estimar la extrapolación de los resultados a condiciones de práctica clínica en la población general	Sí - No - No aplicable

#### 11. Los acontecimientos adversos posibles.

- Se definen los tipos de acontecimientos adversos y sus criterios de imputabilidad	Sí - No - No aplicable
- Se prevén métodos adecuados de recogida de los acontecimientos adversos.	Sí - No - No aplicable
- Se prevén métodos adecuados de actuación en caso reacciones adversas.	Sí - No - No aplicable
- Existen procedimientos adecuados de notificación de las reacciones adversas.	Sí - No - No aplicable
- Los acontecimientos adversos se especifican según su probabilidad y magnitud esperada.	Sí - No - No aplicable

**12. Los criterios de retirada:**

- Falta de criterios de eficacia.	Sí - No - No aplicable
- Criterios de seguridad.	Sí - No - No aplicable
- Abandono voluntario.	Sí - No - No aplicable
- Criterio investigador.	Sí - No - No aplicable
- Incumplimiento.	Sí - No - No aplicable

**13. En cuanto al periodo de lavado:**

- Se controla y monitoriza.	Sí - No - No aplicable
- Se controla y monitoriza explícitamente por personal cualificado, las 24 horas de cada día.	Sí - No - No aplicable

**14. En cuanto a los placebos.**

- Se informa de la posibilidad de placebo en la Hoja de Información.	Sí - No - No aplicable
- La falta de uso del fármaco actual no provocará lesión permanente o fatal.	Sí - No - No aplicable
- Se justifica su uso porque no hay tratamiento adecuado establecido: existe indeterminación clínica o el tratamiento estándar se asocia a una frecuencia elevada de efectos adversos graves. Si no existe indeterminación clínica: - El riesgo debe ser mínimo. - O si el riesgo es mayor que el mínimo, la pertinencia de la investigación debe ser óptima y no se provocará lesión permanente o mortal por la falta de fármaco activo, realizándose medidas estrictas de minimización de riesgo (que incluyan planes de análisis intermedios) que lo hagan inexistente o mínimo.	Sí - No - No aplicable
- Se especifica la limitación de tiempo en el periodo de lavado.	Sí - No - No aplicable
- El tipo de enfermedad permite la administración de placebo sin que el sujeto sufra riesgos superiores a los mínimos.	Sí - No - No aplicable
- Se describen en detalle los riesgos y beneficios del uso del placebo.	Sí - No - No aplicable

**SELECCIÓN DE SUJETOS****15. Perfil de la selección de sujetos.**

- Edad mínima:	
- Edad máxima:	
- Hombre	Sí - No - No aplicable

- Mujer	Sí - No - No aplicable
- Gestante.	Sí - No - No aplicable
- Madre en lactancia.	Sí - No - No aplicable
- Institucionalizado.	Sí - No - No aplicable
- Ambulatorio.	Sí - No - No aplicable
- Sanos	Sí - No - No aplicable
- Enfermos Leves	Sí - No - No aplicable
- Enfermos Moderados	Sí - No - No aplicable
- Enfermos Graves	Sí - No - No aplicable
- Enfermos Críticos	Sí - No - No aplicable
- Enfermos Terminales	Sí - No - No aplicable
- No consta capacidad física.	Sí - No - No aplicable
- Capacidad física normal.	Sí - No - No aplicable
- Discapacidad física leve. Capaz de esfuerzos ligeros. Cuida de sí.	Sí - No - No aplicable
- Discapacidad física moderada. Incapaz de cualquier esfuerzo. Cuida de sí.	Sí - No - No aplicable
- Discapacidad física severa. Limitaciones para cuidar de sí mismo. Sentado o encamado 50% tiempo.	Sí - No - No aplicable
- No puede cuidar de sí mismo. Sentado o encamado 100% tiempo.	Sí - No - No aplicable
- No consta capacidad psíquica.	Sí - No - No aplicable
- Capacidad psíquica normal.	Sí - No - No aplicable
- Discapacidad Psíquica Leve. Enfermedad mental sin evidencia de incapacidad para consentimiento informado.	Sí - No - No aplicable
- Discapacidad Psíquica Moderada o severa. Enfermedad mental con limitación de comprensión. No cuida de sí.	Sí - No - No aplicable
- Incapacidad mental para consentimiento informado.	Sí - No - No aplicable

**16. Justificación de la participación de sujetos menores de edad, incapaces o con autonomía disminuida para dar su consentimiento.**

- Existe investigación previa.	Sí - No - No aplicable
- La patología del estudio es la propia de los sujetos y no puede realizarse en otros grupos.	Sí - No - No aplicable
- El riesgo se justifica por los beneficios anticipados para el sujeto.	Sí - No - No aplicable

- El sujeto no expresa rechazo a participar en la investigación.	Sí - No - No aplicable
- Se obtiene el consentimiento de al menos uno de los padres o tutor legal.	Sí - No - No aplicable
- No se proporciona ningún incentivo o estímulo económico aparte de una compensación.	Sí - No - No aplicable
- Se ha minimizado el riesgo.	Sí - No - No aplicable
- Se obtiene el consentimiento de cada sujeto en la medida de su capacidad (edad, madurez y estado psicológico)	Sí - No - No aplicable
- Se obtiene consentimiento de ambos padres.	Sí - No - No aplicable
- El umbral de riesgo se ha definido específicamente y se comprobará constantemente.	Sí - No - No aplicable
- La realización de la investigación es esencial por razones científicas.	Sí - No - No aplicable

**17. Justificación de la participación de mujeres gestantes o en periodo de lactancia en ensayos.**

- Se han completado estudios previos en animales y personas no embarazadas.	Sí - No - No aplicable
- El riesgo para el feto no es mayor que el mínimo.	Sí - No - No aplicable
- No se influye en el desarrollo del embarazo induciendo a su terminación voluntaria.	Sí - No - No aplicable
- El riesgo del feto no es mayor que el mínimo y se ha efectuado una minimización de riesgo.	Sí - No - No aplicable

**18. Criterios éticos en la selección y exclusión de sujetos.**

- Se especifican criterios clínicos de inclusión apropiados para los objetivos del estudio.	Sí - No - No aplicable
- Se especifica el sexo y los rangos de edad de la población a estudio.	Sí - No - No aplicable
- Se especifican los criterios de exclusión adecuados.	Sí - No - No aplicable
- Se justifica adecuadamente la selección de sujetos vulnerables (ver preguntas anteriores) y se protege con medidas especiales su participación.	Sí - No - No aplicable
- Se garantiza explícitamente la no participación de personas vulnerables cuando no está justificada.	Sí - No - No aplicable

## RELACIÓN BENEFICIO/RIESGO ESPERADA:

### 19. Ventajas esperadas aportadas por el nuevo fármaco:

- Ninguna	Sí - No - No aplicable
- Mayor eficacia.	Sí - No - No aplicable
- Menos efectos adversos.	Sí - No - No aplicable
- Mejor farmacocinética (mejor vía, menos dosis, mejor posología...)	Sí - No - No aplicable
- Menor precio final.	Sí - No - No aplicable
- Más efectividad (menor coste con la misma eficacia que el control)	Sí - No - No aplicable

### 20. Los beneficios esperados considerados globalmente son:

- Beneficios para el sujeto.	Sí - No - No aplicable
- Beneficios para la sociedad por el mejor conocimiento de la enfermedad o de su terapéutica.	Sí - No - No aplicable
- Valor intrínseco esperado es medio.	Sí - No - No aplicable
- Una de la pregunta 19.	Sí - No - No aplicable
- Valor intrínseco esperado es alto.	Sí - No - No aplicable
- Más de una de la pregunta 19.	Sí - No - No aplicable

### 21. Los riesgos se han valorado:

- Por la magnitud del daño (trivial a fatal)	Sí - No - No aplicable
- Sobre la base de resultados de pruebas toxicológicas previas a todo ensayo clínico.	Sí - No - No aplicable
- Los riesgos por las pruebas complementarias son equivalentes a los de diagnóstico y seguimiento de la enfermedad estudiada o mínimos en el caso de voluntarios sanos.	Sí - No - No aplicable
- Por su probabilidad (cero a cierta)	Sí - No - No aplicable
- Los riesgos por las pruebas complementarias son menores a los de diagnóstico y seguimiento de la enfermedad estudiada.	Sí - No - No aplicable

## 22. Probabilidad del riesgo máximo con relación a su magnitud.

- Menor que el mínimo (Condición 1 de la tabla siguiente)	Sí - No - No aplicable
- Mínimo (Condición 2 de la tabla siguiente)	Sí - No - No aplicable
- Mayor que el mínimo (Condición 3 de la tabla siguiente)	Sí - No - No aplicable
- Mayor que el mínimo grave (Condición 4 de la tabla siguiente)	Sí - No - No aplicable
- Mayor que el mínimo fatal (Condición 5 de la tabla siguiente)	Sí - No - No aplicable

Probabilidad/ Magnitud	Leve	Moderado	Grave	Fatal
Desconocida	2	3	4	5
Improbable	1	2	3	4
Posible	2	3	4	5
Probable	3	3	4	5
Muy probable	3	3	4	5

## 23. Tipos de medidas adoptadas para minimizar el riesgo de los sujetos vulnerables:

- Se incluyen siempre que el riesgo global es, al menos, mayor que el mínimo.	Sí - No - No aplicable
- Los investigadores son personas calificadas.	Sí - No - No aplicable
- Consta que la infraestructura necesaria está dispuesta para conducir la investigación y tratar cualquier tipo de daño o secuela.	Sí - No - No aplicable
- Se excluye a los participantes con mayor riesgo.	Sí - No - No aplicable
- Incremento de monitorización adecuada.	Sí - No - No aplicable
- Criterios de retirada apropiados.	Sí - No - No aplicable
- Intensificación de vigilancia médica.	Sí - No - No aplicable
- Exigencia estricta de indeterminación clínica.	Sí - No - No aplicable
- Sustitución de procedimientos con riesgos menores cuando es posible.	Sí - No - No aplicable
- La solicitud del consentimiento es realizada por el médico responsable.	Sí - No - No aplicable
- Se garantiza la asistencia y calidad de cuidados en caso de su negativa a participar.	Sí - No - No aplicable
- Plan de tratamiento oportuno disponible.	Sí - No - No aplicable
- Adaptación especial del nivel de la información.	Sí - No - No aplicable
- Incremento en exactitud y claridad de la información ofrecida.	Sí - No - No aplicable

- Se protege la negativa a participar.	Sí - No - No aplicable
- Se advierte al sujeto que durante el proceso de selección pueda ser sometido a presión/coacción.	Sí - No - No aplicable
- Se discute sobre la voluntariedad de la decisión.	Sí - No - No aplicable
- La solicitud del consentimiento no es realizada por el responsable de la institución.	Sí - No - No aplicable
- Se ha garantizado medidas especiales de protección a la privacidad y confidencialidad.	Sí - No - No aplicable
- Sólo se ofrece como compensaciones el reembolso de gastos causados por la participación.	Sí - No - No aplicable

**24. Relación entre gravedad de la enfermedad estudiada y nivel del riesgo.**

- Adecuado (Condición 2 de la tabla siguiente)	Sí - No - No aplicable
- Óptimo. (Condición 3 de la tabla siguiente)	Sí - No - No aplicable

Enfermedad/ Riesgo	< Mínimo	Mínimo	> Mínimo	> Mínimo Grave	> Mínimo Fatal
Sanos	3	2	2	2	1
Leve	3	2	1	1	1
Moderada	3	2	2b	1	1
Grave	3	2	2a	2b	1
Crítica	3	3	2a	2a	2b
Terminal	2a	2a	2b	2b	2b

Nota: en el caso de sujetos vulnerables (niños, embarazadas, incapaces) la calificación se otorga si a: minimización de riesgo adecuada; b minimización de riesgo óptima.

**25. La relación entre los beneficios esperados y la relación enfermedad/riesgo que potencialmente se desarrollarían esta suficientemente justificada:**

- Es aceptable. (Condición 2 de la tabla siguiente)	Sí - No - No aplicable
- Es óptima. (Condición 3 de la tabla siguiente)	Sí - No - No aplicable

Riesgos/Beneficios	Irrelevantes	Relevantes	Muy relevantes
Inadecuado	1	1	1
Adecuado	1	2	3
Óptimo	1	3	3

Nota: Riesgo inadecuado, adecuado y óptimo según resultado pregunta número 24. Beneficios relevantes si las cuatro primeras variables de la pregunta 20 dan como resultado 1; muy relevantes si, además se suma al menos una de las dos variables siguientes; irrelevante si no se llega a cumplir criterio de relevantes.

## HOJA DE INFORMACIÓN

### 26. Hoja de Información.

- Existe	Sí - No - No aplicable
----------	------------------------

### 27. Contiene información acerca:

<b>Del concepto de ensayo clínico.</b>	
<b>- Información</b>	
- Lo incluye.	Sí - No - No aplicable
- Lo explica detalladamente.	Sí - No - No aplicable
<b>- Voluntariedad</b>	
- No se dan los siguientes puntos:	
- Consta lenguaje persuasivo limitador de la voluntariedad.	Sí - No - No aplicable
- Contiene lenguaje exculpatorio	Sí - No - No aplicable
- Información incorrecta - falta de veracidad.	Sí - No - No aplicable
- Información manipulativa (se obvia información relevante)	Sí - No - No aplicable
- Se presenta una exageración del peligro de la enfermedad para conseguir el consentimiento.	Sí - No - No aplicable
- Se constata la presión de personas en posición de autoridad.	Sí - No - No aplicable
- Advertencias inadecuadas sobre posibles pérdidas de derechos.	Sí - No - No aplicable
- Se ofrece una recompensa impropia o inapropiada, excesiva o no garantizada.	Sí - No - No aplicable
- Se comprueba la comprensión mediante test o preguntas.	Sí - No - No aplicable
<b>- Comprensión</b>	
- Tecnicismos < 10%	Sí - No - No aplicable
- Se adapta a la madurez, inteligencia, educación y sistemas de creencias de un ciudadano medio.	Sí - No - No aplicable
- Se utiliza el idioma del sujeto participante.	Sí - No - No aplicable
- Tecnicismos < 5%	Sí - No - No aplicable

<b>De que el ensayo supone investigación.</b>	
<b>- Información</b>	
- Lo incluye.	Sí - No - No aplicable
- Lo explica detalladamente.	Sí - No - No aplicable
<b>- Voluntariedad</b>	
- No se dan los siguientes puntos:	
- Consta lenguaje persuasivo limitador de la voluntariedad.	Sí - No - No aplicable
- Contiene lenguaje exculpatorio	Sí - No - No aplicable
- Información incorrecta - falta de veracidad.	Sí - No - No aplicable
- Información manipulativa (se obvia información relevante)	Sí - No - No aplicable
- Se presenta una exageración del peligro de la enfermedad para conseguir el consentimiento.	Sí - No - No aplicable
- Se constata la presión de personas en posición de autoridad.	Sí - No - No aplicable
- Advertencias inadecuadas sobre posibles pérdidas de derechos.	Sí - No - No aplicable
- Se ofrece una recompensa impropia o inapropiada, excesiva o no garantizada.	Sí - No - No aplicable
- Se comprueba la comprensión mediante test o preguntas.	Sí - No - No aplicable
<b>- Comprensión</b>	
- Tecnicismos < 10%	Sí - No - No aplicable
- Se adapta a la madurez, inteligencia, educación y sistemas de creencias de un ciudadano medio.	Sí - No - No aplicable
- Se utiliza el idioma del sujeto participante.	Sí - No - No aplicable
- Tecnicismos < 5%	Sí - No - No aplicable

<b>De los objetivos o propósito del estudio</b>	
<b>- Información</b>	
- Lo incluye.	Sí - No - No aplicable
- Lo explica detalladamente.	Sí - No - No aplicable
<b>- Voluntariedad</b>	
- No se dan los siguientes puntos:	
- Consta lenguaje persuasivo limitador de la voluntariedad.	Sí - No - No aplicable
- Contiene lenguaje exculpatorio	Sí - No - No aplicable

- Información incorrecta - falta de veracidad.	Sí - No - No aplicable
- Información manipulativa (se obvia información relevante)	Sí - No - No aplicable
- Se presenta una exageración del peligro de la enfermedad para conseguir el consentimiento.	Sí - No - No aplicable
- Se constata la presión de personas en posición de autoridad.	Sí - No - No aplicable
- Advertencias inadecuadas sobre posibles pérdidas de derechos.	Sí - No - No aplicable
- Se ofrece una recompensa impropia o inapropiada, excesiva o no garantizada.	Sí - No - No aplicable
- Se comprueba la comprensión mediante test o preguntas.	Sí - No - No aplicable
<b>- Comprensión</b>	
- Tecnicismos < 10%	Sí - No - No aplicable
- Se adapta a la madurez, inteligencia, educación y sistemas de creencias de un ciudadano medio.	Sí - No - No aplicable
- Se utiliza el idioma del sujeto participante.	Sí - No - No aplicable
- Tecnicismos < 5%	Sí - No - No aplicable

<b>De la metodología empleada:</b>	
<b>- Información</b>	
- Posibilidad de asignación aleatoria para cada tratamiento.	Sí - No - No aplicable
- Pruebas complementarias.	Sí - No - No aplicable
- Tratamiento experimental que puede serle administrado.	Sí - No - No aplicable
- Referencia al uso de placebos.	Sí - No - No aplicable
- Probabilidad de asignación aleatoria para cada tratamiento.	Sí - No - No aplicable
- Procedimientos de la investigación.	Sí - No - No aplicable
<b>- Voluntariedad</b>	
- No se dan los siguientes puntos:	
- Consta lenguaje persuasivo limitador de la voluntariedad.	Sí - No - No aplicable
- Contiene lenguaje exculpatorio	Sí - No - No aplicable
- Información incorrecta - falta de veracidad.	Sí - No - No aplicable
- Información manipulativa (se obvia información relevante)	Sí - No - No aplicable
- Se presenta una exageración del peligro de la enfermedad para conseguir el consentimiento.	Sí - No - No aplicable

- Se constata la presión de personas en posición de autoridad.	Sí - No - No aplicable
- Advertencias inadecuadas sobre posibles pérdidas de derechos.	Sí - No - No aplicable
- Se ofrece una recompensa impropia o inapropiada, excesiva o no garantizada.	Sí - No - No aplicable
- Se comprueba la comprensión mediante test o preguntas.	Sí - No - No aplicable
<b>- Comprensión</b>	
- Tecnicismos < 10%	Sí - No - No aplicable
- Se adapta a la madurez, inteligencia, educación y sistemas de creencias de un ciudadano medio.	Sí - No - No aplicable
- Se utiliza el idioma del sujeto participante.	Sí - No - No aplicable
- Tecnicismos < 5%	Sí - No - No aplicable

<b>De los beneficios:</b>	
<b>- Información</b>	
- Beneficios esperados para el sujeto participante.	Sí - No - No aplicable
- Si no existe beneficio esperado para el sujeto se expresa claramente.	Sí - No - No aplicable
- Si el beneficio esperado es incierto o poco probable se expresa claramente.	Sí - No - No aplicable
- Beneficio esperado para la sociedad.	Sí - No - No aplicable
<b>- Voluntariedad</b>	
- No se dan los siguientes puntos:	
- Consta lenguaje persuasivo limitador de la voluntariedad.	Sí - No - No aplicable
- Contiene lenguaje exculpatorio	Sí - No - No aplicable
- Información incorrecta - falta de veracidad.	Sí - No - No aplicable
- Información manipulativa (se obvia información relevante)	Sí - No - No aplicable
- Se presenta una exageración del peligro de la enfermedad para conseguir el consentimiento.	Sí - No - No aplicable
- Se constata la presión de personas en posición de autoridad.	Sí - No - No aplicable
- Advertencias inadecuadas sobre posibles pérdidas de derechos.	Sí - No - No aplicable
- Se ofrece una recompensa impropia o inapropiada, excesiva o no garantizada.	Sí - No - No aplicable
- Se comprueba la comprensión mediante test o preguntas.	Sí - No - No aplicable

<b>- Comprensión</b>	
- Tecnicismos < 10%	Sí - No - No aplicable
- Se adapta a la madurez, inteligencia, educación y sistemas de creencias de un ciudadano medio.	Sí - No - No aplicable
- Se utiliza el idioma del sujeto participante.	Sí - No - No aplicable
- Tecnicismos < 5%	Sí - No - No aplicable

<b>De los riesgos:</b>	
<b>- Información</b>	
- Posibles acontecimientos adversos.	Sí - No - No aplicable
- Alternativas posibles de tratamiento.	Sí - No - No aplicable
- Riesgos y beneficios del tratamiento alternativo disponible.	Sí - No - No aplicable
- Disponibilidad de tratamiento en caso de lesión o daño por su participación en el ensayo.	Sí - No - No aplicable
- Incomodidades previstas para la vida diaria.	Sí - No - No aplicable
- Posibles acontecimientos adversos según su probabilidad y magnitud.	Sí - No - No aplicable
- Diferencias entre el tratamiento alternativo disponible y el propuesto en el estudio.	Sí - No - No aplicable
- No se dan los puntos del apartado siguiente.	Sí - No - No aplicable
<b>- Voluntariedad</b>	
- No se dan los siguientes puntos:	
- Consta lenguaje persuasivo limitador de la voluntariedad.	Sí - No - No aplicable
- Contiene lenguaje exculpatorio	Sí - No - No aplicable
- Información incorrecta - falta de veracidad.	Sí - No - No aplicable
- Información manipulativa (se obvia información relevante)	Sí - No - No aplicable
- Se presenta una exageración del peligro de la enfermedad para conseguir el consentimiento.	Sí - No - No aplicable
- Se constata la presión de personas en posición de autoridad.	Sí - No - No aplicable
- Advertencias inadecuadas sobre posibles pérdidas de derechos.	Sí - No - No aplicable
- Se ofrece una recompensa impropia o inapropiada, excesiva o no garantizada.	Sí - No - No aplicable
- Se comprueba la comprensión mediante test o preguntas.	Sí - No - No aplicable

<b>- Comprensión</b>	
- Tecnicismos < 10%	Sí - No - No aplicable
- Se adapta a la madurez, inteligencia, educación y sistemas de creencias de un ciudadano medio.	Sí - No - No aplicable
- Se utiliza el idioma del sujeto participante.	Sí - No - No aplicable
- Tecnicismos < 5%	Sí - No - No aplicable

<b>De la duración del estudio:</b>	
<b>- Información</b>	
- Carácter voluntario de la participación.	Sí - No - No aplicable
- Duración prevista de la participación del sujeto en el estudio.	Sí - No - No aplicable
- Se incluyen las circunstancias previsibles y/o las razones bajo las cuales puede finalizar la participación del sujeto en el ensayo.	Sí - No - No aplicable
- Posibilidad de revocar el consentimiento sin consecuencias negativas y sin explicaciones.	Sí - No - No aplicable
- El sujeto o su representante serán informados en todo momento si se dispone de nueva información que pueda ser relevante para la decisión del sujeto a continuar participando en el ensayo: Detección de un efecto adverso inaceptable asociado con uno o más de los tratamientos o reconocimiento de que el ensayo se suspenderá al encontrarse diferencias significativas entre los efectos de los distintos tratamientos.	Sí - No - No aplicable
<b>- Voluntariedad</b>	
- No se dan los siguientes puntos:	
- Consta lenguaje persuasivo limitador de la voluntariedad.	Sí - No - No aplicable
- Contiene lenguaje exculpatorio	Sí - No - No aplicable
- Información incorrecta - falta de veracidad.	Sí - No - No aplicable
- Información manipulativa (se obvia información relevante)	Sí - No - No aplicable
- Se presenta una exageración del peligro de la enfermedad para conseguir el consentimiento.	Sí - No - No aplicable
- Se constata la presión de personas en posición de autoridad.	Sí - No - No aplicable
- Advertencias inadecuadas sobre posibles pérdidas de derechos.	Sí - No - No aplicable
- Se ofrece una recompensa impropia o inapropiada, excesiva o no garantizada.	Sí - No - No aplicable
- Se comprueba la comprensión mediante test o preguntas.	Sí - No - No aplicable
<b>- Comprensión</b>	
- Tecnicismos < 10%	Sí - No - No aplicable

- Se adapta a la madurez, inteligencia, educación y sistemas de creencias de un ciudadano medio.	Sí - No - No aplicable
- Se utiliza el idioma del sujeto participante.	Sí - No - No aplicable
- Tecnicismos < 5%	Sí - No - No aplicable

<b>De las responsabilidades:</b>	
<b>- Información</b>	
- Investigador responsable del ensayo.	Sí - No - No aplicable
- Investigador responsable de informar al sujeto y contestar a sus dudas y preguntas.	Sí - No - No aplicable
- Modo de contactar con el investigador responsable del ensayo y de informar al sujeto y contestar a sus dudas y preguntas, en caso de urgencia.	Sí - No - No aplicable
- Responsabilidades del promotor.	Sí - No - No aplicable
- Responsabilidades del investigador.	Sí - No - No aplicable
- Responsabilidades del sujeto.	Sí - No - No aplicable
- Persona con quién contactar en caso de perjuicios relacionados con el ensayo.	Sí - No - No aplicable
- Persona/s con quien contactar para obtener información adicional acerca del ensayo y de los derechos de los sujetos del ensayo.	Sí - No - No aplicable
<b>- Voluntariedad</b>	
- No se dan los siguientes puntos:	
- Consta lenguaje persuasivo limitador de la voluntariedad.	Sí - No - No aplicable
- Contiene lenguaje exculpatorio	Sí - No - No aplicable
- Información incorrecta - falta de veracidad.	Sí - No - No aplicable
- Información manipulativa (se obvia información relevante)	Sí - No - No aplicable
- Se presenta una exageración del peligro de la enfermedad para conseguir el consentimiento.	Sí - No - No aplicable
- Se constata la presión de personas en posición de autoridad.	Sí - No - No aplicable
- Advertencias inadecuadas sobre posibles pérdidas de derechos.	Sí - No - No aplicable
- Se ofrece una recompensa impropia o inapropiada, excesiva o no garantizada.	Sí - No - No aplicable
- Se comprueba la comprensión mediante test o preguntas.	Sí - No - No aplicable

<b>- Comprensión</b>	
- Tecnicismos < 10%	Sí - No - No aplicable
- Se adapta a la madurez, inteligencia, educación y sistemas de creencias de un ciudadano medio.	Sí - No - No aplicable
- Se utiliza el idioma del sujeto participante.	Sí - No - No aplicable
- Tecnicismos < 5%	Sí - No - No aplicable

<b>De la confidencialidad:</b>	
<b>- Información</b>	
- Se especifica la forma en que se mantendrá la confidencialidad (incluidos en documentos y en publicaciones)	Sí - No - No aplicable
- El propio sujeto tendrá acceso a sus datos.	Sí - No - No aplicable
- El monitor tendrá acceso a los datos del sujeto.	Sí - No - No aplicable
- Los auditores tendrán acceso a los datos del sujeto.	Sí - No - No aplicable
- El Comité de Ética de la Investigación tendrá acceso a los datos del sujeto.	Sí - No - No aplicable
- Las autoridades públicas tendrán acceso a los datos del sujeto.	Sí - No - No aplicable
- Un representante del sujeto tendrá acceso a los datos del sujeto.	Sí - No - No aplicable
<b>- Voluntariedad</b>	
- No se dan los siguientes puntos:	
- Consta lenguaje persuasivo limitador de la voluntariedad.	Sí - No - No aplicable
- Contiene lenguaje exculpatorio	Sí - No - No aplicable
- Información incorrecta - falta de veracidad.	Sí - No - No aplicable
- Información manipulativa (se obvia información relevante)	Sí - No - No aplicable
- Se presenta una exageración del peligro de la enfermedad para conseguir el consentimiento.	Sí - No - No aplicable
- Se constata la presión de personas en posición de autoridad.	Sí - No - No aplicable
- Advertencias inadecuadas sobre posibles pérdidas de derechos.	Sí - No - No aplicable
- Se ofrece una recompensa impropia o inapropiada, excesiva o no garantizada.	Sí - No - No aplicable
- Se comprueba la comprensión mediante test o preguntas.	Sí - No - No aplicable
<b>- Comprensión</b>	
- Tecnicismos < 10%	Sí - No - No aplicable

- Se adapta a la madurez, inteligencia, educación y sistemas de creencias de un ciudadano medio.	Sí - No - No aplicable
- Se utiliza el idioma del sujeto participante.	Sí - No - No aplicable
- Tecnicismos < 5%	Sí - No - No aplicable

<b>De las compensaciones:</b>	
<b>- Información</b>	
- Se incluye que existe un seguro.	Sí - No - No aplicable
- Se incluye las afiliaciones institucionales del investigador.	Sí - No - No aplicable
- Se citan los posibles conflictos de intereses.	Sí - No - No aplicable
- Se detallan los aspectos más relevantes del presupuesto del ensayo.	Sí - No - No aplicable
- Fuentes de financiación del proyecto de investigación.	Sí - No - No aplicable
- Otra información de carácter económico sobre el estudio.	Sí - No - No aplicable
<b>- Voluntariedad</b>	
- No se dan los siguientes puntos:	
- Consta lenguaje persuasivo limitador de la voluntariedad.	Sí - No - No aplicable
- Contiene lenguaje exculpatorio	Sí - No - No aplicable
- Información incorrecta - falta de veracidad.	Sí - No - No aplicable
- Información manipulativa (se obvia información relevante)	Sí - No - No aplicable
- Se presenta una exageración del peligro de la enfermedad para conseguir el consentimiento.	Sí - No - No aplicable
- Se constata la presión de personas en posición de autoridad.	Sí - No - No aplicable
- Advertencias inadecuadas sobre posibles pérdidas de derechos.	Sí - No - No aplicable
- Se ofrece una recompensa impropia o inapropiada, excesiva o no garantizada.	Sí - No - No aplicable
- Se comprueba la comprensión mediante test o preguntas.	Sí - No - No aplicable
<b>- Comprensión</b>	
- Tecnicismos < 10%	Sí - No - No aplicable
- Se adapta a la madurez, inteligencia, educación y sistemas de creencias de un ciudadano medio.	Sí - No - No aplicable
- Se utiliza el idioma del sujeto participante.	Sí - No - No aplicable
- Tecnicismos < 5%	Sí - No - No aplicable

## DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO.

### 28. Tipo de consentimiento:

- Escrito	Sí - No - No aplicable
- Verbal ante testigos independientes al equipo investigador que lo declararán por escrito bajo su responsabilidad.	Sí - No - No aplicable
- Consentimiento del representante.	Sí - No - No aplicable

### 29. Procedimiento por el que el sujeto otorga libremente su consentimiento

- Antes de ser incluido en el ensayo.	Sí - No - No aplicable
- Consta que va a solicitarse por el investigador.	Sí - No - No aplicable
- Si se solicita por el médico responsable del paciente se explica qué es investigación.	Sí - No - No aplicable
- Consta que el consentimiento va a ser un proceso continuo.	Sí - No - No aplicable
- Los tipos de formularios de consentimiento son correctos.	Sí - No - No aplicable
- Se solicita por persona distinta al investigador y al médico responsable.	Sí - No - No aplicable
- Existe periodo de reflexión antes del consentimiento.	Sí - No - No aplicable
- Consta que se ha invitado a preguntar acerca de la información ofrecida.	Sí - No - No aplicable
- El médico responsable clínico del sujeto aprueba su participación en el estudio.	Sí - No - No aplicable

### 30. Modelo de consentimiento por escrito.

- Título del ensayo.	Sí - No - No aplicable
- Nombre completo del sujeto.	Sí - No - No aplicable
- Nombre de la persona con la que ha hablado sobre el estudio.	Sí - No - No aplicable
- El sujeto participante ha leído la Hoja de Información que se le ha entregado.	Sí - No - No aplicable
- El sujeto ha podido hacer preguntas sobre el estudio.	Sí - No - No aplicable
- El sujeto comprende que su participación es voluntaria.	Sí - No - No aplicable
- El sujeto comprende que puede retirarse del estudio cuando desee.	Sí - No - No aplicable
- El sujeto comprende que puede retirarse del estudio sin tener que dar explicaciones.	Sí - No - No aplicable

- El sujeto comprende que al retirarse puede hacerlo sin que esto repercuta en sus cuidados médicos.	Sí - No - No aplicable
- Expresión explícita del consentimiento voluntario del sujeto participante para participar en la investigación.	Sí - No - No aplicable
- Fecha	Sí - No - No aplicable
- Firma del sujeto participante.	Sí - No - No aplicable
- Declaración del investigador de haber informado convenientemente al enfermo.	Sí - No - No aplicable
- El sujeto participante ha comprendido la Hoja de Información que se le ha entregado.	Sí - No - No aplicable
- Afiliaciones institucionales del investigador.	Sí - No - No aplicable
- Nombre completo del investigador.	Sí - No - No aplicable
- Firma del investigador.	Sí - No - No aplicable
- Fecha de la solicitud y fecha de la firma distintas.	Sí - No - No aplicable

### 31. Modelo de consentimiento oral ante testigos.

- Título del ensayo.	Sí - No - No aplicable
- Nombre completo del sujeto.	Sí - No - No aplicable
- Nombre completo del testigo.	Sí - No - No aplicable
- Nombre de la persona con la que ha hablado sobre el estudio.	Sí - No - No aplicable
- El sujeto participante ha leído la Hoja de Información que se le ha entregado.	Sí - No - No aplicable
- El sujeto ha podido hacer preguntas sobre el estudio.	Sí - No - No aplicable
- El sujeto ha recibido información suficiente sobre el estudio.	Sí - No - No aplicable
- El sujeto comprende que su participación es voluntaria.	Sí - No - No aplicable
- El sujeto comprende que puede retirarse del estudio cuando desee.	Sí - No - No aplicable
- El sujeto comprende que puede retirarse del estudio sin tener que dar explicaciones.	Sí - No - No aplicable
- El sujeto comprende que al retirarse puede hacerlo sin que esto repercuta en sus cuidados médicos.	Sí - No - No aplicable
- Expresión explícita del consentimiento voluntario del sujeto participante para participar en la investigación.	Sí - No - No aplicable

- Fecha	Sí - No - No aplicable
- Firma del testigo	Sí - No - No aplicable
- Nombre completo del investigador.	Sí - No - No aplicable
- Firma del investigador.	Sí - No - No aplicable
- Declaración del investigador de haber informado convenientemente al enfermo.	Sí - No - No aplicable
- El sujeto participante ha comprendido la Hoja de Información que se le ha entregado.	Sí - No - No aplicable
- Afiliaciones institucionales del investigador.	Sí - No - No aplicable
- Fecha de la solicitud y fecha de la firma distintas.	Sí - No - No aplicable

### 32. Modelo de consentimiento oral del representante.

- Título del ensayo.	Sí - No - No aplicable
- Nombre completo del sujeto.	Sí - No - No aplicable
- Nombre completo del representante.	Sí - No - No aplicable
- Calidad de la representación.	Sí - No - No aplicable
- Nombre de la persona con la que ha hablado sobre el estudio.	Sí - No - No aplicable
- El representante ha leído la Hoja de Información que se le ha entregado.	Sí - No - No aplicable
- El representante ha podido hacer preguntas sobre el estudio.	Sí - No - No aplicable
- El representante ha recibido respuestas satisfactorias sobre el estudio.	Sí - No - No aplicable
- El representante ha recibido suficiente información sobre el estudio.	Sí - No - No aplicable
- El representante comprende que la participación es voluntaria.	Sí - No - No aplicable
- El representante comprende que puede retirarse del estudio cuando desee.	Sí - No - No aplicable
- El representante comprende que puede retirarse del estudio sin tener que dar explicaciones.	Sí - No - No aplicable
- El representante comprende que al retirarse puede hacerlo sin que esto repercuta en sus cuidados médicos.	Sí - No - No aplicable
- El sujeto es informado de acuerdo con su nivel de entendimiento.	Sí - No - No aplicable
- El sujeto está de acuerdo en participar.	Sí - No - No aplicable

- Expresión explícita del consentimiento voluntario del representante participante para participar en la investigación.	Sí - No - No aplicable
- Fecha	Sí - No - No aplicable
- Firma del representante	Sí - No - No aplicable
- Es otorgado por escrito.	Sí - No - No aplicable
- Se explicita que el sujeto ha sido declarado incompetente.	Sí - No - No aplicable
- Afiliaciones institucionales del investigador.	Sí - No - No aplicable
- Se ratificará en caso de menor maduro.	Sí - No - No aplicable
- Se cursará informe al fiscal.	Sí - No - No aplicable
- Declaración del investigador de haber informado convenientemente al enfermo.	Sí - No - No aplicable
- Nombre completo del investigador.	Sí - No - No aplicable
- Firma del investigador.	Sí - No - No aplicable
- Fecha de la solicitud y fecha de la firma distintas.	Sí - No - No aplicable

### 33. Situaciones urgentes:

- Se prevé en el protocolo la aplicación en situación urgente.	Sí - No - No aplicable
- El fármaco es de interés terapéutico particular para el paciente.	Sí - No - No aplicable
- El sujeto o el representante serán informados acerca del ensayo lo más pronto posible pidiéndole el consentimiento para continuar u otro consentimiento apropiado.	Sí - No - No aplicable
- Si una vez incluido sin consentimiento el sujeto o su representante decide no aceptar, debe permitirse la prohibición del uso de datos derivados de la participación.	Sí - No - No aplicable
- El investigador realizará información razonada al Comité Ético de Investigación Clínica.	Sí - No - No aplicable
- El investigador realizará información razonada al promotor.	Sí - No - No aplicable

### SEGURO DEL ENSAYO:

#### 34. En cuanto al seguro de los sujetos del ensayo

- Se encuentra redactado en español.	Sí - No - No aplicable
--------------------------------------	------------------------

- Las fechas son adecuadas.	Sí - No - No aplicable
- Los riesgos cubiertos son adecuados.	Sí - No - No aplicable
- Cubre las responsabilidades del promotor.	Sí - No - No aplicable
- Cubre las responsabilidades del investigador.	Sí - No - No aplicable
- Cubre las responsabilidades de sus colaboradores.	Sí - No - No aplicable
- Cubre las responsabilidades del titular del hospital o centro donde se realiza el ensayo.	Sí - No - No aplicable
- Importe mínimo de 30 millones de pesetas por sujeto sometido a ensayo clínico, en concepto de indemnización a tanto alzado o en caso de que la indemnización se fije como renta anual constante o creciente, el límite de cobertura del seguro es de 3 millones de pesetas anuales por sujeto sometido a ensayo clínico.	Sí - No - No aplicable
- Se prevé indemnización superior de la que exige la ley.	Sí - No - No aplicable

#### CONFIDENCIALIDAD.

**35. El protocolo incluye un apartado en el que el investigador garantiza que todas las personas implicadas o externas respetarán la confidencialidad de cualquier información acerca de los sujetos del ensayo.**

- Se afirma que el tratamiento de los datos de carácter personal de los sujetos participantes se ajustará al consentimiento informado del afectado.	Sí - No - No aplicable
- Se prevén medidas apropiadas para evitar el acceso de personas no autorizadas a los datos del ensayo. P.e. ajustarse a la normativa legal vigente.	Sí - No - No aplicable
- Se realizará la codificación de datos personales.	Sí - No - No aplicable
- Se informa sobre las consecuencias previsibles que podría tener el hecho de faltar a la confidencialidad.	Sí - No - No aplicable
- Se prevé destruir las informaciones que identifiquen a las personas.	Sí - No - No aplicable

En el anexo I se muestra la justificación ética de las variables incorporadas al cuestionario y en el anexo II, se muestra la estructura de la base de datos de la guía de valoración propuesta.

## **IV.2. RESULTADOS DE APLICAR LA GUÍA EN UNA MUESTRA DE PROTOCOLOS DE ENSAYOS CLÍNICOS CON MEDICAMENTOS.**

Al aplicar la guía propuesta de valoración de los aspectos éticos de los protocolos de ensayos clínicos con medicamentos a la muestra seleccionada se obtienen los siguientes resultados:

### **2.1. RESULTADOS GLOBALES**

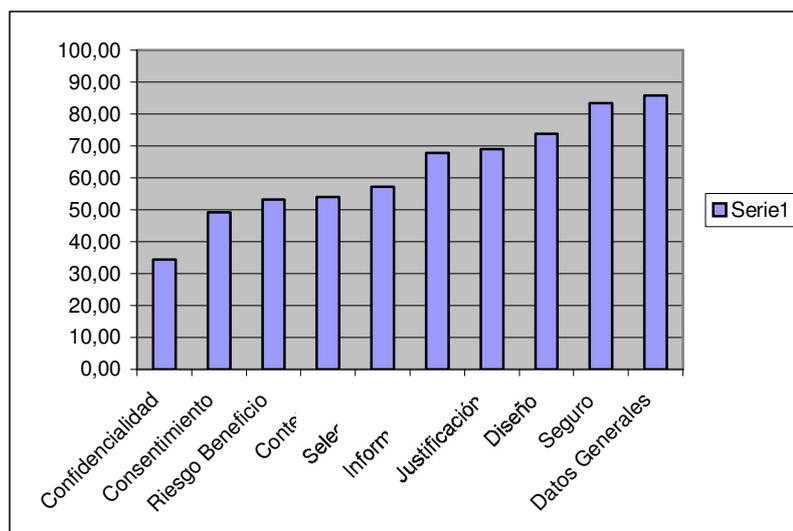
En el conjunto del estudio, ver documento Anexo IV, se evaluaron diez áreas, articuladas en treinta y cinco aspectos éticos, con un total de 380 variables del tipo “criterios éticos”; datos estos que se aplican a 39 protocolos y que justifican los números que se describen a continuación.

Una vez examinados los resultados se aprecian datos relevantes en los siguientes puntos:

Grado de corrección ética global del conjunto de 39 protocolos incluidos en la muestra estudiada: 63.46 %

Grado de corrección ética por áreas:

	Área	Correctos	Posibles	%
1	Datos Generales	67	78	85,90
2	Contexto	249	461	54,01
3	Justificación	214	310	69,03
4	Diseño	681	923	73,78
5	Selección	197	344	57,27
6	Riesgo Beneficio	451	849	52,89
7	Información	4677	6892	67,86
8	Consentimiento	1021	2073	49,25
9	Seguro	293	351	83,48
10	Confidencialidad	67	195	34,36



#### Comentarios:

Aplicando el cuestionario a los 39 protocolos incluidos en la muestra estudiada, se obtiene una corrección del 63.46% y se denota un déficit de corrección en la valoración de los resultados globales de un 36.54% del total de los criterios éticos valorados.

Las áreas que demuestran mayor corrección ética son las de datos generales con un 85.90%, la del seguro del ensayo con un 83.48% y la del diseño científico con un 73.38%.

Las áreas que han mostrado menor grado de corrección ética son confidencialidad, con un 34.36%, consentimiento, con un 49.25%, proporción entre riesgo-beneficio, con un 53.12%, y el contexto de la investigación con un 54.01%.

El resto de las áreas estudiadas muestran un grado de corrección intermedio como el área de selección, con un 57.27%, información, con un 67.86%, y justificación con un 69.03%.

A continuación se presentan en detalle los resultados obtenidos en cada una de estas áreas.

## 2.2. RESULTADOS POR ÁREAS ÉTICAS

### 2.2.1. DATOS GENERALES

En el área Datos Generales, ver documento Anexo II, se evaluaron tres aspectos con 7 variables de tipo “descriptivo” y un aspecto con 2 variables de tipo “criterios éticos”.

Una vez examinados los resultados se aprecian datos relevantes en los siguientes puntos:

De los datos descriptivos se destaca que 3 de los protocolos incluidos en la muestra se elaboraron en el año 1999, el 7.69% de los casos, 15 en el año 2000, el 38.46%, y 21 en el año 2001, 53.84% de los mismos. El tipo de protocolo según la clasificación efectuada por el uso que se plantea del fármaco a estudio ha sido de 19 protocolos, un 48.72% en el que se tipifica como sustancia no autorizada como especialidad farmacéutica y 20 protocolos, el 51.29%, en el que se tipifica de sustancia en condiciones de uso distinto de las autorizadas o especificadas en su autorización sanitaria.

El resumen de los aspectos éticos se muestra en la siguiente tabla:

	Área	Aspecto	Correctos	Posibles	%
1	Datos Generales	Promotor	67	78	85,90

De los datos correspondientes a “criterios éticos” se destaca que el 94.87% de los protocolos incorporan la identidad y filiación del promotor y del director técnico, pero sólo en un 78% de los mismos se citan datos del promotor y director técnicos más detallados. La media del aspecto ético “promotor” se sitúa en el 85.90% de corrección ética.

Comentarios:

Los datos sobre el promotor son fácilmente incorporables al protocolo por parte de los autores y estos son datos de gran importancia en el conocimiento de la identidad de quien promueve el estudio de investigación por lo que la puntuación alcanzada, el 85.90% se corresponde con un bajo nivel de corrección ética.

## 2.2.2. CONTEXTO DE LA INVESTIGACIÓN

En el área Contexto de la Investigación, ver documento Anexo II, se evaluó un aspecto con 12 variables del tipo “criterios éticos”.

Una vez examinados los resultados se aprecian datos relevantes en los siguientes puntos:

El resumen de los aspectos éticos se muestra en la siguiente tabla:

	Área	Aspecto	Correctos	Posibles	%
2	Contexto	Recursos	249	461	54,01

En detalle se destaca, que consta el nombre del investigador principal en el 100% de los protocolos examinados y el nombre de los investigadores colaboradores en un 75.68% de los casos posibles. Sin embargo, el puesto de trabajo desempeñado por el investigador principal se cita en el 43.59% del total mientras que los puestos desempeñados por los investigadores colaboradores se citan en un 8.11%. La especialidad del investigador principal se menciona en un 17.95% de los casos mientras que la de los colaboradores se hace en un 2.70% de los mismos.

El cuidado médico de los sujetos de la investigación es responsabilidad de un médico cualificado en el 100% de los casos. Este dato es del 100% pues al realizar la evaluación hemos asumido que es personal contratado por el centro sanitario donde se realiza el estudio quien se hace responsable del cuidado, ya que los investigadores principales en el centro de investigación forman parte de la plantilla médica del hospital.

En cuanto a la información facilitada respecto al monitor, se destaca que consta el nombre del monitor en el 87.18% de los casos y que en el 79.49% el monitor es personal del laboratorio promotor. Sólo consta su formación en el 10.26% de los casos. En el 23.08% el monitor es proporcionado por una empresa especializada.

Comentarios:

El nivel de corrección ética en este aspecto, “contexto de la investigación”, es del 54.01%, globalmente considerada.

Respecto a la identidad y cualificación de los investigadores, aunque en el conjunto de los protocolos se incluye la identidad de los investigadores principales y en un número más limitado la identidad de los investigadores colaboradores, se comprueban carencias en cuanto a la información sobre su cualificación profesional, puesto de trabajo que desempeñan y experiencia previa en el ámbito de investigación referido al protocolo. En casi ningún caso se menciona la necesidad de entregar un currículum profesional a los promotores o al comité ético de investigación clínica y tampoco se menciona la disponibilidad de tiempo de dedicación al ensayo clínico que se propone.

Es destacable la escasa información sobre la cualificación del monitor.

### 2.2.3. JUSTIFICACIÓN

En el área Justificación y Objetivos, ver documento Anexo II, se evaluaron tres aspectos con un total de 8 variables del tipo “criterios éticos”. Una vez examinados los resultados se aprecian datos relevantes en los siguientes puntos:

El resumen de los aspectos éticos se muestra en la siguiente tabla:

	Área	Aspecto	Correctos	Posibles	%
3	Justificación	Indeterminación	70	78	89,74
3	Justificación	Pertinencia	106	194	54,64
3	Justificación	Preclínica	38	38	100,00

En detalle se destaca que según la información sobre la pertinencia científica del estudio y la indeterminación clínica en su diseño, en un 87.18% de los casos de los protocolos estudiados se apunta la posibilidad de que el nuevo fármaco tiene perspectivas científicamente contrastadas de superar la terapéutica establecida y que existen evidencias científicas que justifican el estudio. En el 92.30% de los protocolos se contrastó que no existía terapéutica claramente definida para la enfermedad estudiada. No obstante, en ninguno de los protocolos estudiados se realiza una estimación acerca de los límites del estudio ni de las consecuencias previsibles de los resultados esperados.

Es importante constatar que en el 100% de los casos los datos preclínicos garantizan que los riesgos son admisibles en seres humanos.

Comentarios:

La valoración de indeterminación clínica y pertinencia son de gran importancia para justificar los beneficios esperados del nuevo fármaco en comparación con la terapéutica establecida. Es difícil valorar la indeterminación clínica ya que esta depende de la comparación del nuevo fármaco con la terapéutica firmemente establecida, lo que en la mayoría de los casos no queda claramente definido en la práctica médica.

#### 2.2.4. DISEÑO

En el área Diseño y Metodología, ver documento Anexo II, se evaluaron un aspecto con 29 variables de tipo “descriptivo” y cinco aspectos con un total de 29 variables del tipo “criterios éticos”.

Una vez examinados los resultados se aprecian datos relevantes en los siguientes puntos:

Destacamos el perfil del diseño científico del conjunto de los 39 protocolos estudiados que se presenta en los cuadros mostrados a continuación:

Perfil	Suma	%
Unicéntrico	1	2,56
Multicéntrico Nacional	19	48,72
Multicéntrico Internacional	19	48,72
<b>Fase</b>		
Fase I	0	0,00
Fase II	2	5,13
Fase III	24	61,54
Fase IV	12	30,77

Perfil	Suma	%
G Cruzados	1	2,56
G Paralelos	30	76,92
G Secuencial	1	2,56
No Controlado	6	15,38
Abierto	15	38,46
Simple Ciego	1	2,56
Doble Ciego	24	61,54
Ciego terceros	0	0,00

Perfil	Suma	%
<b>Tipo</b>		
Piloto	5	12,82
No Piloto	33	84,62

Perfil	Suma	%
<b>Periodo de Lavado</b>		
No Lavado	27	72,97
Sí Lavado	10	27,03

Perfil	Suma	%
<b>Objetivo sobre</b>		
Farmacodinámica	0	0,00
Farmacocinética	2	5,13
Eficacia Terapéutica	38	97,44
Eficacia Profiláctica	0	0,00
Eficacia Diagnóstica	1	2,56
Seguridad	32	82,05

Perfil	Suma	%
<b>Uso de Placebos</b>		
No Placebos	17	43,59
Placebo Lavado	2	5,13
Placebo Ciego	16	41,03
Placebo para Double Dummy	6	15,38

En cuanto a estos datos de carácter descriptivo se destaca que aproximadamente la mitad de la muestra estudiada se compone de estudios de diseño unicéntrico o multicéntrico nacional, el 51.28% de los casos, mientras que en el 48.72% el ensayo se realiza con carácter multicéntrico e internacional.

El tipo de fases más frecuentemente utilizado es la fase III, con 61.54% de los protocolos estudiados, mientras que en fase IV se realiza el 30.77% del total. Esto quiere decir que un 92.31% de los estudios se desarrollan en el ámbito de la práctica clínica sanitaria habitual por lo que están sometidos a las normas éticas que regulan la investigación clínica.

En cuanto a los objetivos de los ensayos clínicos analizados, destaca que el 97.44% se sitúa orientado a obtener conocimientos sobre la eficacia del nuevo principio activo y el 82.05% se orienta al estudio de su seguridad; estos datos o resultados se justifican por el hecho de que la mayor parte de los protocolos evalúan eficacia y seguridad.

Son datos relevantes que 15 de los 39 protocolos estudiados (38.46%) son estudios de diseño abierto, que 10 (25.64%) utilice periodo de lavado y que 22 de los protocolos (43.59%) utilice placebo, ya sea en el periodo de lavado, 2 (5.13%), para facilitar el ciego, 16 (41.03%), o para doble enmascaramiento 6 (15.38%) del total de los 39 protocolos de la muestra.

El resumen de los aspectos éticos se muestra en la siguiente tabla:

	Área	Aspecto	Correctos	Posibles	%
4	Diseño	Condiciones	323	417	77,46
4	Diseño	Adversos	154	194	79,38
4	Diseño	Retirada	134	188	71,28
4	Diseño	Lavado	4	21	19,05
4	Diseño	Placebos	66	103	64,08

De los resultados obtenidos de las variables tipo “criterios éticos” se destaca:

En las condiciones del diseño, se ha comprobado que se cumplen formalmente los requisitos científicos en un rango de corrección que se sitúa entre 75.76% y el 100% de corrección ética. Sin embargo, sólo en 2 de los protocolos, se realiza explícitamente una valoración de la validez interna y de la validez externa del estudio.

En la evaluación de la información contenida sobre el manejo de los acontecimientos adversos, encontramos que en la práctica totalidad de los protocolos, el 94.87%, se definen los tipos de acontecimientos adversos y sus criterios de imputabilidad y se prevén métodos de recogida correctos de acontecimientos adversos. Existen procedimientos adecuados de notificación de reacciones adversas en el 92.31% del total. No obstante, sólo en el 53.85% se prevén métodos adecuados de actuación en caso de reacciones adversas y únicamente en el 60.53% se especifican acontecimientos adversos según su probabilidad y magnitud esperadas.

Los criterios de retirada cumplen criterios éticos correctamente en el 71.28% de los casos. El criterio de retirada más frecuentemente incluido es el abandono voluntario que se incluye en el 89.47% de los protocolos, mientras que la retirada por incumplimiento es del 54.05% y la que queda al criterio del investigador del 60.53%.

Es escasa la mención que se realiza acerca de la monitorización del periodo de lavado, que sólo se menciona en el 36.36% de los 11 protocolos donde se incluye esta medida en el diseño.

En cuanto al uso de placebos, destaca que se informa del uso de placebo en la hoja de información en el 95.45% de los casos en que se utiliza, sin embargo, sólo se describen en detalle los riesgos y beneficios del placebo en un 11.11%.

El uso del placebo cumple criterios de corrección ética en el 78.95% de los protocolos estudiados. Sin embargo, es bajo el grado de información al sujeto de investigación sobre el significado, riesgos y beneficios de su uso y sólo en un 23.53% de los casos la enfermedad permite el uso de placebo sin que el sujeto sufra riesgos mayores que los mínimos.

Comentarios:

En síntesis los datos nos orientan a que la muestra incluye protocolos de investigación clínica, con diseños científicos que cumplen requerimientos formales, pero que no manifiestan claramente una estimación explícita de su validez interna ni externa. Dadas las controversias éticas que suscita el uso de placebos, es destacable el alto porcentaje de estudios que lo incluyen.

## 2.2.5. SELECCIÓN DE SUJETOS

En el área Selección de Sujetos, ver documento Anexo II, se evaluó un aspecto con 25 variables de tipo “descriptivo” y tres aspectos con 21 variables de tipo “criterios éticos”.

Una vez examinados los resultados se aprecian datos relevantes en los siguientes puntos:

De los datos descriptivos destacamos el perfil de los sujetos incluidos en los criterios de selección de los 39 protocolos estudiados que se presenta en el cuadro resumen mostrado a continuación:

Perfil	Suma	%
<b>Sexo</b>		
Hombre	36	94,74
Mujer	35	92,11
<b>Maternidad</b>		
Gestante	1	2,63
Lactante	0	0,00
<b>Tipo de Enfermedad</b>		
Sano	0	0,00
Enfermo leve	12	31,58
Enfermo moderado	26	68,42
Enfermo grave	10	26,32
Enfermo crítico	4	10,53
Enfermo terminal	2	5,26

Perfil	Suma	%
<b>Ubicación</b>		
Institucionalizado	8	21,05
Ambulatorio	31	81,58
<b>Grado de Autonomía Física</b>		
No consta capacidad física	25	65,79
Capacidad física normal	5	13,16
Discapacidad física leve	7	18,42
Discapacidad física moderada	2	5,26
Discapacidad física severa	0	0,00
Discapacidad física total	1	2,63
<b>Grado de Autonomía Psíquica</b>		
No consta capacidad psíquica	7	18,42
Capacidad psíquica normal	16	42,11
Discapacidad psíquica leve	20	52,63
Discapacidad psíquica moderada o severa	2	5,26
Incapacidad mental para consentimiento informado	1	2,63

Número de protocolos según el criterio de selección edad mínima y edad máxima:

Edad mínima	N
No consta	1
0	3
4	1
6	1
12	2
18	23
20	2
30	3
40	1
50	1
53	1

39

Edad máxima	N
No consta	1
14	1
17	1
65	2
70	3
75	4
77	1
79	2
80	2
83	1
Sin especificar	21

39

De los datos correspondientes a las variables descriptivas, se destaca:

Por la edad mínima especificada en el perfil de selección de los sujetos de experimentación, 7 protocolos, 17.95%, incluyen menores de edad y, si se tiene en consideración la edad máxima, dos de los protocolos incluyen sólo a menores de edad. Un dato a destacar es que en 21 de los protocolos, 53.85%, no se especifica la edad máxima para la inclusión de sujetos de la investigación y en uno de los protocolos no consta la edad mínima, ni la máxima.

En cuanto al sexo de los candidatos, los hombres, se incluyen en el 94.74% de los protocolos mientras que las mujeres se hace en el 92.11%. Sólo un protocolo incluye gestantes.

El 21.05% de los ensayos incluye sujetos que están ingresados en el hospital frente al 81.58% que incluyen a sujetos en tratamiento ambulatorio.

La gravedad de las enfermedades de los sujetos a estudio es diversa y se distribuye desde enfermedad leve a crítica o terminal, pudiendo incluir varios tipos de gravedad en un mismo protocolo. Enfermos graves se incluyen en el 26.32%, críticos en el 10.53% y terminales, en el 05.26%.

La capacidad física informa sobre el grado de invalidez funcional y, por tanto, de dependencia para las actividades de la vida diaria de los sujetos de la investigación. Este dato no se ha incorporado en el 65.79% de los protocolos.

La capacidad psíquica informa acerca de la capacidad del sujeto para otorgar un consentimiento informado a la investigación y, por consiguiente, en los casos en que no se manifieste suficiente capacidad, se otorgue consentimiento por el representante legal. En la muestra estudiada, no consta especificación sobre la capacidad psíquica en el 18.42% de los casos, pero en al menos el 52.63% se explicita que el sujeto es suficientemente capaz desde el punto de vista psíquico para dar su consentimiento antes de ser incluido en el estudio.

El resumen de los aspectos éticos se muestra en la siguiente tabla:

	Área	Aspecto	Correctos	Posibles	%
5	Selección	Selección	121	186	65,05
5	Selección	Incapaces	73	154	47,40
5	Selección	Gestantes	3	4	75,00

De los resultados obtenidos de las variables tipo “criterios éticos” se destaca:

Se evidencia que en el 100% de los protocolos se detallan formalmente criterios clínicos de inclusión y de exclusión para el ensayo. Destaca la falta de corrección ética en la justificación adecuada de la selección de sujetos vulnerables y su especial protección que sólo se cumple en el 20% del total de 15 protocolos en los que se identifican sujetos vulnerables, 38.46% del total. Únicamente en 4 de los 39 protocolos, el 10.26%, se garantiza explícitamente que no participarán personas vulnerables sin justificación.

El bajo cumplimiento de criterios éticos en la justificación de la selección de menores de edad, incapaces o con autonomía disminuida, 47.40%, o de mujeres gestantes o en periodos de lactancia, 75.00%, se detalla en las tablas siguientes.

Criterios éticos en la justificación de selección de menores de edad, incapaces o con autonomía disminuida.	C	P	%
Existe investigación previa	9	14	64,29
Patología del estudio es propia de los sujetos y no puede realizarse en otros grupos	6	14	42,86
El riesgo se justifica por los beneficios anticipados para el sujeto	9	14	64,29
El sujeto no expresa rechazo a participar en la investigación	9	14	64,29
Se obtiene el consentimiento de alguno de los padres o tutor	11	14	78,57
No se proporciona ningún incentivo económico salvo compensación	10	14	71,43
Se ha minimizado el riesgo	3	14	21,43
Se obtiene el consentimiento de cada sujeto en la medida de su capacidad	9	14	64,29
Se obtiene consentimiento de ambos padres	0	14	0,00
Umbral de riesgo definido específicamente y comprobado constantemente	3	14	21,43
Investigación esencial por razones científicas	4	14	28,57

Criterios éticos en la selección de mujeres gestantes o en periodo de lactancia	C	P	%
Se han completado estudios previos en animales y personas no embarazadas	1	1	100,00
Riesgo para el feto no mayor que el mínimo	1	1	100,00
No se influye en el desarrollo del embarazo induciendo a su terminación voluntaria	1	1	100,00
Riesgo feto no mayor que mínimo y se ha efectuado minimización de riesgo	0	1	0,00

Comentarios:

Los criterios de selección y de exclusión de sujetos en cada protocolo orientan sobre el perfil de la selección y si dentro de este perfil se incluyen sujetos vulnerables.

Los criterios éticos en la selección de sujetos vulnerables presentan un grado de corrección ética bajos.

## 2.2.6. RELACIÓN RIESGO-BENEFICIO

En el área Relación Riesgo-Beneficio se evaluó un aspecto con 6 variables del tipo “descriptivas” y cinco aspectos con 35 variables del tipo “criterios éticos”.

Una vez examinados los resultados se aprecian datos relevantes en los siguientes puntos:

De las variables descriptivas se destaca que el tipo de ventaja más frecuentemente esperada en los protocolos estudiados es en 27 de los casos, el 69.23%, una mayor eficacia terapéutica, mientras que aspectos como una menor incidencia de efectos secundarios del nuevo fármaco sólo se espera en el 17.95% de los protocolos estudiados. Es destacable, además, que ventajas del tipo menor precio final o más efectividad sólo se espera en el 2.56% de los casos respectivamente.

A continuación, se presenta, dentro de las variables descriptivas, una clasificación de los protocolos estudiados en función de la probabilidad del riesgo máximo en relación con su magnitud.

Esta estimación del riesgo se ha extraído de los estudios de toxicidad clínica previos al ensayo, tomando el tipo de efecto adverso más grave incluido en los mismos y valorando su nivel en una escala que ha ido desde menor que el mínimo a mayor que el mínimo y fatal. A esta clasificación se le ha aplicado un factor de corrección que ha sido la frecuencia de dicho efecto adverso mostrada en los estudios, en una escala desde improbable a muy probable. La combinación de la magnitud del efecto adverso más grave y de su probabilidad ha dado como resultado la clasificación que se muestra en la siguiente tabla:

Criterio	Suma	Posibles	%
Menor mínimo	0	38	0,00
Mínimo	5	38	13,16
Mayor mínimo	23	38	60,53
Mayor mínimo grave	9	38	23,68
Mayor mínimo fatal	1	38	2,63

Se puede observar que el 60.53% de los protocolos plantean someter a los sujetos de investigación a un nivel de riesgo mayor que el mínimo y en el 26,31% a un nivel de riesgo mayor que el mínimo grave o fatal. Sólo el 13.16% se plantea someter a los sujetos de la investigación a un riesgo mínimo o menor que el mínimo.

El resumen de los aspectos éticos se muestra en la siguiente tabla:

	Área	Aspecto	Correctos	Posibles	%
6	Riesgo Beneficio	Beneficios	154	229	67,25
6	Riesgo Beneficio	Valoración Riesgos	135	189	71,43
6	Riesgo Beneficio	Minimización	128	299	42,81
6	Riesgo Beneficio	Gravedad Riesgo	20	76	26,32
6	Riesgo Beneficio	Riesgo Beneficio	18	76	23,68

Dentro del aspecto “beneficios”, que ha presentado un grado de corrección ética del 67.25%, se han manifestado en los protocolos evaluados expectativas de posibles beneficios para el sujeto en el 100% de los casos y, por tanto, en el mismo porcentaje beneficios para el conjunto de la sociedad.

En el aspecto “valoración de riesgos” destaca cómo en los estudios toxicológicos previos al ensayo o en otros documentos incluidos en el protocolo se realiza una valoración por la magnitud del riesgo en 36 protocolos, el 94.74%, sin embargo, la valoración por la probabilidad sólo se incluye en 27 casos, el 71.05%.

La “minimización” del riesgo se ha evaluado sólo en los 15 protocolos que han incluido sujetos vulnerables en sus criterios de selección y ha dado como resultado global un 42.81% de corrección en los criterios éticos comprobados. El bajo nivel de corrección se explica por la falta de medidas específicas y explícitamente dispuestas para los casos en que se incluyen sujetos vulnerables.

En la siguiente tabla se muestra el resumen de los criterios de corrección ética sobre minimización del riesgo aplicados a los 15 protocolos con individuos vulnerables:

Variable	Criterios éticos de minimización de riesgos	C	P	%
155	Se incluyen siempre que el riesgo global es al menos mayor que el mínimo	0	15	0,00
156	Los investigadores son personas cualificadas	1	15	6,67
157	Consta que la infraestructura necesaria está dispuesta para investigar y para tratar secuelas	13	15	86,67
158	Se excluye a los participantes con mayor riesgo	4	15	26,67
159	Incremento de monitorización adecuada	4	15	26,67
160	Criterios de retirada apropiados	5	15	33,33
161	Intensificación de vigilancia médica	9	15	60,00
162	Exigencia estricta de indeterminación clínica	13	15	86,67
163	Sustitución de procedimientos con riesgos menores cuando es posible	6	14	42,86

164	Solicitud de consentimiento no realizada por el médico responsable	2	15	13,33
165	Se garantiza al sujeto la asistencia y calidad de los cuidados en caso de su negativa a participar	14	15	93,33
166	Plan de tratamiento oportuno disponible	7	15	46,67
167	Adaptación especial del nivel de la información	0	15	0,00
168	Incremento en exactitud y claridad de la información ofrecida	1	15	6,67
169	Se protege la negativa a participar	5	15	33,33
170	Se advierte al sujeto la posibilidad de que durante el proceso de selección pueda ser sometido a presión/coacción	1	15	6,67
171	Se discute sobre la voluntariedad de la decisión	11	15	73,33
172	La solicitud del consentimiento no es realizada por el responsable de la institución	14	15	93,33
173	Se han garantizado medidas especiales de protección de la privacidad y confidencialidad	4	15	26,67
174	Sólo se ofrece como compensación el reembolso de gastos causados por la participación	14	15	93,33

Minimización aceptable si corrección = 1 (100%) en variables 155 a 166.

Minimización óptima si es aceptable y cumple alguno de los criterios desde el 167 al 174

En la tabla anterior, dentro de los criterios que corresponden a una minimización aceptable, destaca la falta de datos en cuanto a la cualificación de los investigadores que sólo se evidencia en uno de los quince protocolos considerados, un 6.67%. También se destaca cómo no se manifiesta exclusión de los participantes con mayor riesgo, ni incremento de monitorización adecuada, ni criterios de retirada apropiados. Tampoco se menciona en la mayor parte de los casos, que va a sustituirse procedimientos con riesgos menores cuando sea necesario. No suele utilizarse una medida de minimización del riesgo de realizar una selección influenciada por el médico responsable del enfermo como es la solicitud de consentimiento realizada por una persona distinta al médico responsable. Por el contrario sí suele garantizarse que consta la infraestructura necesaria para el desarrollo de la investigación y para el tratamiento de posibles secuelas. La exigencia estricta de indeterminación clínica alcanza al 86.67% del total de casos que incluyen sujetos vulnerables y la intensificación de la vigilancia médica se realiza en el 60.00% de los protocolos que incluyen sujetos vulnerables.

Entre los criterios para una minimización del riesgo considerable como óptima, destaca la garantía de la asistencia y calidad de los cuidados en caso de denegación en el 93.33% de los protocolos y el mismo porcentaje de corrección se da en la solicitud del consentimiento por una persona diferente al responsable de la institución que hemos interpretado como el director del hospital y en que sólo se ofrece como compensación el reembolso de gastos causados por la participación. Llama la atención que en ningún protocolo se incorpora una adaptación especial del nivel de la información y sólo en uno se evidencia un incremento en exactitud y claridad de la información ofrecida. En cuanto al procedimiento de obtención del

consentimiento informado se destaca que se protege la denegación a participar en un 33.33% y se discute sobre la voluntariedad de la decisión en un 26.67% de los casos estudiados. La garantía de que se utilizarán medidas especiales de protección de la privacidad y confidencialidad sólo se producen en el 26.67% y la declaración de que se dispone de un tratamiento oportuno para el abordaje de una complicación se encuentra en un 46.67% de los protocolos.

El estudio de la relación entre la gravedad de la enfermedad de los sujetos de investigación y el riesgo esperado es de gran interés ético ya que una mayor gravedad permite usar medidas diagnósticas y/o terapéuticas con un grado proporcional de riesgo mayor.

En las siguientes tablas se muestran la distribución de los protocolos según la gravedad de la enfermedad estudiada y definida en los criterios de selección en relación con el grado de riesgo esperado según los estudios toxicológicos conocidos previos al ensayo y el porcentaje de estos datos sobre el total de protocolos de la muestra.

Tabla 1. Distribución de los protocolos según la gravedad de la enfermedad estudiada y definida en los criterios de selección en relación con el grado de riesgo esperado según los estudios toxicológicos conocidos previos al ensayo

Enfermedad/ Riesgo	< Mínimo	Mínimo	> Mínimo	> Mínimo Grave	> Mínimo Fatal	
Sanos						
Leve		3	4	2		
Moderada		1	16	3		
Grave			4	3		
Crítica				1	1	
Terminal						
	0	4	24	9	1	38

Tabla 2. Porcentaje de los datos de la tabla 2 sobre el total de protocolos de la muestra

Enfermedad/ Riesgo	< Mínimo	Mínimo	> Mínimo	> Mínimo Grave	> Mínimo Fatal	
Sanos						
Leve		7,89	10,53	5,26		
Moderada		2,63	42,11	7,89		
Grave			10,53	7,89		
Crítica				2,63	2,63	
Terminal						
	0	10,53	63,16	23,68	2,63	100

Se puede comprobar cómo el 63.16% del total de los protocolos estudiados en la muestra, plantean un nivel de riesgo mayor que el mínimo y el 26.32% plantea un riesgo mayor que el mínimo grave o fatal. Sólo en el 10.53%, se propone un riesgo mínimo y en ningún caso un riesgo menor que el mínimo.

La pregunta ética que es necesario plantear respecto a la aceptabilidad del riesgo esperado consiste en si estos diferentes grados de riesgo esperados son aceptables o no, tanto en el caso de someterlos a sujetos no vulnerables como en el caso en que el protocolo incluya la posibilidad de incorporar sujetos vulnerables al estudio de investigación.

A fin de facilitar la valoración ética de estos datos y evaluar su grado de justificación (inadecuada, adecuada u óptima) se ha diseñado la siguiente tabla, donde se indica la aceptabilidad ética de la proporción entre la gravedad de la enfermedad y el nivel de riesgo calificándola como inaceptable (1), aceptable (2) y óptima (3). Cuando se refiere a protocolos donde se incluyen sujetos vulnerables, se añade a la valoración la exigencia de una minimización de riesgos adecuada (a) o minimización de riesgos óptima (b) según el grado menor o mayor de riesgo esperado.

**Tabla 3.** Criterios éticos de corrección entre gravedad de la enfermedad estudiada y nivel de riesgo propuesto en el ensayo

Enfermedad/ Riesgo	< Mínimo	Mínimo	> Mínimo	> Mínimo Grave	> Mínimo Fatal
Sanos	3	2	2	2	1
Leve	3	2	1	1	1
Moderada	3	2	2b	1	1
Grave	3	2	2a	2b	1
Crítica	3	3	2a	2a	2b
Terminal	2a	2a	2b	2b	2b

1: Incorrecto; 2: Correcto; 3: Muy correcto

Nota: en el caso de sujetos vulnerables (niños, embarazadas, incapaces) la calificación se otorga si "a": minimización de riesgos adecuadas; "b" minimización de riesgo óptima, si contrario es 1

En la siguiente tabla se muestra la distribución de los protocolos según la gravedad de la enfermedad estudiada y definida en los criterios de selección en relación con el grado de riesgo esperado según los estudios toxicológicos conocidos previos al ensayo y el tipo de

sujeto de investigación no vulnerable o vulnerable. Comparando la tabla siguiente con la anterior es posible evaluar la relación entre gravedad de la enfermedad estudiada y nivel de riesgo propuesto en la muestra de protocolos.

Tabla 4. Distribución de los protocolos según la gravedad de la enfermedad estudiada y definida en los criterios de selección en relación con el grado de riesgo esperado según los estudios toxicológicos conocidos previos al ensayo y el tipo de sujeto de investigación no vulnerable o vulnerable

Enfermedad/ Riesgo	< Mínimo		Mínimo		> Mínimo		> Mínimo Grave		> Mínimo Fatal		
	NV	V	NV	V	NV	V	NV	V	NV	V	
Sanos											
Leve			3		1*	3*	1*	1*			
Moderada			1		13	3**	1*	2*			
Grave					1	3**	1	2**			
Crítica								1**	1		
Terminal											
Suma	0	0	4	0	15	9	3	6	1	0	38

NV: No vulnerables; V: Vulnerables; (\*) : Riesgo no aceptable por criterios de clasificación;  
(\*\*) Riesgo no aceptable por falta de minimización en protocolo con sujetos vulnerables aunque en la clasificación inicial el riesgo sea aceptable

Analizando los resultados obtenidos, es de destacar que el resultado de la evaluación del riesgo para el total de 15 protocolos que incluyen sujetos vulnerables es incorrecta en el 100% de los casos. Si se hubieran diseñado medidas adecuadas u óptimas de minimización del riesgo, según los casos, en estos protocolos 9 de ellos hubieran resultado con una proporción gravedad/riesgo aceptable y el total de protocolos con esta proporción aceptable sería de 29, es decir, el 76.32% de la muestra estudiada y no el 52.64% que resulta en realidad.

La valoración de la relación final entre los riesgos y los beneficios, según los criterios expresados en el cuestionario, sólo alcanza a ser correcta en, el 47.36%, del total de los 39 protocolos estudiados. Este dato se justifica por la baja proporción favorable, del 52.64%, encontrada entre la gravedad de la enfermedad estudiada y el nivel de riesgo esperado y por no encontrarse en dos de los protocolos ventajas o beneficios científicamente objetivos.

Comentarios:

El suficiente grado de corrección evidenciado al evaluar la relación beneficio-riesgo por un Comité Ético de Investigación Clínica es un parámetro fundamental a la hora de autorizar la realización de un ensayo clínico.

En la muestra estudiada, comprobando los criterios contenidos en el cuestionario que se ha aplicado, sólo el 47.36% de los protocolos manifiestan una proporción adecuada entre el riesgo esperado a que se va a someter a los sujetos de investigación y los beneficios estimados.

Si se realizara una correcta u óptima minimización de los riesgos a los que se espera someter a sujetos vulnerables el grado de corrección ética se elevaría hasta el 71.05% del total de la muestra considerada.

### 2.2.7. HOJA DE INFORMACIÓN

En el área Hoja de Información, ver documento Anexo II, se evaluó un aspecto con una variable del tipo “descriptivo” y diez aspectos con 179 variables del tipo “criterios éticos”.

Una vez examinados los resultados se aprecian datos relevantes en los siguientes puntos:

La única variable descriptiva pregunta sobre la existencia de la Hoja de Información. La Hoja de Información se encuentra incluida en la totalidad de los protocolos estudiados.

El resumen de los aspectos éticos se muestra en la siguiente tabla:

	Área	Aspecto	Correctos	Posibles	%
7	Información	Ensayo	65	570	11,40
7	Información	Investigación	298	585	50,94
7	Información	Objetivos	454	585	77,61
7	Información	Metodología	574	693	82,83
7	Información	Beneficios	470	659	71,32
7	Información	Riesgos	519	759	68,38
7	Información	Duración	613	702	87,32
7	Información	Responsabilidades	574	818	70,17
7	Información	Confidencialidad	609	780	78,08
7	Información	Compensaciones	501	741	67,61

El aspecto con mayor grado de corrección ética es el denominado “duración”. Este aspecto hace referencia al tiempo y condiciones de la participación del sujeto de investigación en el ensayo y cumple el 87.32% de corrección ética. Le sigue el aspecto “metodología”, que incluye los aspectos metodológicos e instrucciones para el sujeto de investigación, con un 82.83%. Los valores más bajos se han comprobado en la información sobre el concepto de “ensayo” con un 11.40% y en el significado de investigación con un 50.94%. Aspectos como son “riesgos” y “compensaciones” se sitúan en un nivel intermedio, con 68.38% y 67.61% respectivamente.

Con mayor detalle se destaca en la tabla siguiente el resumen del porcentaje de corrección de los criterios de cantidad de información, voluntariedad y comprensión referidos al contenido de la Hoja de Información:

	Variable	Información	Voluntariedad	Comprensión
1	Ensayo	8%	14%	7%
2	Investigación	32%	52%	58%
3	Objetivos	54%	85%	72%
4	Metodología	70%	88%	90%
5	Beneficios	49%	76%	83%
6	Riesgos	38%	83%	87%
7	Duración	76%	88%	99%
8	Responsabilidades	36%	88%	97%
9	Confidencialidad	52%	89%	99%
10	Compensaciones	21%	86%	96%
	Total	44%	75%	79%

Cuando se detalla el porcentaje global obtenido por cada aspecto en cada uno de las tres características propias de la información: cantidad, voluntariedad y comprensión, nos encontramos con que el grado de corrección de “voluntariedad” y de “comprensión” se sitúan mayoritariamente en niveles elevados. Es necesario tener en cuenta que cuando el grado de corrección de la información de un aspecto determinado es cero, los criterios de “voluntariedad” y de “comprensión” de ese aspecto puntúa cero y esto hace tomar valores más bajos al calcular el porcentaje medio.

También se evidencia que, el nivel de corrección de la cantidad de información es el que demuestra un mayor grado de variabilidad. De esta forma encontramos cómo en el nivel más bajo el porcentaje de corrección ética se sitúa entre el 8% de la información ofrecida sobre el

concepto de ensayo clínico y en el más elevado se sitúa el 76% de la información ofrecida sobre la duración de la participación del sujeto en el ensayo. No habiéndose encontrado valores de corrección superiores al 76%.

Ofrecemos a continuación detalles sobre cada uno de los aspectos evaluados en el contenido de la Hoja de Información referidos al tipo de información incluida (C = Correctos; P = Posibles; % = Porcentaje de comprobaciones correctas):

Criterios éticos de información acerca de "Concepto de Ensayo"	C	P	%
Incluye concepto de ensayo clínico	6	38	15,79
Explica en detalle concepto de ensayo clínico	0	38	0,00

Criterios éticos de información acerca de "Investigación"	C	P	%
Incluye que se trata de investigación	23	39	58,97
Explica detalladamente que se trata de investigación	2	39	5,13

Ambos aspectos, el “concepto de ensayo clínico” y el significado de “investigación” son incluidos en un grado de corrección aceptable, en el 15.79% y 58.97% respectivamente.

Criterios éticos de información acerca de "Objetivos"	C	P	%
Incluye los objetivos del estudio	38	39	97,44
Explica detalladamente los objetivos del estudio	4	39	10,26

El 97.44% de los protocolos estudiados incluye cuáles son los objetivos del estudio, pero sólo un 10.26% los explica en detalle.

Criterios éticos de información acerca de "Metodología"	C	P	%
Sobre posibilidad de asignación aleatoria	27	32	84,38
Sobre las pruebas complementarias	30	38	78,95
Sobre tratamientos experimentales que pueden serle administrados	37	38	97,37
Sobre uso de placebos	21	22	95,45
Probabilidad de asignación aleatoria a cada tratamiento	10	31	32,26
Procedimientos de la investigación	12	38	31,58

La información que se ofrece sobre la “metodología” del ensayo es suficientemente correcta. Sin embargo, los criterios que consideramos más estrictos como informar sobre la probabilidad numérica de asignación aleatoria a cada tratamiento o sobre los procedimientos técnicos de la investigación obtienen puntuaciones bajas, que se sitúan entre el 32.26% y el 31.58% respectivamente.

Criterios éticos de información acerca de "Beneficios"	C	P	%
Beneficios esperados para el sujeto participante	28	39	71,79
Si no existen beneficios esperados para el sujeto participante se expresa claramente	18	36	50,00
Si el beneficio esperado es incierto o poco probable se expresa claramente	9	38	23,68
Beneficio esperado para la sociedad	19	39	48,72

La información sobre los beneficios de la participación en la investigación para el sujeto se incluyen en un 71.79% de las Hojas de Información examinadas. En un 48.72% se menciona el beneficio para la sociedad.

Los datos que expresan límites a las expectativas sobre los posibles beneficios de la investigación sólo se expresan en un 50.00 %, en el caso de que no haya beneficios esperados para el sujeto participante, y en un 23.68% de las ocasiones cuando este beneficio es incierto.

Criterios éticos de información acerca de "Riesgos"	C	P	%
Posibles acontecimientos adversos	34	38	89,47
Alternativas posibles de tratamiento	24	38	63,16
Riesgos y beneficios del tratamiento alternativo disponible	5	37	13,51
Disponibilidad de tratamiento en caso de lesión o daño por su participación en el ensayo	10	38	26,32
Incomodidades previstas para la vida diaria	8	38	21,05
Posibles acontecimientos adversos según su probabilidad y magnitud	17	38	44,74
Diferencias entre el tratamiento alternativo disponible y el propuesto en el estudio	4	38	10,53

La información sobre los posibles acontecimientos adversos se incluye correctamente en el 89.47% de los protocolos. Consideramos este criterio muy importante y su estándar de corrección debería alcanzar el 100% de los casos.

Por otra parte, como se observa en la tabla anterior, algunas informaciones más específicas acerca de los riesgos esperados se detallan en una menor proporción que va desde informar acerca de las alternativas posibles de tratamiento, 63.16% a la escasa información acerca de las diferencias entre el tratamiento alternativo disponible y el propuesto en el estudio, 10.53%.

Criterios éticos de información acerca de "Duración del Estudio"	C	P	%
Carácter voluntario de la participación	39	39	100,00
Duración prevista de la participación del sujeto en el estudio	33	39	84,62
Se incluyen las circunstancias previsibles y/o las razones bajo las cuales puede finalizar la participación del sujeto en el ensayo	19	39	48,72
Posibilidad de revocar el consentimiento sin consecuencias negativas y sin explicaciones	38	39	97,44
Se informará si se dispone de nueva información relevante para la decisión de continuar.	20	39	51,28

Es de destacar que la información sobre el carácter voluntario de la participación en el estudio alcanza al 100% de los protocolos y que la información ofrecida sobre la posibilidad de revocar el consentimiento sin consecuencias negativas y sin explicaciones llega al 97.44% del total.

Sin embargo, las circunstancias previsibles y/o las razones bajo las cuales puede finalizar la participación del sujeto en el ensayo se comunican correctamente en el 48.72% de los casos.

El porcentaje del criterio sobre informar si se dispusiera de una nueva información relevante para la decisión de continuar sólo se incluye correctamente en el 51.28% de la muestra.

Criterios éticos de información acerca de "Responsabilidades"	C	P	%
Investigador responsable del ensayo	10	39	25,64
Investigador responsable de informar al sujeto y contestar a sus dudas y preguntas	31	39	79,49
Modo de contactar con investigador responsable y de informar al sujeto en urgencias	30	38	78,95
Responsabilidades del promotor	5	39	12,82
Responsabilidades del investigador	2	39	5,13
Responsabilidades del sujeto	3	39	7,69
Persona con quién contactar en caso de perjuicios relacionados con el ensayo	15	39	38,46
Persona con quien contactar para obtener información adicional acerca del ensayo y derechos de los sujetos	17	39	43,59

Entre los criterios éticos de información acerca de las responsabilidades que asumen las distintas personas que intervienen en el estudio destaca que sólo en un 25,64% se informa acerca de la identidad del investigador como responsable del ensayo. Únicamente en el 38,46% se informa de la persona con quien contactar en caso de perjuicios relacionados con el ensayo.

Sí se suele informar, acerca del modo de contactar con el investigador responsable de informar al sujeto en caso de una urgencia derivada de la participación en el estudio, en el 78,95% de los casos, o para informar al sujeto y contestar sus dudas y preguntas, el 79,49%.

Rara vez se informa acerca de las responsabilidades del promotor, del investigador o del propio sujeto.

Criterios éticos de información acerca de "Confidencialidad"	C	P	%
Se especifica la forma en que se mantendrá la confidencialidad	25	39	64,10
El propio sujeto tendrá acceso a sus datos	4	39	10,26
El monitor tendrá acceso a los datos del sujeto	35	39	89,74
Los auditores tendrán acceso a los datos del sujeto	21	39	53,85
El CEIC tendrá acceso a los datos del sujeto	24	39	61,54
Las autoridades públicas tendrán acceso a datos	34	39	87,18
Un representante del sujeto tendrá acceso a datos	0	39	0,00

Respecto a la información sobre las medidas que se realizarán para mantener la confidencialidad suele informarse de que el monitor tendrá acceso a los datos del sujeto, en el 89.74%, y de que las autoridades públicas tendrán acceso a los datos, en el 87.18% de los protocolos.

Rara vez se informa de que el propio sujeto tendrá acceso a sus datos, 10.26%, y en ningún caso de que un representante tiene derecho a acceder a sus datos.

Sólo en un 64.10% de los protocolos se especifica la forma en que se mantendrá la confidencialidad.

Criterios éticos de información acerca de "Compensaciones"	C	P	%
Se incluye que existe un seguro	37	39	94,87
Afiliación institucional del investigador	0	39	0,00
Posibles conflictos de intereses	0	39	0,00
Aspectos más relevantes del presupuesto del ensayo	0	39	0,00
Fuentes de financiación del proyecto de investigación	2	39	5,13
Otras informaciones de carácter económico sobre el estudio	10	39	25,64

La información de carácter económico ofrecida se centra principalmente en que existe un seguro de responsabilidad. En el 25.64% de la muestra se informa de otras cuestiones de tipo económico que suelen corresponder al reintegro de los gastos ocasionados al sujeto por la participación en el estudio de investigación (i.e. gastos de transporte por desplazamientos).

El resto de información como la afiliación institucional del investigador, posibles conflictos de intereses, aspectos relevantes del presupuesto del ensayo no se comunica en ninguno de los protocolos estudiados. Sólo en dos protocolos se menciona las fuentes de financiación.

Comentarios:

La Hoja de Información cumple una misión ética muy importante al ser el vehículo de transmisión de una información suficiente, clara y que facilite una decisión libre y voluntaria al sujeto de la investigación antes de aceptar el ser incorporado a un ensayo clínico.

En la evaluación realizada hemos encontrado carencias importantes en la cantidad de información sobre ciertos aspectos de los protocolos como son: el concepto de ensayo clínico o del significado de investigación, la correcta explicación sobre riesgos y beneficios esperados, la asunción de responsabilidades sobre el ensayo y la información sobre aspectos económicos más allá de la existencia de un seguro de responsabilidad.

Sin embargo, otros aspectos como la metodología o la duración de la participación de los sujetos en el ensayo están mejor detallados, quedando la información sobre los objetivos y la confidencialidad en puntuaciones de nivel medio.

Por otra parte, es constatable en nuestro estudio un nivel de comprensión y de voluntariedad en el lenguaje empleado, independientemente de los aspectos evaluados, que valoramos como suficiente en la gran mayoría de los casos si se tiene como destinatario a un ciudadano de habla castellana con una cultura y nivel de instrucción medias. No obstante, la eticidad de estas características exigiría de mayor ajuste si la información fuera orientada a enfermos vulnerables o de un idioma distinto al castellano. Esta adaptación debiera darse gracias a la buena práctica del investigador que asume directamente las explicaciones necesarias sobre la información aportada personalizándola.

#### **2.2.8. CONSENTIMIENTO INFORMADO**

En el área Consentimiento Informado, ver documento Anexo II, se evaluó un aspecto con tres variables del tipo “descriptivo” y cinco aspectos con 80 variables del tipo “criterios éticos”.

Una vez examinados los resultados se aprecian datos relevantes en los siguientes puntos:

De los resultados obtenidos en las variables descriptivas se presenta la distribución de los tipos de documento de consentimiento informado, en el cuadro resumen que se muestra a continuación:

Criterio	Suma	Posibles	%
Escrito	37	39	94,87
Testigo	14	39	35,90
Representante	18	39	46,15

El resumen de los aspectos éticos se muestra en la siguiente tabla:

	Área	Aspecto	Correctos	Posibles	%
8	Consentimiento	Procedimiento	103	351	29,34
8	Consentimiento	Escrito	483	648	74,54
8	Consentimiento	Oral	211	560	37,68
8	Consentimiento	Representante	224	484	46,28
8	Consentimiento	Urgente	0	30	0,00

El resumen de los aspectos éticos sin incluir los casos en que ha existido discordancia entre el perfil de selección de sujetos y el modelo de consentimiento informado se muestra en la siguiente tabla.

	Área	Aspecto	Correctos	Posibles	%
8	Consentimiento	Escrito	483	630	76,67
8	Consentimiento	Oral	211	280	75,36
8	Consentimiento	Representante	224	295	75,93
8	Consentimiento	Todos	918	1205	76,18

El resumen de los aspectos éticos contemplados en la tabla anterior, detallado según criterios éticos contemplados en los modelos de consentimiento incluidos en la Ley de Ensayos Clínicos española del año 1993, es mostrado en la siguiente tabla:

Ley Española 1993	Área	Aspecto	Correctos	Posibles	%
Sí	Consentimiento	Escrito	408	420	97,14
No	Consentimiento	Escrito	75	210	35,71
Sí	Consentimiento	Oral	185	196	94,39
No	Consentimiento	Oral	26	84	30,95
Sí	Consentimiento	Representante	189	198	95,45
No	Consentimiento	Representante	35	97	36,08

En detalle se destaca del aspecto “procedimiento”:

Criterios éticos del “Procedimiento”	C	P	%
Anterior a su inclusión en el estudio	28	39	71,79
Se solicita por el investigador	28	39	71,79
Se solicita por su médico que explica la investigación	1	39	2,56
Consentimiento proceso continuado	6	39	15,38
Los tipos de consentimiento son adecuados porque concuerdan con el perfil de criterios de selección de sujetos	20	39	51,28
Se solicita por persona distinta a médico o a investigador	1	39	2,56
Existe periodo de reflexión previo a consentir	9	39	23,08
Se ha invitado a preguntar sobre la información ofrecida	10	39	25,64
El médico responsable acepta la participación de su paciente	0	39	0,00

Los tipos de formulario de consentimiento concuerdan con las características o perfil de los criterios de selección de sujetos de experimentación sólo en 20 de los 39 protocolos estudiados, el 51.28%. Este bajo grado de corrección ética influye sobre los datos referentes al consentimiento “escrito”, “oral” y del “representante” ya que si el tipo de documento de consentimiento no es adecuado obtiene valor cero e influye en la media disminuyendo el grado de corrección ética. No obstante, si se excluyeran del análisis los documentos de consentimiento no concordantes la corrección ética aumentaría ya que el grado de concordancia que hemos encontrado en estos documentos con los criterios éticos fundamentados en la legislación española es elevado.

Los criterios que garantizan la voluntariedad del sujeto participante han obtenido las siguientes puntuaciones: se comprueba que el consentimiento se propone antes de iniciar el estudio en el 71.79% de los casos, mientras que la declaración explícita acerca de que el proceso de información y consentimiento vaya a ser continuada durante el tiempo de participación del sujeto en el ensayo se comprueba en el 15.38%.

En cuanto a quién solicita la firma del consentimiento los resultados muestran que suele ser el investigador en el 71.79% de la muestra. En el 2.56% la solicita el médico responsable, que explica que se trata de participar en un proyecto de investigación y en el mismo porcentaje de casos el consentimiento es propuesto por una persona diferente al investigador o al médico responsable.

El periodo de reflexión previo a consentir se prevé en el 23.08% de la muestra y la invitación al sujeto participante a que realice preguntas sobre la información ofrecida se comprueba en el 25.64% de los protocolos.

En ninguno de los protocolos estudiados se ha encontrado que el médico responsable del cuidado del sujeto deba dar su aceptación a la participación de su paciente en el estudio.

Respecto a los datos obtenidos en la evaluación de los modelos de documentos de consentimiento incluidos en los protocolos se destacan los siguientes resultados.

En cuanto al aspecto “consentimiento escrito”: el grado de corrección ética del documento escrito de consentimiento informado, considerando la inadecuación del 51.28%, ya comentada anteriormente, es del 74.54%. Sin embargo, si omitimos en el análisis de los resultados estas incoherencias la puntuación aumenta al 76.67%. Si analizamos la cumplimentación de los criterios éticos que corresponden a los requisitos contenidos en el modelo escrito de consentimiento informado propuesto en la Ley Española de Ensayos Clínicos del año 1993, la corrección ética aumenta hasta el 97.14%.

En cuanto al aspecto “consentimiento oral”: el grado de corrección ética del documento oral de consentimiento informado, considerando la inadecuación del 51.28%, ya comentada anteriormente, es del 37.68%. Sin embargo, si omitimos en el análisis de los resultados estas incoherencias la puntuación aumenta al 75.36%. Si analizamos la cumplimentación de los criterios éticos que corresponden a los requisitos contenidos en el modelo escrito de consentimiento informado propuesto en la Ley Española de Ensayos Clínicos del año 1993, la corrección ética aumenta hasta el 94.39%.

En cuanto al aspecto “consentimiento del representante”: el grado de corrección ética del documento de consentimiento informado “del representante”, considerando la inadecuación del 51.28%, ya comentada anteriormente, es del 46.28%. Sin embargo, si omitimos en el análisis de los resultados estas incoherencias la puntuación aumenta al 75.93%. Si analizamos la cumplimentación de los criterios éticos que corresponden a los requisitos contenidos en el modelo de consentimiento informado propuesto en la Ley Española de Ensayos Clínicos del año 1993, la corrección ética aumenta hasta el 95.45%.

En cuanto al aspecto “consentimiento urgente”: En el caso de los criterios que corresponden al consentimiento en situación de urgencia el grado de corrección ética es del 0.00%. No se tiene en cuenta que en situación de urgencia es necesario incorporar al protocolo los procedimientos éticos adecuados. La ley española no incluye una propuesta de modelo de consentimiento para el supuesto de urgente.

Comentarios:

El procedimiento de obtención del consentimiento informado cumple un 29.34% de grado de corrección ética. Este bajo grado de corrección ética se debe a las siguientes razones:

- En la evaluación de los documentos de consentimiento informado, se evidencia un desajuste entre los criterios de selección de los sujetos de la investigación y el tipo de documento de consentimiento informado propuesto en el protocolo.
- La puntuación obtenida por los aspectos que corresponden a la evaluación de los documentos se influyen negativamente por la discordancia expresada y obtienen una baja puntuación en los criterios de corrección ética, que en parte se corregiría adecuando este factor.

El grupo de los protocolos en que existe una correcta concordancia con el perfil de selección de sujetos para la investigación, respecto de los criterios éticos que corresponden con los modelos de documentos incluidos en la Ley de Ensayos Clínicos 561/1993 presenta un grado de corrección ética de casi el 100%.

### **2.2.9. SEGURO DEL ENSAYO**

En el área Seguro del Ensayo, ver documento Anexo II, se evaluó un aspecto con 9 variables del tipo “criterios éticos”. Una vez examinados los resultados se aprecian datos relevantes en los siguientes puntos:

El resumen de los aspectos éticos se muestra en la siguiente tabla:

	Área	Aspecto	Correctos	Posibles	%
9	Seguro	Seguro	293	351	83,48

Comentarios:

Seis de los nueve requisitos que se han incluido en el cuestionario coinciden exactamente con los requeridos por la legislación española vigente y su grado de corrección es elevado: mayor del 92%.

En 3 de los 39 protocolos prevén indemnizaciones superiores a las que exige la ley.

El 89.74% de los documentos del seguro de responsabilidad están redactados en español.

#### **2.2.10. CONFIDENCIALIDAD**

En el área Confidencialidad, ver documento Anexo II, se evaluó un aspecto con 5 variables del tipo “criterios éticos”. Una vez examinados los resultados se aprecian datos relevantes en los siguientes puntos:

El resumen de los aspectos éticos se muestra en la siguiente tabla:

	Área	Aspecto	Correctos	Posibles	%
10	Confidencialidad	Garantías	67	195	34,36

En detalle se destaca cómo en el 71.79% de los protocolos se prevén medidas para evitar el acceso de personas no autorizadas a los datos por ajustarse a la legislación vigente. Sin embargo, sólo el 38.46% afirma que el tratamiento de los datos de carácter personal se ajustará a consentimiento informado y un 43.59% informa de que se realizará la codificación de los datos personales de los sujetos de investigación.

Únicamente un 05.13% incluye que se informará sobre las consecuencias previsibles que podría tener el hecho de faltar a la confidencialidad y un 12.82% de que se prevé destruir la información que identifique a las personas.

Comentarios:

Aunque un porcentaje considerable de los estudios manifiestan que se ajustaran en cuanto a garantías de confidencialidad a la legislación vigente, este aspecto se trata de forma poco detallada y específica en los protocolos de ensayos clínicos estudiados.

### **2.3. RESULTADOS MÁS SIGNIFICATIVOS**

Aplicando el cuestionario a los 39 protocolos incluidos en la muestra estudiada, estos se ajustan adecuadamente a los requisitos exigidos en el 63% de los casos.

Existe, por tanto, un importante porcentaje que no cumple los requisitos lo cual implica la necesidad de un ajuste en el diseño de los protocolos.

Las áreas que se ajustan en mayor proporción a nuestro cuestionarios son las referidas a los datos generales de los protocolos (86%), seguidas de los aspectos referentes al seguro del ensayo (83%) y la relativa al diseño científico (73%).

En otro sentido, las áreas que precisan un mejor diseño son las referidas a la confidencialidad (34%), consentimiento informado (49%), proporción riesgo/beneficio (53%) y recursos empleados en la investigación (54%).

## **V. DISCUSIÓN**

En este capítulo evaluamos el contenido de la guía proponiendo líneas de investigación futuras sobre los aspectos éticos de los ensayos clínicos con medicamentos. Así mismo, ponemos a discusión los resultados obtenidos de aplicar el cuestionario a la muestra de protocolos de ensayos clínicos seleccionados.

## **V.1. PROPUESTA DE UNA GUÍA PARA VALORAR LOS ASPECTOS ÉTICOS DE LOS PROTOCOLOS DE ENSAYOS CLÍNICOS CON MEDICAMENTOS.**

### **1.1. Discusión global del cuestionario.**

La evaluación de la calidad en los ensayos clínicos con medicamentos viene siendo una preocupación de promotores, investigadores y agencias estatales del medicamento desde hace varias décadas.

La metodología utilizada para evaluar la calidad de los proyectos de investigación depende del momento de su aplicación: antes del inicio de la investigación, la evaluación se lleva a cabo mediante el estudio y autorización del protocolo por un Comité Ético de Investigación Clínica;<sup>100</sup> durante el desarrollo del proyecto, mediante su monitorización y, una vez concluida su aplicación, mediante la práctica de auditorías.<sup>101-102</sup> En los tres momentos la aplicación de las guías de buena práctica clínica facilita la evaluación tanto de los aspectos científicos como de los aspectos éticos de la investigación clínica.

No obstante, entendemos que la conceptualización y delimitación de los aspectos éticos que deben ser garantizados en una investigación clínica necesitan de una valoración más allá de las guías de buena práctica clínica. La complejidad técnica y de procedimientos inherente a los ensayos clínicos hace a su vez compleja la valoración de sus aspectos éticos lo que justifica el diseño de guías<sup>103-104</sup> que ayuden a promotores, investigadores y comités éticos a garantizar la corrección ética de los proyectos.

Por este motivo, hemos diseñado una guía de valoración de los aspectos éticos que pueda ser aplicada en nuestro medio. Para ello, se ha construido un cuestionario como instrumento de medida de la calidad ética. En este cuestionario la medida del grado de corrección ética de los protocolos viene mediatizada por la selección de unos patrones de la calidad, formulados a través de criterios de carácter normativo,<sup>105</sup> que hemos tomado de los documentos oficiales sobre ética de la investigación clínica nacionales e internacionales con incidencia obligada en nuestro ámbito de trabajo.

Los criterios éticos utilizados han sido explícitos en más del 70% de los incluidos en la guía, lo que indica su consistencia. Por otra parte, un 30% de los criterios incorporados se han deducido de las normativas exigibles aunque no estuvieran explícitamente reseñadas. Para estos, al tratarse de criterios de carácter intrínseco, su fiabilidad puede ser menor.

Aunque los criterios que se han utilizado han sido en su mayor parte criterios de carácter ideal o normativo, a la hora de la selección se ha hecho participar a un experto en investigación clínica que los ha ajustado a la práctica habitual de carácter empírico. Consideramos importante el ajuste realizado de los criterios de calidad a la situación local correspondiente.

El estándar que hemos definido es de carácter ideal o normativo. Así, hemos establecido el estándar de todos los criterios en el 100% de cumplimentación y, de esta manera, se ha equiparado la práctica aceptable con la mejor práctica imaginable o la mejor práctica que se considera alcanzable en las mejores circunstancias posibles. El uso de un ideal absoluto permite sólo dos posibilidades: un promedio de 1 o 0, o una frecuencia de 100% o 0%. Si hubiéramos escogido un ideal “óptimo”, en lugar de “absoluto” el estándar hubiera consistido en un valor acordado entre los dos extremos.

A partir de los resultados de este estudio podrían construirse estándares empíricos basados en promedios ya que los bajos resultados obtenidos al usar estándares óptimos pueden resultar frustrantes, al parecer que sería difícil alcanzarlos. Sin embargo, hemos mantenido los estándares absolutos ya que el grado de corrección ética en un proyecto de investigación clínica se encuentra relacionado con el respeto a la dignidad de la persona y al ser la persona, según Kant, un fin en sí misma parece mejor utilizar estándares ideales como meta u horizonte a alcanzar. No obstante, creemos posible, utilizar otro tipo de estándares como son

los empíricos, que son aquellos alcanzados normalmente en situaciones típicas y pueden basarse en promedios regionales o nacionales. El uso de este segundo tipo de estándares, empíricos, tendría como límites el que impone la ética de mínimos que es la que se basa en el respeto a los principios de no maleficencia y de justicia propuestos en el Informe Belmont. Definir criterios empíricos para evaluar situaciones concretas, es difícil en la actualidad debido a la escasez de trabajos publicados que informen de la calidad ética de los ensayos clínicos con medicamentos.

La guía de valoración es un instrumento de medida típico, y, como tal, tiene que cumplir todos los requerimientos habituales: validez, fiabilidad y sensibilidad.<sup>106</sup>

Entendemos que el instrumento cumple criterios de validez, pues pensamos que existe gran concordancia entre el concepto en que se basa el instrumento de medida con la ética de la investigación. También creemos que es un instrumento suficientemente sensible respecto la variable corrección ética, ya que el número de criterios incluidos en la guía permite detectar diferencias éticamente significativas en los aspectos y áreas éticas examinadas. La fiabilidad debería ser comprobada en futuros estudios aplicando la guía por diferentes observadores bien adiestrados sobre las mismas muestras y comparando los resultados.

## **1.2. Discusión sobre las Áreas Éticas.**

Discutimos a continuación el contenido de cada apartado de la guía propuesta.

### **1.2.1. DATOS GENERALES**

El valor ético de los datos generales de un protocolo de investigación está en relación con la necesidad que tiene un Comité Ético de Investigación Clínica de contar con una información sobre los promotores, dirección técnica del estudio apropiada para identificar con claridad a los sujetos responsables del diseño y del patrocinio de la investigación.<sup>107</sup>

Ya que el cuestionario incluye sólo variables básicas en este aspecto ético, es posible incrementar el número de variables que se pueden obtener, tanto desde el punto de vista descriptivo como de valoración de criterios éticos.

En concreto, se podrían especificar en mayor detalle datos exigibles sobre el promotor,<sup>108-109</sup> director técnico o datos sobre el uso de sustancia aumentando los subgrupos. En esta versión del cuestionario hemos optado por seleccionar aquellas variables más representativas de los aspectos a evaluar y, por tanto, sería posible ampliarlas en futuras revisiones del mismo.

### **1.2.2. CONTEXTO DE LA INVESTIGACIÓN**

La experiencia, cualificación científica y formación ética de los investigadores así como la suficiencia de los recursos materiales son condiciones básicas para que se desarrolle una correcta investigación.<sup>110</sup> La identidad y cualificación de los monitores garantizan una supervisión técnicamente adecuada del procedimiento de la investigación.<sup>111</sup>

La investigación médica en seres humanos debe ser llevada a cabo sólo por personas científicamente cualificadas<sup>112-113-114</sup> y bajo la supervisión de un médico clínicamente competente.<sup>115-116</sup> La responsabilidad de los seres humanos debe recaer siempre en una persona con capacidad médica, y nunca en los participantes en la investigación, aunque hayan otorgado su consentimiento.<sup>117</sup>

Se deben tomar todas las precauciones adecuadas y disponer de las instalaciones óptimas para proteger al sujeto implicado de las posibilidades incluso remotas de lesión, incapacidad o muerte.<sup>118</sup>

Las Buenas Prácticas Clínicas incluyen que “el investigador debe estar cualificado por sus estudios, formación y experiencia para asumir la responsabilidad del correcto desarrollo del ensayo, debe reunir todas las cualificaciones especificadas por los requisitos reguladores pertinentes y debe facilitar al promotor un curriculum vitae actualizado y/u otra documentación relevante que le solicite el CEIC y/o las autoridades reguladoras”. Debe estar familiarizado con el uso correcto del producto en investigación, debe conocer y cumplir las Buenas Prácticas Clínicas y requisitos reguladores pertinentes y tener una lista de las personas

debidamente cualificadas en las que hubiera delegado alguno de los deberes significativos relacionados con el ensayo.

Además, también se incluyen otras especificaciones sobre la garantía de recursos apropiados para el desarrollo de la investigación como son, entre otros, evaluación del tiempo disponible del investigador principal para realizar el ensayo y número de personas cualificadas que ayudan al investigador principal.

Las variables seleccionadas en el cuestionario pretenden adaptar esta normativa al ámbito geográfico donde van a ser aplicadas y a las prácticas comúnmente aceptadas en este entorno. No obstante, sería posible incrementar o especificar con mayor detalle los criterios éticos a comprobar, lo que considero recomendable para futuras revisiones del mismo. En especial la información que se refiere a la experiencia previa y formación del investigador que debería exponerse en un curriculum y su tiempo disponible para dedicarse a la realización del ensayo.

Una cuestión importante es conocer si el investigador principal o alguno de los investigadores colaboradores desempeñan a la vez la función de médico responsable de los sujetos de investigación.<sup>119-120</sup> 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.<sup>121</sup> En algunas normativas éticas se presume que el médico responsable de la salud del sujeto de investigación le retirará o aconsejará retirarse si considera que las condiciones de la investigación no son aceptables para él por superar los riesgos a los posibles beneficios. Por lo tanto, juega un papel de garante o defensor técnicamente cualificado del sujeto.<sup>122-123-124</sup> Si se produce la coincidencia entre el rol de investigador y el de médico responsable estaremos ante el supuesto de investigación clínica que implica la aplicación de una serie de normas éticas específicas por parte del médico investigador. Aunque se evalúa esta cuestión cuando se valora el contenido de la Hoja de Información, en este apartado del cuestionario se ha omitido esta pregunta que es conveniente incorporar en futuras ediciones. No obstante, esta información no es facilitada específicamente en la documentación que hemos examinado de los protocolos de ensayo clínico analizados.

En este estudio hemos considerado que el cuidado médico de los sujetos es siempre responsabilidad de un médico cualificado, ya que se produce en un contexto hospitalario. No obstante, a efectos de garantizar este punto, es interesante que se especifique en la documentación del protocolo el nombre del facultativo y del servicio clínico que se hace responsable del sujeto de investigación durante su participación en el ensayo.

### **1.2.3. JUSTIFICACIÓN**

En un Ensayo Clínico con Medicamentos es obligatorio evaluar tres aspectos éticos del diseño científico sobre la justificación de sus objetivos científicos. Estos son la indeterminación clínica, su pertinencia científica y los datos preclínicos sobre el producto en estudio.

#### **1.2.3.1. Existencia de Indeterminación Clínica**

Los ensayos clínicos con medicamentos, vacunas u otros productos biológicos son un ejemplo de estudios de investigación en los que los Comités de Ética de la Investigación debe usar el procedimiento experimental de un test de "*clinical equipoise*" (indeterminación clínica).

La situación de *clinical equipoise*,<sup>125</sup> equilibrio clínico o indeterminación clínica se da cuando, basándose en las pruebas y evidencias científicas disponibles, los miembros de la comunidad médica de expertos están igualmente inclinados hacia cualquiera de las estrategias de tratamiento que se están probando en el Ensayo Clínico con Medicamentos, porque tienen la misma incertidumbre frente a ellas y se sienten igualmente cómodos con las ventajas y desventajas conocidas de los tratamientos sometidos a prueba.

La indeterminación clínica requiere una equidad aproximada en los riesgos y beneficios esperados de las intervenciones del estudio y de las intervenciones de control. Se realiza una evaluación de la indeterminación clínica comparando los riesgos y beneficios potenciales de las intervenciones propuestas en el estudio con aquellas de la práctica aceptada. La práctica aceptada se define como la que cae dentro de límites estándar; esto es, que es aceptada por la comunidad de profesionales expertos. Se mide la magnitud de daños potenciales, de beneficios esperados y de incertidumbre.

Un conjunto de factores relacionados con la intervención puede contribuir a esta valoración: entre otros, la eficacia relativa que se prevé en la intervención, la probabilidad y magnitud de efectos secundarios, la reversibilidad y la irreversibilidad, la facilidad de administración, la aceptación de los participantes.

La indeterminación clínica es un requisito fundamental para la corrección ética de un Ensayo Clínico con Medicamentos. En la práctica es necesario comprobar que no exista una terapéutica claramente definida para la enfermedad estudiada, *gold standard*, y que la nueva alternativa supere potencialmente a la terapéutica disponible actualmente.

El cuestionario incluye dos preguntas que definen dos requisitos fundamentales acerca del cumplimiento de indeterminación clínica. Para llegar a responder correctamente a estas preguntas es necesario realizar un estudio específico o test de indeterminación clínica que supone profundos conocimientos científicos de los elementos a evaluar y que exige la intervención de expertos propia de los CEIC. Probablemente, nuevas variables podrían ser incorporadas a este aspecto del cuestionario construyendo un test de indeterminación clínica aplicable a los ensayos clínicos con medicamentos.

#### **1.2.3.2. La justificación o pertinencia de los objetivos científicos.**

La investigación debe realizarse con la finalidad de obtener resultados fructíferos para el bien de la sociedad que no sean asequibles mediante otros métodos o medios de estudio, y no deben ser de naturaleza aleatoria o innecesaria.<sup>126-127</sup>

Es necesario que el posible beneficio para los participantes del fármaco a estudiar y la potencial aportación a la terapéutica establecida se haga sobre la base de los conocimientos científicos actuales y a estudios anteriores.<sup>128</sup>

La pertinencia científica de los objetivos del ensayo se justifica siempre que existan evidencias científicas que los avalen,<sup>129</sup> como son un control insuficiente sobre la patología estudiada y/o dudas acerca de la eficacia y seguridad de las terapias existentes.

La evaluación de la pertinencia científica debe contar con la aplicación de los principios de la medicina basada en la evidencia a la información aportada sobre el nuevo producto de investigación y también a las alternativas terapéuticas ya contrastadas, si las hubiera. Otra estimación que nos parece de ayuda, es la aplicación de los criterios de valoración intrínseca de los fármacos a los nuevos productos de investigación, de manera que se pueda estimar una valoración intrínseca esperada.

Los límites de las expectativas sobre el nuevo producto de investigación es un dato que debe incluirse en los protocolos estudiados ya que sitúa en el terreno de la realidad las posibles expectativas estimadas.<sup>130</sup>

En el cuestionario es posible incorporar nuevas variables que detallen con mayor rigor los contenidos anteriormente expresados, no obstante, en nuestro criterio la formulación escogida recoge los puntos principales de evaluación de este aspecto ético.

#### **1.2.3.3. Datos preclínicos sobre el producto en estudio.**

Es conocido y recogido en las normativas éticas internacionales que deben constar datos preclínicos sobre el producto en estudio que sean razonablemente suficientes para garantizar que los riesgos para el sujeto participante son admisibles.<sup>131-132-133</sup>

Esta es una cuestión que nos parece de importancia evidente y que consideramos imprescindible contemplar en cualquier guía de evaluación de aspectos éticos de un ensayo clínico con medicamentos. En la guía propuesta se incorpora una variable que valora este punto.

#### **1.2.4. DISEÑO.**

Para la moralidad de la técnica, no se requiere sólo una finalidad digna y humanizante, sino que es necesario también el empleo de aquellos medios que no atenten ni destruyan el valor fundamental del hombre. Conocer más no es razón suficiente, mientras no sepamos lo que pretendemos con ello y el precio a pagar por ese nuevo descubrimiento. La irracionalidad de la ciencia por la ciencia es una amenaza constante sobre nuestra sociedad actual.<sup>134</sup>

Aunque todo lo que no es correcto desde el punto de vista científico es éticamente inaceptable, bien es cierto que no todo lo correcto desde el punto de vista científico es aceptable desde el punto de vista ético.<sup>135</sup>

La aportación de la Medicina Basada en la Evidencia y su forma de aportar evidencias sólidas sobre la información existente, va a ser de gran ayuda a la hora de diseñar y elaborar el diseño de ensayos clínicos con medicamentos.<sup>136</sup>

Los ensayos clínicos deben ser científicamente razonables y estar descritos en un protocolo claro y detallado.<sup>137-138</sup>

Dentro de los aspectos éticos referidos al diseño y la metodología<sup>139</sup> podemos destacar las condiciones científicas del diseño, la definición de los acontecimientos adversos posibles, los criterios de retiradas, las condiciones del periodo de lavado y el uso de placebos.

#### **1.2.4.1. Descripción del perfil del diseño.**

La descripción del perfil del diseño de la investigación nos informa acerca del tipo de actuación que se propone realizar el investigador aportando datos sobre el ámbito en que se desarrollará el estudio, la fase de investigación, si es un ensayo piloto, cuáles son sus objetivos, el perfil del diseño en cuanto a su randomización y condiciones de ciego o si existe periodo de lavado o uso de placebos. Estos datos pueden informar sobre cuestiones científicas con gran contenido ético, como es la valoración de la calidad científica del estudio o el nivel de riesgo al que se someterá al sujeto de la investigación que está relacionado, entre otros factores, con la fase del ensayo, de la inclusión de periodo de lavado o del uso de placebos.

Sería posible estudiar en futuras investigaciones la influencia de algunas de estas variables en la corrección ética global del protocolo.

#### **1.2.4.2. Condiciones científicas del diseño**

La evaluación de las condiciones científicas del diseño<sup>140</sup> incorpora variables orientadas a verificar su calidad científica, ya que ésta supone un requisito ético fundamental para la autorización del estudio de investigación.

En futuras versiones del protocolo podría incluirse entre las variables a comprobar, el análisis intermedio de los resultados al tratarse de un dato con una significación ética destacable. Es así, ya que si en un análisis intermedio se produjera alguna conclusión estadísticamente definitiva acerca de los objetivos planteados en el estudio se estaría obligado a la finalización del mismo o si se obtuviera alguna información nueva acerca de los beneficios o riesgos a los que se está sometiendo a los sujetos del estudio se estaría obligado a informarles para obtener un nuevo consentimiento informado que permita continuar la participación del sujeto en el ensayo.

#### **1.2.4.3. Acontecimientos adversos posibles**

La descripción y manejo de acontecimientos adversos es una cuestión éticamente esencial para conocer si un protocolo de investigación debiera ser autorizado, ya que tiene que ver con el nivel de riesgo al que se espera someter al sujeto de la investigación y a las medidas básicas para el control de este riesgo.<sup>141-142-143</sup>

Probablemente sería de gran utilidad para facilitar la evaluación ética del protocolo el disponer de un informe explícitamente redactado sobre la magnitud y probabilidad de los acontecimientos adversos esperados en razón de los conocimientos ya obtenidos de estudios anteriormente realizados. Esta información bien detallada y ordenada en cuanto a conocer el tipo, magnitud y probabilidad del mayor riesgo esperado haría más ágil la evaluación del riesgo.

#### **1.2.4.4. Criterios de retiradas**

Los criterios de retirada deberán especificarse correctamente y ser informados adecuadamente al sujeto de la investigación.<sup>144</sup> Entre ellos se podría incorporar en futuras ediciones del cuestionario la obtención de nueva información definitiva sobre el producto sobre la base de la realización análisis intermedios.<sup>145</sup>

#### **1.2.4.5. Periodo de lavado**

El periodo de lavado puede suponer un periodo de tiempo en el que se someta a los sujetos de investigación a riesgos no deseables derivados de la retirada de una medicación previamente utilizada y prescrita por su médico responsable. Se produce una situación de riesgo no aceptable en el caso de que esta retirada pueda provocar discomfort significativo para el sujeto, alguna lesión permanente o la muerte.

Es necesario identificar las ocasiones en que el uso de un periodo de lavado origine una situación de riesgos de tales características. Para facilitar su valoración ética, podría incorporarse al cuestionario alguna variable que compruebe el tipo de riesgo al que se somete al sujeto de investigación por la retirada de la medicación habitual.

#### **1.2.4.6. Uso de placebos**

El efecto placebo ha sido definido como el cambio terapéutico en el estado del paciente que está causalmente conectado con el conocimiento (o la conciencia) personal que posee de encontrarse en una determinada situación clínica.

A pesar de la controversia ética que se ha venido produciendo y aún encontramos en torno a las condiciones éticas del uso de placebo, en la actualidad el ensayo clínico aleatorizado con enmascaramiento doble ciego y controlado con placebo es considerado el método estándar para la evaluación de la eficacia de las intervenciones farmacológicas.<sup>146-147</sup>

La Declaración de Helsinki afirma que "los posibles beneficios, riesgos, costos y eficacia de todo procedimiento nuevo deben ser evaluados mediante su comparación con los mejores métodos preventivos, diagnósticos y terapéuticos existentes. Ello no excluye que pueda usarse un placebo, o ningún tratamiento, en estudios para los que no hay procedimientos preventivos, diagnósticos o terapéuticos probados".<sup>148</sup> En esta proposición queda abierta la posibilidad del uso de placebos ya que la palabra "probados" que usa la declaración tiene un significado impreciso.

Por su parte, el Código de Ética y Deontología en España define que "el médico está obligado a mantener una clara distinción entre los procedimientos en fase de ensayo y los que ya han sido aceptados como válidos para práctica correcta de la Medicina del momento. El ensayo clínico de nuevos procedimientos no podrá privar al paciente de recibir un tratamiento válido".<sup>149</sup>

Ya hemos referido la importancia de definir los criterios científicos de lo que se ha venido a denominar tratamiento estándar o *gold standard*, para una indicación clínica dada. La delimitación del concepto de tratamiento válido o probado es una tarea que se lleva a cabo desde planteamientos de Medicina Basada en la Evidencia actualmente en pleno desarrollo de investigación. En esta línea nos inclinamos a que el uso del placebo debe ser justificado en cada caso concreto para demostrar que su aplicación no está suponiendo una desatención de los pacientes sujetos de la investigación;<sup>150</sup> por ejemplo, argumentando que no existe terapia precedente, o que ésta no es de efectos seguros, o que tiene importantes contraindicaciones. Sin embargo, desde el momento en que existe un tratamiento eficaz este debería ser el utilizado para tratar al grupo control en la medida en que su no aplicación provoque al sujeto de investigación algún daño no aceptable, desde el punto de vista objetivo de un Comité Ético de Investigación Clínica, o no aceptado por el mismo sujeto en el consentimiento informado que debe otorgar para el uso de placebos en sí mismo. Un criterio general de aceptabilidad del uso del placebo es que con tal uso se respete el equilibrio clínico entre las alternativas terapéuticas testadas del ensayo.

Se han publicado condiciones del diseño que pueden justificar el uso de placebos. Entre estas razones o criterios éticos destacamos el siguiente decálogo para el uso del placebo en investigación clínica.<sup>151</sup>

1. El uso del placebo en investigación clínica debe realizarse en el contexto de ensayos clínicos formales, cumpliendo los requisitos legales que rigen el desarrollo de nuevas entidades químicas o biológicas en seres humanos.
2. El uso del placebo debe estar justificado explícitamente en el protocolo del estudio que, además, debe incluir una descripción detallada de los posibles riesgos y beneficios asociados a su uso.

3. La hoja de información al paciente del consentimiento informado del estudio debe describir explícitamente al placebo como una sustancia inactiva empleada como comparación.
4. Los ensayos clínicos frente a placebo de tamaño muestral moderado o amplio, o de duración prolongada, deben incluir en el protocolo un plan de análisis intermedios, que deben ser revisados periódicamente por un comité de monitorización externo.
5. La administración de fármaco activo es obligatoria siempre que se haya demostrado de forma concluyente la eficacia del fármaco o que la no administración del mismo pueda resultar en daño o lesión permanente. Sin embargo, puede justificarse el uso de placebo cuando el tratamiento estándar se asocie a una frecuencia elevada de efectos adversos graves.
6. La utilización de placebo en sustitución de fármacos eficaces durante periodos limitados de tiempo puede justificarse en estudios de búsqueda de dosis, durante los periodos de preinclusión, en las fases de lavado de los ensayos cruzados o en la evaluación a corto plazo de la eficacia de un fármaco sobre variables intermedias, siempre y cuando la no administración del fármaco activo no resulte previsiblemente en daño o lesión permanente.
7. La demostración de eficacia de un determinado fármaco sobre variables intermedias no impide necesariamente la utilización del placebo en la evaluación de variables de supervivencia.
8. En intervenciones preventivas, el uso de placebo será aceptable siempre que los fármacos activos no hayan demostrado su eficacia sobre variables de supervivencia u otras de gran relevancia clínica.
9. Es justificable, desde el punto de vista ético, la adición de un placebo al tratamiento estándar para la evaluación de nuevos tratamientos.
10. La utilización de placebo en ensayos clínicos con voluntarios sanos y en estudios farmacocinéticos es perfectamente aceptable.

El uso ético de placebo implica en cualquier caso respetar el principio de no maleficencia y el principio de autonomía: en todo ensayo frente a placebo son exigibles tanto la garantía razonable de que el paciente no sufrirá daño como el consentimiento informado previo del participante.

El uso de placebos en los ensayos clínicos de nuevos tratamientos, especialmente los dirigidos a enfermedades mortales como el SIDA, plantea un importante dilema ético. La idoneidad de tratar a un grupo de participantes con placebo depende del pronóstico de la enfermedad estudiada, de las esperanzas depositadas en el fármaco experimentado en función de los resultados obtenidos en la investigación preclínica y clínica inicial y de la percepción médica y social de la enfermedad y de sus tratamientos potenciales.<sup>152</sup>

Sería interesante que el cuestionario de evaluación incorporase en el futuro alguna variable que comprobara si existe una justificación ética explícita, es decir, expresamente contenida en los protocolos del uso de placebos en los protocolos de ensayos clínicos con medicamentos.

### **1.2.5. SELECCIÓN.**

Así como el principio de respeto a las personas está expresado en los requerimientos para el consentimiento, y el principio de beneficencia en la evaluación de la relación riesgo/beneficio, el principio de justicia da lugar a los requerimientos morales de que habrán de ser justos los procedimientos y consecuencias de la selección de los sujetos de la investigación.<sup>43</sup>

La licitud de invitar a personas humanas a participar en estudios de investigación se fundamenta en la búsqueda del bien común y exige que el estudio demuestre que persigue respuestas científicas a preguntas importantes, sus riesgos para los sujetos se objetiven como justificables y conste la libre participación de cada sujeto previa información adecuada.<sup>7</sup>

#### **1.2.5.1. Criterios para la selección.**

Los protocolos deberán incluir los criterios para la inclusión o exclusión de los sujetos potenciales, y la justificación de la exclusión de algunos grupos en razón de edad, sexo, factores sociales o económicos o por otras razones.<sup>153</sup>

En los ensayos clínicos sin beneficio directo para la salud de los voluntarios participantes, el riesgo que estos asuman deberá estar justificado en razón del beneficio esperado para la

colectividad.<sup>154</sup> Este tipo de ensayos no se podrán realizar en personas incompetentes salvo que se cumplan las normas éticas especiales aplicables en estos casos.<sup>155-156</sup>

La justificación para incluir como sujetos de la investigación personas con limitaciones para dar su consentimiento o de miembros de grupos socialmente vulnerables, debe ser incluida en el protocolo así como una descripción de las medidas especiales para minimizar riesgos y molestias a estos sujetos.<sup>153</sup>

Los criterios éticos que propone el Informe Belmont, para la selección de sujetos incluyen:

- Imparcialidad en la selección de sujetos, excluyendo sesgos de selección causados por simpatías o antipatías en función de someter a mayores beneficios o riesgos. Es necesario evitar también los sesgos derivados de exclusión social por raza, género o cultura. El grado de dependencia o la institucionalización pueden influir en una discriminación positiva.
- Debe existir un orden de prioridad en la selección de forma que se tenga en cuenta la vulnerabilidad de los sujetos, para evitar incorporar cargas desproporcionadas a sujetos vulnerables. Y las características que describen la vulnerabilidad de los sujetos deben estar claramente especificadas en los criterios de selección que definen su inclusión y exclusión.

En nuestro cuestionario hemos incluido variables que valoran características de los sujetos participantes como son la edad, el sexo, estado de gestación, el grado de enfermedad, el grado de autonomía, física o psíquica, o la ubicación, ambulatoria o institucionalizada, de los sujetos. También se evalúan los criterios de selección, inclusión, exclusión y grado de justificación de la inclusión de personas vulnerables. No hemos incluido variables que hagan referencia a la raza, cultura o religión del sujeto.

Ya que ciertas personas son especialmente vulnerables y requieren de protección adicional, se han incluido criterios éticos<sup>157</sup> en la justificación de la selección de menores,<sup>158</sup> incapaces o personas con autonomía disminuida. También se incluyen criterios éticos en la selección de mujeres gestantes o periodos de lactancia. En futuras modificaciones de la encuesta se podrían añadir criterios especiales respecto a otros colectivos vulnerables<sup>159</sup> como inmigrantes, internos de instituciones penitenciarias, estudiantes, usuarios de centros de larga estancia, desempleados, transeúntes sin hogar, refugiados, minorías étnicas, enfermos incurables, etc...

Como se afirma en el Informe Belmont, el principio ético de respeto a las personas no sólo requiere que los individuos sean tratados como agentes autónomos, sino también que las personas con autonomía disminuida sean protegidas.

El principio ético de justicia prohíbe la explotación de personas vulnerables y requiere que las cargas y beneficios de la investigación sean distribuidos equitativamente a través de la sociedad. El principio de beneficencia prescribe que las personas vulnerables deben ser protegidas, algunas veces hasta el punto de excluirlas de los estudios de investigación, dependiendo de "la naturaleza y grado del riesgo, la condición de la población particular implicada y la naturaleza y nivel de los beneficios anticipados".<sup>160</sup>

En la selección de los sujetos puede existir discriminación tanto por captación sistemática de sujetos vulnerables como por su evitación. Actualmente se recomienda seleccionar muestras representativas de la población general referida en el ámbito del estudio.<sup>161</sup>

#### **1.2.5.2. Demarcación del concepto “Vulnerabilidad”.**

Los participantes en una investigación son todos de alguna manera vulnerables al posible daño derivado del estudio de investigación desde el momento en que ésta incluye siempre un cierto grado de incertidumbre y necesita de la inclusión de los sujetos participantes para lograr el objetivo de obtener nuevos conocimientos.

De todas formas, se ha sugerido que en el contexto de la investigación, la vulnerabilidad<sup>162</sup> debería ser entendida como una condición de los participantes potenciales en la investigación que los expone a mayores riesgos que a la población general de ser tratados de manera éticamente inapropiada durante la misma.<sup>163</sup> Las pautas de CIOMS en 1993 definen la vulnerabilidad como a la acentuada incapacidad de una persona de proteger sus propios intereses debido a impedimentos tales como imposibilidad para otorgar un consentimiento informado, no poder recurrir a otra forma de obtener atención médica o de satisfacer otras necesidades costosas para ella, o ser un miembro subordinado dentro de un grupo jerarquizado.<sup>80</sup>

Por lo general, las personas pueden considerarse como vulnerables para participar en una investigación porque presenten dificultades en otorgar un consentimiento informado voluntario debido a sus limitaciones en la capacidad (como en el caso de los niños) o por encontrarse en circunstancias situacionales que las hacen vulnerables (como en el caso de los presos), o a causa de que tienen riesgos especiales de ser explotados (como en el caso de personas que pertenecen a grupos minusvalorados o despreciados en nuestra sociedad).

La Declaración de Helsinki en su versión de octubre de 2000, afirma en el apartado 8: "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 vulnerables y necesitan protección especial. Se deben reconocer las necesidades particulares de los que tienen desventajas económicas y médicas. También se debe prestar atención especial a los que no pueden otorgar o rechazar el consentimiento por sí mismo, a los que pueden otorgar el consentimiento bajo presión, a los que no se beneficiarán personalmente con la investigación y a los que tienen la investigación combinada con la atención médica".<sup>164</sup>

Históricamente estas garantías han sido proteccionistas, centrándose exclusivamente en el riesgo incluido en la investigación. De esta manera, las personas vulnerables han sido a menudo simplemente excluidas de la investigación que podría haber proporcionado beneficios a ellos mismos o a los grupos a los que pertenecen. En el desarrollo de garantías apropiadas, deberíamos alcanzar un balance entre proteger a personas vulnerables de un daño en la investigación y permitirles recoger sus beneficios potenciales.<sup>165-166</sup>

### **1.2.5.3. Protección a la vulnerabilidad.**

Los criterios éticos que protegen la vulnerabilidad se incluyen en la legislación española<sup>167</sup> sobre realización de ensayos clínicos, así como en la normativa de la Unión Europea.<sup>168</sup>

También la Subparte A de las normativas federales<sup>169</sup> en los Estados Unidos de Norteamérica, describen los requerimientos relacionados con la inclusión de personas vulnerables en la investigación. Algunos departamentos federales tienen normativas adicionales que protegen a grupos específicos. El Departamento de Educación tiene normas de protección especial para

niños, el Departamento de Justicia tiene normas especiales para proteger a los presos y el Departamento de Salud y Servicios Humanos tiene protecciones adicionales para población vulnerable: la Subparte B para embarazadas y fetos, la Subparte C para presos y la Subparte D para niños. Otros departamentos tienen sus normas pero no todos tienen normas para todos los sujetos vulnerables.

En resumen, dentro de los grupos de personas con características de vulnerables incluimos:

- Niños.
- Presos.
- Mujeres embarazadas.
- Fetos.
- Personas con discapacidad mental.
- Personas económicamente desfavorecidas.
- Personas educacionalmente desfavorecidas.
- Otros:
  - Estudiantes de academias militares.
  - Ancianos.
  - Trabajadores.

#### **1.2.6. RELACIÓN ENTRE RIESGO Y BENEFICIO**

El principio de beneficencia establece que las personas deben ser tratadas éticamente no sólo en lo que respecta a sus decisiones y protección sobre posibles daños, sino también en cuanto a asegurar su bienestar.<sup>170</sup> El principio de beneficencia requiere que los investigadores no hagan daño y maximicen los posibles beneficios minimizando los posibles perjuicios de la investigación.

"La investigación médica sólo debe realizarse cuando la importancia de su objetivo es mayor que el riesgo inherente y los costos para el individuo. Esto es especialmente importante cuando los seres humanos son voluntarios sanos".<sup>171</sup>

"La investigación médica sólo se justifica si existen posibilidades razonables de que la población, sobre la que la investigación se realiza, podrá beneficiarse de sus resultados".<sup>172</sup>

La Asociación Médica Mundial afirma en su declaración "Todo proyecto de investigación médica en seres humanos debe ser precedido de una cuidadosa comparación de los riesgos calculados con los beneficios previsibles para el individuo o para otros. Esto no impide la participación de voluntarios sanos en la investigación médica. El diseño de todos los estudios debe estar disponible para el público".<sup>173</sup>

Miembros de Comités Éticos de Investigación Clínica manifiestan la falta de criterios existentes para decidir si los beneficios que conlleva el incremento de conocimientos compensan los riesgos y el esfuerzo que comporta el ensayo clínico.<sup>174</sup>

Mientras que el concepto "riesgo" se refiere a la probabilidad de que un daño puede ocurrir y también a la magnitud de ese daño. Probabilidad y magnitud de daño. El concepto "beneficio" se refiere solamente a la magnitud del resultado positivo y no a su probabilidad.

#### **1.2.6.1. Los beneficios potenciales de la investigación.**

Los Comités de Ética de la Investigación deberían identificar beneficios potenciales asociados con un estudio de investigación.

Generalmente los Comités de Ética de la Investigación consideran los beneficios potenciales clasificándolos en dos amplias categorías: beneficios potenciales para la sociedad desde la ganancia en conocimientos obtenida de la investigación y los beneficios potenciales para los sujetos participantes. Como los estudios de investigación pueden incluir a terceras personas o partes, pueden proporcionar beneficios potenciales a otros, especialmente la comunidad.

- Beneficio Potencial para la sociedad.

El objetivo de toda investigación es desarrollar conocimientos que sean beneficiosos para la sociedad. Todo estudio de investigación comparte este objetivo de ganar en conocimientos y ofrecer una ganancia como beneficio potencial. La ganancia se incrementará cuando se

esperan nuevos hallazgos, cuando puedan resultar nuevos productos, tratamientos o curas, o cuando sean aplicables a diferentes grupos sociales.

Los Comités de Ética de la Investigación Clínica deben ser capaces de identificar claramente qué conocimientos nuevos podría derivarse de la investigación y decidir si la novedad de los conocimientos justifica la exposición al daño.<sup>175</sup>

Para los estudios que implican riesgo pequeño esta valoración no es difícil, pero cuando la investigación implica riesgos significativos para las personas participantes, como por ejemplo, la muerte o la discapacidad, derivada del estudio el Comités de Ética de la Investigación debe sopesar cuidadosamente los riesgos y beneficios potenciales de la investigación.

- Beneficio Potencial para el sujeto participante.

En cierto tipo de investigaciones los participantes obtienen un beneficio directamente, como ocurre en las investigaciones donde los objetivos del estudio incluyen intervenciones o procedimientos que ofrecen la perspectiva de un beneficio. Este es el caso de los ensayos clínicos con medicamentos.

Entre los beneficios potenciales se incluyen recibir información clínica significativa que podría ser usada para influir en la provisión de cuidados provistos por médicos, para recibir tratamientos estandarizados o intervenciones que forman parte de la investigación como relación de ayuda y diagnóstico u obtener el acceso a terapias experimentales que pueden proporcionar una mejoría en el estado de salud.

Estos tipos de beneficios deben ser contrastados con beneficios no planificados o no anticipados y que los participantes reciben, los cuales no son planeados como parte de los objetivos de la investigación y son secundarios a los objetivos del estudio (a menudo referidos como beneficios indirectos). Incluso aunque no fueran previstos en el diseño del estudio, algunas veces pueden resultar beneficios directos que resulten relevantes finalmente para los objetivos de la investigación.

Los individuos también pueden beneficiarse indirectamente de la participación en ciertos tipos de investigación. Se ha discutido sobre estos tipos de beneficios indirectos, incluyendo los contactos sociales, la información compartida con otra persona, o la satisfacción personal por participar en la investigación. Habitualmente, los beneficios indirectos no son pretendidos por los investigadores, ni están relacionados con los objetivos de la investigación y es probable que varíen entre los distintos participantes. Aunque estos beneficios podrían ser conocidos no deberían ser incluidos en la valoración del Comités de Ética de la Investigación sobre balances entre riesgos y beneficios para los participantes.

Para el propósito de revisión por un Comités de Ética de la Investigación, las compensaciones<sup>176</sup> por las molestias producidas por la participación y el pago de la misma (por ejemplo, remuneración del transporte, del cuidado de los niños, de las horas de trabajo perdidas) no deberían ser considerados beneficios potenciales para los participantes. No derivan directamente de los procedimientos del estudio en el que el individuo participa. Aunque sí podrían considerarse, en el caso de tenerlos como beneficios potenciales, que compensan los riesgos inherentes a la investigación sobre todo si estos incentivos son considerablemente cuantiosos. Como los participantes pueden interpretar estos incentivos como beneficios potenciales se debería guardar especial cuidado por los Comités de Ética de la Investigación contra todo lo que se considere inducción impropia o excesiva a la participación.

- Beneficios potenciales para otros.

Otros, tales como instituciones, grupos sociales o comunidades pueden beneficiarse de la investigación. Los Comités de Ética de la Investigación deben conocer que estos pueden presentarse y deberían también considerarse al ser parte de la investigación. De ninguna manera, deberían ser incluidos en el balance de riesgos y beneficios potenciales sobre los participantes.

En el cuestionario propuesto se ha incluido una pregunta sobre las ventajas que se espera aporte el nuevo fármaco.

La variable que mide los beneficios esperados incorpora, entre otras, una estimación de las ventajas y del valor intrínseco esperado del fármaco a estudio. La estimación del valor intrínseco se ha realizado de manera subjetiva. Por tanto, es necesario incorporar a nuevas ediciones del cuestionario criterios que midan el valor intrínseco esperado de los nuevos fármacos. Este dato puede ser muy importante para justificar los beneficios esperados y la pertinencia científica del estudio dotándolo de mayor justificación ética.

#### **1.2.6.2. Los riesgos potenciales de la investigación.**

Un requisito importante para la autorización de un protocolo de ensayo clínico es la identificación y cuantificación de los riesgos potenciales.

Los daños posibles en un proyecto de investigación para los sujetos humanos participantes en el mismo pueden ser categorizados ampliamente en los siguientes grupos:<sup>46</sup> físicos, psicológicos, sociales, económicos, legales o hacia la dignidad. Estas categorías no son mutuamente excluyentes y es posible que más de uno de estos tipos de riesgo puedan estar presentes en un estudio de investigación dado. En este estudio hemos incluido y valorado sólo los riesgos de carácter físico o biológico. En futuros estudios se podría incluir la valoración de otros.

La cuantificación de los riesgos es un objetivo difícil de alcanzar, sobre todo cuando se refieren a los que pueden incidir en la Fase I de un ensayo clínico, ya que en esta fase la severidad y probabilidad de los riesgos pueden ser desconocidas. Por otra parte, el riesgo puede ser conocido y cuantificado, pero no en la población donde se realiza el estudio de investigación que por sus características específicas puede modificar la estimación de ese riesgo ya conocido en otras circunstancias clínicas.<sup>177</sup>

La justificación del riesgo que el sujeto asume al incorporarse a una investigación se fundamenta en el llamado "principio ético de totalidad". Al principio de totalidad que regía toda la moral de los trasplantes y mutilaciones, habría que darle una orientación más integral y totalizante. Los riesgos contra la integridad del organismo se justifican no sólo cuando son necesarios para el bien del cuerpo, sino cuando constituyen también un enriquecimiento para la totalidad de la persona. Y esta dimensión generosa y altruista de la experimentación supone

un valor que enaltece y dignifica al que la acepta.<sup>134</sup> No obstante, siempre debe respetarse el derecho de los participantes en la investigación a proteger su integridad.<sup>178-179</sup>

Por otra parte, los posibles riesgos no sólo pueden afectar a los sujetos participantes en una investigación, sino también a personas no incluidas de forma directa en la misma, como por ejemplo los familiares de los participantes, sus seres queridos, otras personas conocidas, grupos sociales y sociedad en general. En este estudio nos hemos centrado en los riesgos que afecten a los sujetos de la investigación. En futuras ediciones del cuestionario conviene incluir otros riesgos que pueden afectar a la familia o la pareja del sujeto por derivarse de fármacos que pudieran actuar sobre aspectos genéticos, reproductores, u otros.

La evaluación de los riesgos esperados se explora en el cuestionario teniendo en cuenta la magnitud y probabilidad de su aparición, según los datos disponibles. El riesgo posee dos dimensiones, la probabilidad de daño y la severidad o magnitud del daño si éste ocurre. La probabilidad de daño va desde cero a cierta y la severidad de daño desde trivial a fatal.

Dicha valoración resulta especialmente compleja ya que, por la misma provisionalidad que implica un proceso de investigación, los datos que se ofrecen no pueden considerarse aún definitivos. Sin embargo, es importante informar y proteger a los sujetos de aquellos riesgos de magnitud grave y/o frecuente. En los protocolos deberían incorporarse tablas bien diseñadas que informen de la magnitud y probabilidad esperada de acontecimientos adversos con una valoración explícita, clara y técnicamente válida de los mismos.

Las normativas federales en los Estados Unidos para la protección de individuos adultos participantes en una investigación incluyen la clasificación de la investigación en la que envuelve un riesgo mínimo y en aquella que supone un riesgo mayor que el mínimo. Riesgo mínimo significa en la Norma Común aquella probabilidad y magnitud de un daño o disconfort anticipado en la investigación que no es mayor en sí o para los participantes que aquellos ordinariamente encontrados en la vida diaria o durante el desarrollo de exámenes físicos o psicológicos rutinarios o test.<sup>180</sup>

La Comisión Nacional de los Estados Unidos cree que el estándar de riesgo mínimo debería ser un estándar absoluto y que debería relacionarse con el riesgo de la vida normal que es

familiar a todos los miembros de una población general. Se refiere a un riesgo común a todos en actividades habituales como conducir un coche, cruzar una calle, realizarse una extracción sanguínea para una análisis o responder a preguntas por teléfono. No obstante, las pautas del estado de Nueva York y del estado de Maryland, siguiendo las directrices del Gobierno de Estados Unidos para la investigación con niños,<sup>181-182</sup> utilizan tres niveles de riesgo: riesgo mínimo, incremento menor de riesgo respecto al mínimo e incremento del riesgo mayor que un incremento menor sobre el mínimo.

Una graduación del riesgo potencial tomando como referencia al riesgo mínimo es útil para clasificar los daños o riesgos previstos según una escala de gravedad del riesgo en función de su probabilidad.<sup>7</sup>

En la pregunta número 22 del cuestionario, se incluye una valoración de la probabilidad del riesgo en relación con su magnitud para la que hemos propuesto unas condiciones de combinación. Se incluyen conceptos nuevos que gradúa el riesgo mayor que el mínimo en función del daño esperado en aquel sólo mayor que el mínimo, el que es mayor que el mínimo grave y el mayor que el mínimo fatal.

Para llegar a esta clasificación se han considerado los siguientes elementos a tener en cuenta en la valoración del riesgo:

- La magnitud del daño (trivial a fatal)
- La probabilidad (cero a cierta)
- Los resultados de pruebas toxicológicas previas a todo ensayo clínico.
- Los riesgos por las pruebas complementarias que deben ser como máximo equivalentes a los de diagnóstico y seguimiento de la enfermedad estudiada o mínimos en el caso de voluntarios sanos.

No se ha incluido la posibilidad de riesgos por aplicar el periodo de lavado. Este punto debería ser considerado al aplicar el cuestionario en el futuro.

En el caso de ensayos clínicos de medicamentos el tipo de riesgo físico que procede de los acontecimientos adversos esperados es el más importante y es posible evaluarlo siguiendo esta clasificación:

Por su magnitud: <sup>183</sup>

- Leve: banales, de poca importancia y corta duración, que no afectan substancialmente la vida normal del paciente.
- Moderado: interfiere las actividades habituales.
- Grave: imposibilita las actividades cotidianas.
- Fatal: Todo acontecimiento que suponga cáncer, anomalías congénitas o causan la muerte o provoque discapacidad permanente o requiera o prolongue la hospitalización o amenaza seriamente la vida del sujeto participante.

Por su probabilidad:

- Desconocida: 0-100%
- Improbable: 10%
- Posible: 25%
- Probable: 50%
- Muy probable: >50%

La relación entre la probabilidad y magnitud del riesgo queda expresada en la siguiente tabla:

Probabilidad/Magnitud	Leve	Moderado	Grave	Fatal
Desconocida	2	3	4	5
Improbable	1	2	3	4
Posible	2	3	4	5
Probable	3	3	4	5
Muy probable	3	3	4	5

1. Menor que el mínimo.
2. Mínimo.
3. Mayor que el mínimo.
4. Mayor que el mínimo grave.
5. Mayor que el mínimo fatal.

Esta propuesta, fundamentada en lo expuesto por Tom L. Beauchamp y James F. Childress en su obra *Principios de Ética Biomédica*,<sup>184</sup> aunque modificada por nosotros debe ser validada en futuros estudios y por otros autores.

### **1.2.6.3. La minimización del riesgo.**

Los riesgos deberían reducirse a aquellos necesarios para alcanzar los objetivos de la investigación. Los riesgos quizás no puedan ser nunca totalmente eliminados, pero a menudo pueden ser reducidos poniendo una especial atención en los procedimientos alternativos.<sup>46-185</sup>

El respeto al principio de riesgo proporcionado incluye el deber de garantizar la supervivencia, la integridad sustancial (mental y física), la moralidad personal y familiar. Los investigadores deben garantizar procedimientos para minimizar riesgos reduciendo la probabilidad de posibles daños, la magnitud del daño o ambos parámetros.<sup>46</sup>

En la pregunta 23 se evalúan los tipos de medidas para minimizar el riesgo de los sujetos vulnerables. Estas medidas deberían incorporarse a cualquier protocolo, incluya en sus criterios de selección a sujetos especialmente vulnerables o no. Sin embargo, la exigencia ética es mayor en el caso de que los incluya por lo que en estos casos se evalúa su adecuada realización.

### **1.2.6.4. Evaluación de la proporción entre la gravedad de la enfermedad estudiada y el nivel de riesgo derivado de la participación en la investigación.**

Evaluamos la relación entre gravedad de la enfermedad estudiada y nivel de riesgo, ya que entendemos que debe existir una proporcionalidad entre estas dos condiciones, gravedad y riesgo asumible tal como acepta la FDA (*Food and Drugs Administration*)<sup>186</sup>, de tal manera que debiera plantearse una correcta proporcionalidad entre ambos ya que una mayor gravedad presupone una posibilidad de mayor beneficio. Si bien es cierto, que es finalmente el consentimiento informado sobre las características de esta proporción quien otorga viabilidad ética a este aspecto de la investigación, no es menos cierto que el Comité de Ética Asistencial es quien debe autorizar la proporción riesgo beneficio en un protocolo determinado

evaluándola objetivamente como aceptable para la generalidad de los sujetos de una población determinada.

Cuando la investigación implica un riesgo significativo de producir lesiones severas, los comités de revisión debería ser especialmente insistentes en la justificación de los riesgos (buscando usualmente la probabilidad de beneficio para el sujeto), o en algunos casos raros, el que se manifieste voluntariedad en la participación.<sup>46</sup>

En el proceso de revisión del CEIC para la investigación que incluye participantes con vulnerabilidad debemos esforzarnos en balancear la protección de participantes vulnerables en una investigación con el alcance de los beneficios para esos participantes y para la sociedad. Mientras mayor sea el beneficio potencial para los participantes, mayor es la justificación del riesgo. La desestimación de exponer a riesgos mayores que los mínimos puede privar a las personas vulnerables de beneficios potenciales y podría violar el principio de justicia.<sup>46-187</sup>

La aceptabilidad ética de la relación entre gravedad y nivel de riesgo queda propuesta en la tabla incluida en la pregunta número 24 del cuestionario que incorpora unos criterios de aceptabilidad ética para las diversas posibilidades señaladas. Se trata de una propuesta que deberá ser sometida a la validación por otros autores y estudios sucesivos.

#### **1.2.6.5. Valoración riesgo beneficio**

Una vez que los riesgos y beneficios potenciales han sido identificados y se han realizado las consideraciones convenientes para minimizar el riesgo, los Comités de Ética de la Investigación deben juzgar si el riesgo remanente es razonable respecto a los beneficios potenciales.<sup>188-189-190-191-192-193</sup>

Este puede ser un juicio muy difícil de realizar porque los Comités de Ética de la Investigación pueden haber comparado el significado de diferentes tipos de riesgos y beneficios potenciales, que son a menudo difíciles de cuantificar.

Las deliberaciones del Comité de Ética de la Investigación podrían guiarse por el consejo del Informe Belmont:

"Se dice habitualmente que beneficios y riesgos deben ser balanceados y deben mostrar una relación favorable. El carácter metafórico de estos términos llama la atención sobre la dificultad de hacer juicios precisos. Sólo en raras ocasiones se encuentran disponibles técnicas cuantitativas para el escrutinio de los protocolos de investigación. Sin embargo, la idea de un análisis sistemático, no arbitrario, de los riesgos y beneficios debe ser llevada a la práctica en lo posible. Este ideal requiere que aquellos que toman decisiones sobre la justificación de una investigación lo hagan recopilando y evaluando información referente a todos los aspectos de la investigación, y considerando sistemáticamente todas las alternativas.

Este procedimiento vuelve la evaluación de la investigación más rigurosa y precisa, y hace la comunicación entre miembros de los Comités de Ética de la Investigación (IRBs) e investigadores menos sujeta a malas interpretaciones, desinformaciones y juicios conflictivos."

Un Comité de Ética de la Investigación puede aprobar una propuesta de investigación si juzga que los riesgos son razonables en relación con los beneficios potenciales. Este juicio del Comités de Ética de la Investigación puede ser su determinación más importante ya que asegura que cuando un participante acepta voluntariamente la participación en el estudio se le ofrece una "elección razonable". La investigación con un riesgo significativo o que sea desconocido podría ser aprobada dependiendo de lo significativo de sus beneficios potenciales. No obstante, esta aprobación no debe significar que no hay un límite superior de cantidad de riesgo aceptable.

Para estudios de investigación que se clasifiquen de extremo riesgo por ser muy alto o desconocido ningún Comité de Ética de la Investigación local debería asumir sólo la responsabilidad de realizar el análisis de riesgos y beneficios. Debería pasarse a un nivel de análisis regional o nacional.<sup>195</sup>

Finalmente, se plantea en el cuestionario la corrección ética de la relación entre los beneficios esperados, ya evaluados en la pregunta número 20 y la relación enfermedad/riesgo esperada. Para ello, hemos propuesto la tabla mostrada en la pregunta 25 de nuestro cuestionario-guía que relaciona ambas variables, otorgándoles un grado de aceptabilidad ética según nuestro propio criterio que al igual que con las tablas anteriormente propuestas deberá ser validado por otros autores y sucesivos estudios.

## 1.2.7. LA HOJA DE INFORMACIÓN

Dos cuestiones esenciales en ética de la investigación son la información al sujeto o su representante legal y el consentimiento libre que éste otorga para su participación en el estudio.<sup>195-196</sup>

El consentimiento informado protege la libertad individual de elección y respeta la autonomía individual.<sup>197</sup>

### 1.2.7.1. Características de la información facilitada en el ámbito de la investigación clínica.

Cuando nos preguntamos sobre qué tipo y cantidad de información debería ser facilitada en el ámbito de la investigación clínica no podemos aplicar los estándares comúnmente utilizados en la relación clínica entre un médico y su paciente.

En el caso de la relación en el contexto de la práctica clínica<sup>198</sup> se genera un compromiso tácito entre médico y paciente que consiste en que aquel ofrecerá medios diagnósticos y terapéuticos científicamente contrastados lo que hace que en circunstancias justificadas sea posible:

- Utilizar el criterio de comunicar los *riesgos materiales*<sup>199</sup> que desearía conocer una persona razonable, es decir, los muy graves aunque muy poco frecuentes o los muy frecuentes aunque muy poco graves.
- Omitir datos al enfermo en virtud del denominado *privilegio terapéutico* que se fundamenta en el principio de no maleficencia.

Sin embargo, en la relación derivada de la investigación clínica existen unos factores que complejizan y hacen más necesaria la exhaustividad de la información ya que la investigación se realiza cuando no hay un acuerdo común en un determinado campo, no existe evidencia científica de que sea benéfica, y sí existe incertidumbre sobre los riesgos que deberá asumir el sujeto participante.

Se ha propuesto el estándar del *voluntario razonable*<sup>46</sup> que consiste en dar una información de tal extensión y naturaleza, que sabiendo que el procedimiento a investigar no es necesario para su cuidado, aunque puede serle beneficioso, y tampoco quizás totalmente comprendido por la ciencia, pueda decidir si desea participar en la búsqueda de más conocimientos.

En este caso la aceptación debe ser sometida a una decisión completamente voluntaria y libre de elementos persuasivos, manipulativos o coactivos para participar o no en el estudio ya que no existe una obligación ética absoluta de participar aunque la participación constituya un acto generoso de solidaridad que a veces puede estar urgido por una necesidad grave de investigación de un tratamiento en concreto y la idoneidad del sujeto para la participación en dicho estudio.<sup>200</sup> En este punto los sujetos de una investigación tienen un papel importante en la protección de sus propios intereses<sup>1</sup> aunque también deberían estar abiertos a una posible colaboración.

#### **1.2.7.2. Elementos del proceso de la información.**

El proceso de información incluye tres elementos: revelación de información a los potenciales participantes en la investigación, certeza de que han comprendido la información revelada y seguridad de su voluntariedad en la participación.<sup>46 -201-202-203</sup>

- En cuanto a la *información*, la exigencia ética se dirige a garantizar la veracidad, la sencillez y la suficiencia de la cantidad de la información.

La revelación de información debe ser suficiente para que una persona pueda decidir si desea participar en la obtención de nuevos conocimientos. Incluso cuando sea posible prever algunos beneficios directos para los participantes, debería ser mantenido este estándar de información porque la investigación incluye riesgos inherentes e incertidumbre y siempre mantiene su objetivo de obtener nuevos conocimientos.

El Código de Nuremberg propone los aspectos más importantes de la investigación de los que se hace obligatorio informar: naturaleza, duración, propósito, método, formas mediante las que se llevará a cabo, inconvenientes y riesgos que puedan presentarse, los

efectos sobre la salud que puedan derivarse de su participación. El Real Decreto 561/1993 de 16 de abril sobre Requisitos para la realización de Ensayos Clínicos con Medicamentos en España, incluye unos elementos mínimos de información obligatoria a incluir en la hoja de información referente a los diversos aspectos del ensayo clínico.

Estos elementos reflejados en la legislación pueden considerarse en España como criterios éticos mínimos para la Hoja de Información. En el cuestionario hemos incorporado diez aspectos con 179 variables que pueden ser consultados en el apartado primero del capítulo de resultados. Estas variables han sido incorporadas desde los diversos documentos nacionales e internacionales de ética de la investigación clínica<sup>204-205</sup> y deben estar sometidas a revisión en futuras ediciones del cuestionario.

- Para asegurar la *comprensión*, la presentación de la información, en cuanto a forma y contexto, debe ser adaptada a las características de los participantes potenciales: inteligencia, capacidad de razonar, madurez y lenguaje. También depende de la habilidad, sensibilidad y deseos de comunicarse con el sujeto participante que se encuentre presente en el investigador. Se debe tener mucho cuidado en asegurarse de que los participantes han comprendido la información. Cuando el riesgo sea especialmente elevado deben realizarse esfuerzos sobreañadidos para garantizar la comprensión. En algunas situaciones, el investigador debe realizar un test oral o escrito para determinar si la información ha sido comprendida adecuadamente.<sup>206-207-208</sup>

La dificultad en la comprensión del consentimiento informado se ha informado en muchos estudios.<sup>209-210-211-212</sup> Estos estudios revelan las deficiencias en la práctica común de pedir consentimiento informado.

Las Hojas de Información suelen redactarse con el objetivo de que sean inteligibles o comprensibles por un ciudadano de cultura media.

La comprensión va a depender primariamente de seis variables:

- Capacidad y competencia del sujeto participante.
- Nivel sociocultural del sujeto participante.
- Nivel de sus conocimientos sanitarios.

- Grado de motivación del paciente.
- Nivel de complejidad formal o estructural (legibilidad) del texto.
- Nivel de complejidad del vocabulario empleado en el texto.

Existen métodos de evaluación de la capacidad o competencia del sujeto participante en la investigación como el de Drane<sup>213</sup>, el de Buchanan y Brock<sup>214</sup>, el de Michael P. Alexander<sup>215</sup>, el de Kaplan y Price<sup>216</sup> o el de Freedman, Stus y Gordon<sup>217</sup> entre otros. Estos métodos serían de utilidad en caso de que existan dudas sobre la competencia de un sujeto para la comprensión del significado de su participación en el ensayo y las posibles consecuencias que asume.

Pueden necesitarse medidas especiales cuando la comprensión se encuentra severamente limitada, por ejemplo debido a condiciones de inmadurez, incapacidad mental o situación de vulnerabilidad de otros tipos. En estos casos también se requiere que además de solicitar el permiso a la persona interesada, se solicite a terceras partes para proteger mejor a los sujetos. Deben ser elegidas como terceras partes aquellas personas que estén mejor preparadas para entender la situación de incompetencia de estos sujetos y para actuar en defensa de sus intereses. Estas personas autorizadas para actuar en nombre de los sujetos deberían tener la oportunidad de observar el procedimiento de la investigación para poder retirar al sujeto de la experimentación, si de esta acción pudiera derivarse mayor beneficio para el mismo.

Es posible evaluar la complejidad del lenguaje o claridad de la información contenida en la Hoja de Información a través de métodos como los expuestos por Grundner<sup>218</sup> en 1978 con la publicación en el *American Psychologist* de un artículo en el que proponía la utilización de dos técnicas de medida de la legibilidad de los formularios escritos de consentimiento informado. Estas técnicas, utilizadas para la evaluación de libros escolares, eran la fórmula de legibilidad de Flesch, establecida ya en 1948 y la escala de legibilidad de Fry, descrita en 1968.<sup>219</sup> Aunque en nuestro país Simón P.<sup>220</sup> ha realizado una validación de la escala de legibilidad de Flesch, aún no se ha desarrollado un estudio que determine la relación entre el índice de Flesch y la comprensión real del sujeto de investigación, es decir, entre legibilidad y comprensión.<sup>221</sup>

En la guía que proponemos en este trabajo hemos incorporado una pregunta que evalúa la comprensibilidad de la Hoja de Información, que comprueba si ésta se adapta a la madurez, inteligencia, educación y sistema de creencias de un ciudadano medio. Para responder a esta pregunta podríamos haber usado el resultado del índice de Flesch adaptado por Simón P. dándole valor 1 a esta variable si el resultado de aplicar este índice hubiera sido mayor que 10. No obstante, nosotros hemos optado por realizar una valoración subjetiva y global de la legibilidad del texto sin aplicar métodos cuantitativos. En futuras ediciones de la guía podría incorporarse el resultado del índice de Flesch, adaptado por Pablo Simón para decidir sobre la corrección ética de esta variable.

Para mejorar la comprensibilidad y legibilidad de las Hojas de Información, son de utilidad las recomendaciones de Ogloff y Otto<sup>222</sup>: intentar hacerlas lo más legibles posible; hacer leer la Hoja de Información a alguien con la misma educación y edad que aquel al que va dirigido el ensayo para determinar si puede entenderla, solicitar a los posibles participantes que expliquen los procedimientos del ensayo con sus propias palabras y proporcionar a los pacientes un tiempo mínimo de 15 minutos entre el momento en que la Hoja de Información es leída (y explicada) y el momento en que se pregunta si está de acuerdo en participar.

En nuestro cuestionario hemos incorporado un método sencillo pero eficaz para medir la complejidad del lenguaje y que ha consistido en calcular el porcentaje de tecnicismos presentes en el texto.<sup>223</sup> Para una persona de nivel cultural medio la complejidad de la frase no debiera ofrecer dificultad para su comprensión, sin embargo, el uso de palabras propias de una profesión como es la medicina no tienen por qué ser entendidas por un ciudadano medio y requieren de explicación o de una formulación en sinónimos más sencillos.

La complejidad o claridad de la Hoja de Información va a depender sobre todo del número de tecnicismo utilizado y del tipo de lenguaje empleado que debe adaptarse a la madurez, inteligencia, educación y sistema de creencias de un ciudadano medio. Es esencial que el texto se encuentre redactado en el idioma del sujeto participante.

Por otra parte, es importante enfatizar la importancia del proceso de información ya que la firma de un escrito es sólo el reflejo de una aceptación informada libre y voluntariamente.

La Comisión Nacional de los Estados Unidos de Norteamérica recomienda que la Agencia Nacional de Investigación (*National Office of Human Research Oversight*) debería implantar normas que se orienten a enfatizar más el proceso de asegurar el consentimiento informado que la presentación formal de este consentimiento. Afirma que debería proveer una guía práctica para uso de los Comités de Ética de la Investigación e investigadores sobre cómo asegurar que los futuros participantes son provistos de una información apropiada, cómo asegurar que los participantes potenciales comprenden la información que se les comunica y cómo asegurar que los participantes continúan realizando decisiones voluntarias e informadas a través del desarrollo de la investigación.

Los Comités de Ética de la Investigación deberían monitorizar los procesos de consentimiento informado cuando los beneficios de tal monitorización en relación con los costes, pudiera aumentar significativamente la protección sobre los sujetos de la investigación.

Garantizar la *voluntariedad* en la participación incluye el respeto a la autonomía de las personas y la protección eficaz de los que no son capaces de expresar libremente su propio consentimiento.<sup>46</sup> Es difícil evaluar el grado en que los pacientes entienden la Hoja de Información antes de ser incluidos en el estudio. El proceso debe estar libre de coerción y de influencias indebidas para que el consentimiento sea voluntariamente otorgado.<sup>224</sup>

Las acciones que deben evitarse en orden a garantizar la voluntariedad en la información son las siguientes:<sup>225-226-15</sup>

*Persuasión o inducción:*<sup>46-199-227</sup> se da cuando el sujeto es sometido a un procedimiento sin darle la oportunidad de que efectúe ningún tipo de elección o cuando se ofrece una excesiva, no garantizada, inapropiada o impropia recompensa u otra propuesta con el objetivo de obtener el consentimiento. Ofrecimientos que habitualmente podrían ser aceptables pueden llegar a ser una influencia indebida si el sujeto es especialmente vulnerable.

*Coacción:*<sup>46-199</sup> se produce cuando la persona está amenazada por otra de forma implícita o explícita, con consecuencias no deseadas y evitables si accede a sus requerimientos.

*Manipulación:*<sup>46 -199-200-228</sup> se da en los casos en que se presenta la información de tal manera que le empuje a tomar una decisión determinada. Toda acción manipuladora está encaminada a obtener de los individuos una determinada conducta adecuada con los intereses del manipulador, pero sin que los manipulados sean conscientes, es decir, creando en ellos una “falsa conciencia” según la cual crean que actúan libremente y por sí mismos.

En el cuestionario se ha incorporado la evaluación de la voluntariedad a todos los aspectos valorando si el lenguaje utilizado ha sido o no, persuasivo, coactivo o manipulativo. La valoración de este aspecto ha sido cualitativa y realizada por un sólo evaluador. Habría que profundizar en reglas, normas o criterios de evaluar este aspecto que resulta imprescindible para la obtención de un consentimiento informado.

También se ha incorporado una variable que explora si se ha llegado a comprobar la comprensión de la Hoja de Información mediante test o preguntas lo que nos orientaría a que la decisión se toma con un correcto grado de conocimiento y por lo tanto de libertad.

Es importante resaltar el hecho de que éticamente es necesario enfatizar el proceso de información más que la forma de su documentación. Es más eficaz la comunicación verbal considerada y ejecutada como un proceso activo que la transmisión de información sólo mediante documentos escritos, ya que de la primera forma se garantiza mejor que el sujeto participante realice elecciones informadas y voluntarias.<sup>7</sup>

#### **1.2.8. EL CONSENTIMIENTO INFORMADO.**

Aunque en su dimensión social el principio de la solidaridad admite la licitud de pedir a alguien en particular una cuota de sacrificio o de riesgo por el bien de toda la sociedad de la

que se es miembro,<sup>79</sup> la sociedad, representada por el investigador, no debe pedir a un sujeto que corra un riesgo mayor que aquel que ese sujeto en particular se exigiría a sí mismo.

Es imprescindible que el sujeto otorgue libremente su consentimiento informado antes de poder ser incluido en su ensayo clínico.<sup>229-230-231-232-233</sup>

### **1.2.8.1. Concepto de consentimiento informado.**

El consentimiento informado<sup>234</sup> es el procedimiento que garantiza que el sujeto ha expresado voluntariamente su intención de participar en el ensayo clínico, después de haber comprendido la información que se le ha dado acerca de los objetivos del estudio, beneficios, incomodidades y riesgos previstos, alternativas posibles, derechos y responsabilidades. El documento de consentimiento informado acredita que dicho consentimiento ha sido otorgado.

En el cuestionario se incorporan variables como el tipo de consentimiento según sea escrito, verbal ante testigo o del representante siguiendo los tipos que prevé la ley española. En esta variable se podría incluir en el futuro si el documento ha sido otorgado en una situación de urgencia asistencial o no, aunque sea esta una situación en la que el consentimiento informado puede ser omitido.<sup>235</sup> En estos casos de urgencia la excepción al consentimiento debe ser previamente autorizada y regulada por un Comité Ético de Investigación Clínica.

### **1.2.8.2. La corrección ética del procedimiento de obtención del consentimiento informado.**

En cuanto a la calidad del procedimiento de obtención del consentimiento informado, el primer responsable de determinar esta calidad es la persona que inicia, dirige o implica a otro en la investigación.<sup>15</sup> Se explora el momento en que se otorga el consentimiento, quién es la persona que solicita dicho consentimiento, si los tipos de consentimiento utilizados son los correctos respecto a los criterios de selección, si existe un periodo de reflexión previo y si se va a invitar a preguntar sobre la información ofrecida.

La obtención del consentimiento informado es un proceso que comienza cuando se hace el contacto inicial con un posible participante y continúa durante todo el estudio. Informando a los sujetos participantes, repitiendo y explicando, contestando sus preguntas a medida que

surgen, y asegurándose de que cada procedimiento es entendido por cada uno de ellos, el equipo de investigación no sólo obtiene el consentimiento informado de los participantes sino que, además, manifiesta un profundo respeto por su dignidad.<sup>236-237</sup>

En lo que se refiere al procedimiento informativo por el que el sujeto otorga libremente su consentimiento es necesario que se produzca la comunicación de la hoja de información y documento de consentimiento informado antes de ser incluido en el ensayo y haciendo constar que la información será un proceso continuo durante el tiempo en que dure la participación en el mismo. No obstante, únicamente examinando el protocolo no resulta posible evaluar el proceso de la información, en el sentido de si realmente ha existido un intercambio de información que minimice los problemas de comprensión por parte del paciente, o, por el contrario, se ha limitado a facilitar un formulario como si se tratara de un simple trámite.<sup>238-239-240</sup>

La persona que debe informar al sujeto candidato será preferiblemente un investigador distinto a su médico habitual, a fin de evitar influencias indebidas derivadas de la relación de confianza que se suele generar entre médico y paciente. Si se solicitara por el médico responsable del sujeto como paciente, el médico deberá explicitar claramente que el estudio supone investigación.

Una cuestión relevante es constatar la competencia del sujeto de investigación respecto a otorgar consentimiento informado para su inclusión en un ensayo clínico con medicamentos. Sobre la evaluación de la capacidad existen abundantes fuentes bibliográficas<sup>241-242</sup> que plantean métodos específicos. Probablemente, convendría incluir como material complementario métodos de evaluación de la competencia en futuras versiones de la guía propuesta.

En las variables “escrito”, “oral”, “del representante” y “urgente” se incluyen los criterios que incorporan las exigencias de la ley de Ensayos Clínicos en España<sup>243</sup> a las que se añaden otros criterios éticos que se proponen en las normativas y códigos internacionales.<sup>244-245</sup>

Es conveniente incorporar en los documentos de consentimiento informado los datos referentes a la protección de los mismos que exige la ley nacional de Protección de Datos.<sup>246</sup> Esta medida

mejorará el cuestionario, aunque es un requisito que no suele incluirse hoy en día, al menos, en los protocolos que hemos valorado.

Las Norma Común de Estados Unidos requiere, con limitadas excepciones, que el consentimiento informado sea documentado usando un formato escrito aprobado por el Comité de Ética de la Investigación y firmado por el participante.<sup>247</sup> La ley española regula la obtención formal del consentimiento dando varias posibilidades ya explicadas.<sup>248</sup>

En cualquier caso, la omisión del consentimiento escrito debe ser aprobada por un Comité de Ética de la Investigación.

Algunas personas, tales como niños pequeños, muchos adultos con graves trastornos mentales o conductuales, y muchas otras que no están del todo familiarizadas con los conceptos médicos modernos, están limitadas en su capacidad de otorgar un consentimiento debidamente informado. Puesto que su consentimiento podría implicar una participación pasiva y sin capacidad de comprensión, los investigadores no deben presumir que el consentimiento otorgado por esas personas vulnerables es válido sin la aprobación previa de un organismo independiente de evaluación ética. Cuando una persona es incapaz de tomar una decisión informada en cuanto a participar en una investigación, el investigador debe obtener el consentimiento de su tutor legal o representante debidamente autorizado.<sup>249-250-251</sup> Si una persona considerada legalmente incompetente es capaz de otorgar su asentimiento a participar o no en la investigación, el investigador debe obtenerlo antes del consentimiento del representante legal.<sup>252-253</sup>

Durante el curso de la investigación el sujeto participante o su representante debe tener la libertad de poder finalizarlo si llega a un estado físico o mental en el que la continuación del estudio le parezca imposible<sup>254</sup> y sin expresión de causa, sin que por ello se derive para él responsabilidad ni perjuicio alguno.<sup>255</sup>

### **1.2.9. SEGURO.**

Un elemento imprescindible para garantizar la compensación de posibles daños al sujeto participante en la investigación es la existencia de un contrato de seguro para el ensayo.<sup>256</sup>

Aunque la investigación produzca grandes beneficios para la sociedad, puede no proporcionar beneficios directos para los individuos que participan como sujetos de experimentación y los riesgos de daño a los que estos se encuentran sometidos pueden ser significativos.

Es importante preguntarse si la investigación que se realiza sobre seres humanos es una actividad que se justifica éticamente y preguntarse, además, sobre el tipo de protección y de normas que son necesarias para garantizar que los sujetos humanos participantes están realmente protegidos.<sup>51</sup>

#### **1.2.9.1. El derecho a indemnización por perjuicios derivados de la investigación.**

Los participantes en actividades de investigación que sufran lesiones como resultado de su participación tienen derecho a una ayuda financiera o de otro tipo que los indemnice equitativamente por todo daño o invalidez temporal o permanente. En el caso de muerte, la familia tiene derecho a una indemnización material. No se puede renunciar al derecho a la indemnización.<sup>257</sup>

Una de las medidas importantes para hacer eficaz esta protección, si se produjera algún acontecimiento adverso que produjera daños es la existencia de un seguro que cubra la responsabilidad civil inherente al estudio de investigación.<sup>258</sup>

El promotor del ensayo es el responsable de la contratación de dicho seguro de responsabilidad civil y éste cubrirá las responsabilidades del promotor, del investigador y sus colaboradores y del titular del hospital o centro donde el ensayo se realice.<sup>259</sup>

En el cuestionario se han incluido los requisitos que la ley española de ensayos clínicos exige a las pólizas de los seguros a contratar previamente a la realización de la investigación. También se añade la posibilidad de que la indemnización prevista supere lo dispuesto por la ley.

El Comité Ético de Investigación Clínica comprobará la previsión de la compensación y tratamiento que se ofrecerá a los sujetos participantes en caso de lesión o muerte atribuibles al

ensayo clínico, y del seguro o indemnización para cubrir las responsabilidades del promotor, del investigador y sus colaboradores y del titular del hospital o centro donde el ensayo se realice.<sup>260</sup>

#### **1.2.10. CONFIDENCIALIDAD.**

Toda investigación ya sea clínica, epidemiológica, sobre servicios de salud o sobre ciencias sociales incluye asuntos relativos a la protección de la privacidad y confidencialidad.

Debe protegerse la confidencialidad de los registros que pudieran identificar a los sujetos, respetando la privacidad y las normas de confidencialidad de acuerdo con los requisitos reguladores pertinentes.<sup>261</sup>

En este aspecto “confidencialidad”, en la guía propuesta se ha incluido la variable “garantías” que explora el procedimiento y las medidas que el protocolo estudiado incluye para garantizar la confidencialidad de los datos y la identificación de los sujetos participantes.

##### **1.2.10.1. Conceptos de privacidad y confidencialidad.**

En este punto es conveniente distinguir los conceptos de privacidad y confidencialidad.<sup>1</sup>

La *privacidad* se refiere a las personas y a su interés en controlar el acceso de otros a sí mismos.<sup>262</sup> En el contexto de la investigación, la privacidad se refiere a cómo los investigadores toman o acceden a los datos que identifican a los participantes. La protección de la privacidad sigue naturalmente al principio de respeto a las personas.<sup>263</sup> Respecto a la imagen y autonomía de los individuos, los investigadores deben ser sensibles en la manera en la cual ellos interaccionan con los participantes que son quienes están decidiendo si revelar o retener la información.

La *confidencialidad*, por otra parte, se refiere a los datos identificables. Es una extensión del concepto de privacidad en lo que se refiere al acuerdo entre el participante y el investigador acerca de cómo los datos del participante serán manejados y a quién serán revelados. Los participantes se interesan acerca de la revelación no autorizada o inadvertida de sus datos.

Mientras los participantes y el público son generalmente soporte de la investigación, a menudo ellos quieren estar seguros que tienen el control de acceso a su información y que los abusos potenciales de confianza respecto a su información son minimizados. Ofrecemos la siguiente definición de confidencialidad: es la protección de datos identificables a través del acuerdo entre los participantes y los investigadores acerca de quién puede tener acceso a los datos y cómo los datos serán manejados en orden al control sobre su acceso.

Deben tomarse toda clase de precauciones para resguardar la intimidad de los individuos y la confidencialidad de la información del paciente.<sup>264</sup>

El proceso de reclutamiento y los pasos para ser incorporados al estudio deben estar sometidos a la protección de la privacidad y confidencialidad.<sup>153</sup>

Es necesario que las normativas que usen los Comités de Ética de la Investigación incluyan medidas concretas para la protección de datos de carácter personal.<sup>265-266.267</sup>

La información sobre cómo se ha establecido la codificación de los datos, dónde se guardará y cuándo, cómo y por quién se podrá conocer en caso de una emergencia debe ser incluida en el protocolo de ensayo clínico.<sup>153</sup>

## **V.2. DISCUSIÓN SOBRE LOS RESULTADOS DE APLICAR LA GUÍA EN UNA MUESTRA DE PROTOCOLOS DE ENSAYOS CLÍNICOS CON MEDICAMENTOS.**

### **2.1. Discusión global de los resultados.**

No hemos encontrado en la literatura científica datos recientes en nuestro medio acerca de la valoración de aspectos éticos de los protocolos de ensayos clínicos con medicamentos excepto el estudio realizado por *Ordovás Baines JP., et al.*<sup>221</sup> Por tanto, para realizar la discusión de los resultados se han contrastado los resultados obtenidos con dicho estudio y con las normativas éticas de referencia.

La evaluación realizada en la muestra se trata de un estudio piloto orientado a valorar la aplicabilidad del cuestionario diseñado. Por tanto, para obtener conclusiones sobre la corrección ética de la investigación clínica en nuestro país, deberá aplicarse a otras diversas muestras que incrementen la representatividad de la población general de ensayos y también debería validarse su aplicabilidad en las distintas líneas de grupos farmacológicos. Algunos grupos farmacológicos en los que nos parece más prioritario evaluar en el futuro la aplicabilidad de esta guía es el tratamiento de quimioterapia oncológica<sup>268</sup> y el de psicofármacos,<sup>269-270</sup> por las características especiales que presentan.

No obstante, los resultados globales encontrados al aplicar la guía propuesta a la muestra seleccionada demuestran un grado de corrección ética que puede ser mejorado. Estos resultados se matizan en el análisis particular de cada uno de los aspectos evaluados, lo que comentaremos sucesivamente en este capítulo de la tesis.

### **2.2. Discusión de los resultados por Áreas Éticas.**

#### **2.2.1. DATOS GENERALES**

De los datos descriptivos se destaca, por una parte, el hecho de que el 38.46% de los protocolos que se inician en el 2001 se han elaborado en años anteriores nos sugiere que el inicio de los protocolos pudiera retrasarse por las modificaciones exigidas desde el Comité

Ético de Investigación Clínica, lo cual se necesitaría comprobar en un estudio específico. El retraso de autorización de los estudios de investigación es una de las preocupaciones principales hoy día en la gestión de los ensayos clínicos con medicamentos, aunque ha mejorado en los últimos años gracias a la simplificación del trámite.<sup>271</sup> Una dificultad añadida al retraso es que las normas éticas de investigación clínica pueden ir modificándose en periodos de tiempo relativamente breves y así es más dificultoso su uso para la evaluación. En nuestro caso, incide la modificación de la declaración de Helsinki y las Normas de la Unión Europea 2001 sobre sujetos vulnerables.

Un dato que parece relevante es que la mitad de los protocolos se plantean investigar con sustancias ya autorizadas pero en un uso distinto. Esto supone que existe una proporción elevada de protocolos en la que ya se ha establecido un nivel de seguridad aceptable para ciertas indicaciones. Aunque este es un dato a tener en cuenta para el análisis del riesgo esperado que se está proponiendo al sujeto de la investigación, no hay que olvidar el hecho de que la indicación para una enfermedad o situación clínica de mayor o menos gravedad influye en el mayor o menor grado de aceptabilidad del riesgo esperado al aplicar dicho fármaco.

Prácticamente la totalidad de los protocolos incluyen datos básicos sobre el promotor y el responsable o director técnico del estudio. Sin embargo, sólo en el 78% se citan datos detallados. Alcanzar mayor grado de detalle en este aspecto podría suponer mayores garantías para el desarrollo de la investigación y fluidez de la comunicación al situar con mejor conocimiento la ubicación, identidad y medios de comunicación con ambos agentes, promotor y director técnico.

### **2.2.2. CONTEXTO DE LA INVESTIGACIÓN**

El grado de corrección ética, globalmente considerada, que ha resultado de aplicar el cuestionario en este aspecto es del 54.01%, por lo que valoramos un grado de corrección ética global mejorable en el 45.99% de los criterios.

Los resultados con puntuaciones más bajas se relacionan con las variables que se refieren al puesto de trabajo o al curriculum de los investigadores. Este dato puede estar justificado ya que el conocimiento que posee el Comité Ético de Investigación Clínica Local<sup>272</sup> sobre las

personas que se ofrecen como investigadores principal o colaboradores está garantizado por la pertenencia de estos profesionales a la plantilla del propio hospital. No obstante al aplicar el cuestionario se constata una carencia de información formal sobre los mismos que consideramos importante que se refleje pues es una manera de ofrecer, también formalmente, las necesarias garantías.<sup>153 -273-274-275-276</sup>

En cuanto a la comprobación sobre el monitor,<sup>277</sup> destacamos la escasa información sobre la cualificación técnica<sup>278</sup> que sólo se aporta en el 10.26% de los casos. Sólo en el 23.08% de los protocolos estudiados el monitor es proporcionado por una empresa especializada. Esta formación no sólo debe constar respecto a los aspectos científicos o técnicos sino también respecto a los aspectos éticos y legales.

### **2.2.3. JUSTIFICACIÓN**

#### **2.2.3.1. Indeterminación clínica.**

La indeterminación clínica consigue una puntuación del 89.74% de corrección ética. Este es un dato que se ha comprobado al analizar la información científica contenida en los protocolos de ensayos clínicos y que, no obstante, consideramos necesita ser contrastado aplicando los criterios de evidencia científica.

La pregunta sobre la existencia de terapéutica claramente definida, queda algo imprecisa, por el término “claramente” que es interpretable según el evaluador. Es importante seguir trabajando para llegar a un consenso acerca de cuáles son las características que debería poseer una terapéutica claramente definida para una indicación, lo que se ha venido en llamar *gold standard o terapia patrón*, ya que el logro de un medicamento que cumpla estas características implicará que aquella indicación se considere debidamente atendida según unos criterios científicos contrastados.

#### **2.2.3.2. La pertinencia científica.**

La evaluación de la pertinencia científica ha obtenido una puntuación del 54.64% en la muestra estudiada. Este bajo grado de corrección ética se explica porque la indicación de los

límites de las expectativas sobre el nuevo producto de investigación es un dato que no se incluye en los protocolos estudiados. Sin embargo, se obtiene que en el 87.18% de los casos se constatan evidencias científicas que justifican el estudio y en el 86.84% se justifica el beneficio del nuevo producto sobre la base de estudios científicos previos. Como hemos comentado en aspectos anteriores, estas valoraciones deben estar sometidas a la aplicación de criterios de evidencia científica.<sup>279</sup>

### **2.2.3.3. Datos preclínicos.**

Es importante señalar que en el 100% de los protocolos se constata que los datos preclínicos garantizan que los riesgos esperados para el sujeto de la investigación son admisibles.<sup>280</sup> No obstante, esta afirmación debe ser completada por los estudios toxicológicos clínicos, ya que, en general, el contenido de esta variable sólo autoriza a iniciar pruebas en sujetos voluntarios sanos. Como más adelante analizaremos en este capítulo de discusión, la aceptabilidad de los riesgos esperados para el sujeto no sólo va a estar en función de los estudios previos a su uso clínico, sino que en esta valoración van a influir otros parámetros, entre los que incluimos la magnitud y probabilidad de los riesgos esperados, la gravedad de la enfermedad que padecen los sujetos de la investigación, su grado de vulnerabilidad o la comparación con el tipo y grado de los beneficios esperados.

### **2.2.4. DISEÑO.**

#### **2.2.4.1. Descripción del perfil del diseño.**

Prácticamente la mitad de los protocolos es de diseño unicéntrico o multicéntrico nacional, mientras que el resto se realiza con carácter multicéntrico e internacional. Ya que en el ámbito internacional se utilizan diversos códigos y declaraciones sobre ética de la investigación clínica, a pesar de los intentos de armonización de estas normativas, es posible que al aplicar el cuestionario se evidencien grados de corrección ética diversos según los países donde se ubiquen los promotores. Esta apreciación debería ser el objeto de futuras investigaciones.

Otro campo abierto a la investigación de la eticidad es la consideración de diversos perfiles éticos relacionados con las fases de los protocolos. En nuestro estudio se evidencia cómo el

5.13% de los protocolos son de fase II, el 61.54% de los casos son de Fase III y el 30.77% de los mismos de fase IV. Ordovás JP *et al*<sup>221</sup> también encuentran en su estudio un 2.00% de protocolos en fase I, el 5.90% en fase II, el 62.40% en fase III y el 29.70% en fase IV. Cabría preguntarse sobre las diferencias en la comprobación de criterios éticos para cada una de estas fases.

Las fases iniciales, Fase I o Fase II temprana, de los ensayos clínicos pueden no proporcionar un beneficio directo a los sujetos de la investigación,<sup>281</sup> lo que exige para su realización medidas especiales de minimización del riesgo.

Por otra parte, la frecuencia de las fases III y IV sitúan la investigación en su fase clínica. Aquí convendría aclarar el rol del investigador y diferenciarlo del médico responsable de la salud del sujeto de investigación sobre todo en los casos de ensayos que planteen un mayor riesgo esperado o que incorporen sujetos especialmente vulnerables.

Destacamos los resultados obtenidos en cuanto al uso de periodo de lavado y placebos. Ambos son utilizados frecuentemente, el periodo de lavado en una cuarta parte de los protocolos y el placebo para obtener condiciones ciegas del diseño en el 41.03% de los casos.

#### **2.2.4.2. Condiciones**

Las condiciones del diseño recogidas en el cuestionario y comprobadas constatando su existencia en los protocolos estudiados han obtenido una puntuación elevada, del 77.46%. Este resultado obtenido se refiere a la inclusión en el protocolo de los elementos mencionados en el cuestionario y por lo tanto no supone la adecuación científica de los mismos que debiera ser evaluada por expertos en el Comité Ético de Investigación Clínica. Destaca, no obstante el hecho de que sólo en dos protocolos se explicita una estimación de la validez interna y externa. Consideramos que la inclusión de esta valoración contribuiría al análisis de la pertinencia científica de su realización.<sup>282</sup>

#### **2.2.4.3. Acontecimientos adversos**

La definición de los efectos adversos, sus criterios de imputabilidad, los métodos de recogida y los procedimientos adecuados de notificación quedan suficientemente comprobados en la muestra; sin embargo, sólo en la mitad de los casos se prevén métodos adecuados de actuación en el caso de reacciones adversas. Este resultado puede explicarse porque el promotor entienda que el sujeto de investigación está suficientemente atendido por un médico competente en nuestro medio, ya que la investigación se desarrolla en el ámbito del Sistema Nacional de Salud. Una mejor delimitación de los procedimientos de actuación en caso de reacciones adversas asumiendo las correspondientes responsabilidades y atribuyendo responsables sobre esta cuestión aumentaría las garantías éticas de la investigación.

Por otra parte, se ha constatado que los acontecimientos adversos se especifican según su probabilidad y magnitud esperadas sólo en un 60.53% de la muestra. Esta escasa delimitación dificulta la evaluación de riesgos, por lo que la información más detallada sobre este punto mejoraría el método de evaluación de un aspecto ético especialmente relevante como es la estimación del riesgo esperado.

#### **2.2.4.4. Criterios de retirada**

"Los médicos deben abstenerse de participar en proyectos de investigación en seres humanos a menos que estén seguros de que los riesgos inherentes han sido adecuadamente evaluados y de que es posible hacerles frente de manera satisfactoria. Deben suspender 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".<sup>283</sup>

La corrección ética de los criterios de retirada alcanza el 71.28% de la muestra.

Dado que este es un parámetro básico para la seguridad del sujeto de investigación y para garantizar la corrección científica del estudio, la valoración de este porcentaje es de baja corrección ética.

#### **2.2.4.5. Periodo de Lavado**

El grado de corrección ética que se refiere al periodo de lavado alcanza sólo al 19.05% de los criterios evaluados. Este bajo grado de corrección ética nos orienta a la poca relevancia que se otorga al periodo de lavado como momento importante de posibilidad de riesgo en un ensayo clínico con medicamentos.

Esta variable debería ser especialmente tenida en cuenta si la retirada de medicación habitual puede originar daños mayores a los mínimos.

#### **2.2.4.6. Placebos**

Se utilizan placebos para facilitar el ciego en el 41.03% de los protocolos estudiados, en el periodo de lavado en el 5.13% y para doble enmascaramiento en el 15.36%. El grado de corrección ética global en nuestra serie para el uso de placebos es del 64.08%. Ordovás JP *et al*<sup>221</sup> informan de un 18% de los ensayos en que se utilizaba placebo, mientras que el 52.50% usó un fármaco activo para el grupo control y el 28.70% fueron estudios no comparativos.

Es destacable que el 95.45% del uso de placebos para obtener el ciego es informado en las Hojas de Información. Sin embargo, nos encontramos con que en estas mismas hojas sólo se describen en detalle los riesgos y beneficios del uso del placebo en un 11.11% de los casos.

Se ha comprobado que la falta de uso del fármaco actual no provocará lesión permanente o fatal en el 89.47% de los protocolos estudiados, pero sólo en el 23.53% la enfermedad permite placebo sin que el sujeto sufra riesgos mayores al mínimo. Estos datos informan de que con el uso de placebos realmente se suele someter al sujeto de investigación a riesgos mayores que los mínimos pero que estos no se esperan que lleguen a originar lesiones permanentes o fatales.<sup>284</sup> El 78.95% de los ensayos que incluyen placebos cumplen criterios éticos para los mismos.

#### **2.2.5. SELECCIÓN.**

Las razones específicas por la que se incorporan participantes en la investigación que no pueden otorgar su consentimiento informado deben ser estipuladas en el protocolo

experimental que se presenta para consideración y aprobación del comité de evaluación.<sup>285</sup> Esta información no suele encontrarse en los protocolos evaluados en este estudio.

#### **2.2.5.1. Perfil de la selección de sujetos participantes.**

De los datos descriptivos es destacable que existe un equilibrio entre la posible participación de hombres y de mujeres. Aunque la inclusión de mujeres en los ensayos clínicos es una exigencia científica,<sup>286</sup> se ha discriminado a las mujeres en la mayoría de las sociedades con respecto a su participación como sujetos en actividades de investigación.<sup>287</sup> Los resultados de nuestro estudio indican que no sucede así en nuestro medio. Medidas especiales de seguridad deben ser incorporadas a los protocolos donde participan mujeres que pueden quedar embarazadas o que ya lo estén.<sup>288</sup>

#### **2.2.5.2. Valoración de la vulnerabilidad cognitiva.**

La Vulnerabilidad cognitiva se da en el caso de que los futuros sujetos participantes no sean suficientemente capaces de comprender la información, deliberar y tomar decisiones acerca de su participación en el estudio de investigación.<sup>289</sup> En la muestra estudiada en el 18.42% de los protocolos estudiados no se incluyen criterios de capacidad psíquica. La indefinición de estos datos en la selección abre la puerta a la inclusión de sujetos vulnerables no identificables por los Comités Éticos de Investigación Clínica.

La vulnerabilidad cognitiva puede darse por dos razones:

1. Vulnerabilidad cognitiva relacionada con la capacidad de realizar elecciones informadas pero sólo hasta un cierto punto (p.e. niños jóvenes, adultos con dificultades cognitivas que afectan a la capacidad de decisión).
2. Vulnerabilidad cognitiva de carácter situacional, lo que significa que no han perdido capacidad pero se encuentran en una situación que no les permite ejercitar su capacidad con efectividad (p.e. en situaciones de emergencia que no implican pérdida de capacidad, o en situaciones en las que los participantes e investigadores hablen diferentes idiomas). En estos casos los procedimientos estándar disponibles de consentimiento informado no son suficientes.

Donde no sea posible obtener un consentimiento informado de futuros participantes con vulnerabilidad cognitiva deben utilizarse formas apropiadas de toma de decisiones subrogadas.<sup>290</sup> En tal caso, si es posible el asentimiento del sujeto participante éste debe ser otorgado para ser incluido en el estudio. El asentimiento se refiere al acuerdo afirmativo de participar.<sup>291</sup> No obstante, el mero asentimiento no debe considerarse como consentimiento informado y por lo tanto no es suficiente para autorizar la participación.<sup>292</sup>

En un proceso apropiado para un consentimiento informado correcto, el asentimiento debería ser solicitado y adaptado al nivel de comprensión de los futuros participantes. Cualquier objeción por parte de los futuros sujetos participantes para la incorporación o continuación de su participación en la investigación debería ser respetada.<sup>293</sup>

En ciertos casos no es posible ni permitir el consentimiento informado de los posibles participantes ni disponer de personas apropiadas que decidan de forma subrogada, como por ejemplo ocurre en la investigación que incluye pacientes con un traumatismo que genera estado de inconsciencia. En tales casos, la omisión del consentimiento informado puede estar justificada si los posibles participantes se encuentran en una situación de amenaza vital, los tratamientos habituales no están demostrados o son insatisfactorios, y es necesario determinar la seguridad y efectividad de intervenciones particulares.<sup>294-295</sup>

Cuando la investigación sólo puede ser realizada con personas con vulnerabilidad cognitiva, se deben realizar todos los esfuerzos para restringir la inclusión de aquellos que son capaces de dar el asentimiento (p.e. niños maduros, adultos con déficits cognitivos moderados) antes de considerar la selección de aquellos que son incapaces o menos capaces de otorgar su consentimiento.<sup>296</sup>

Si existen objeciones de algunos participantes o posibles participantes para ser incluidos o para continuar en la investigación, éstas deberían ser tenidas en cuenta, sin reparar en si la persona tiene capacidad para dar su consentimiento.<sup>297</sup>

### **2.2.5.3. La edad como factor de vulnerabilidad.**

En cuanto a la variable edad, sólo en uno de los protocolos estudiados no consta la edad mínima de inclusión ni la edad máxima. El 94.74% de los protocolos admitiría personas de 65 años o mayores. Los ancianos son considerados habitualmente como sujetos vulnerables.<sup>298</sup> La edad avanzada, por sí mismo no es un sinónimo de vulnerabilidad, sin embargo, en la medida que avanza la edad existen más posibilidades de que se adquieran atributos de vulnerabilidad: institucionalización, demencia, dependencia, etc. Estos atributos de vulnerabilidad deben ser especificados en los criterios de inclusión o exclusión de los protocolos para conocer con claridad si incluyen o no sujetos vulnerables.

El 79.49% de los protocolos incluyen sólo a personas mayores de edad. Esto quiere decir que en uno de cada 5 protocolos se incluyen a personas menores de edad. Un total de 7. Este es un dato a destacar positivamente ya que la participación de niños es indispensable para la investigación de enfermedades de la niñez y afecciones a las cuales los niños son especialmente susceptibles.<sup>299</sup> De estos protocolos, dos de los siete incluyen exclusivamente a menores de edad en edades de rango comprendido entre 4 y 17 años en un caso y 6 y 14 años en el otro. Tres de los protocolos no definen edad mínima para la selección, lo que hace que implícitamente incluya a menores de cualquier edad.

Desde nuestro punto de vista esta forma de definir la edad mínima requerida, omitiéndola, no es recomendable y puede dar lugar a confusiones indeseables sobre la edad de las personas que deben ser incluidas. En otros dos casos el límite menor de edad está especificado en los doce años. Esta es la edad en que se considera se inicia el periodo del menor con madurez suficiente para ser preguntando sobre su participación en el estudio de investigación aunque legalmente hasta la mayoría de edad haya que obtener el consentimiento de padres o tutores.

En nuestro estudio, sólo en 2 de los 7 protocolos donde se incluye a menores, el 28,57%, se ha considerado que la investigación es de alto valor científico. Esta cualificación, deseable en todo ensayo clínico, lo es con más motivo cuando se incluyen entre los sujetos de investigación a niños u otras personas vulnerables. Es una de las características que más justifica su realización siempre que los riesgos esperados resulten proporcionados.

Por otra parte, los objetivos de la investigación deben ser pertinentes a las necesidades de salud de los niños<sup>300</sup> y los fármacos estudiados deben serlo previamente en adultos hasta

comprobar su eficacia y seguridad de utilización. En nuestro estudio en la totalidad de los 7 protocolos que incluyen niños la enfermedad estudiada es propia de esta población. En dos de los protocolos no se ha realizado o no se menciona la realización de investigación previa en niños, lo que contraviene los criterios éticos.

En cuanto a la fase de diseño, de estos 7 protocolos, 4 son de Fase IV y 3 de Fase III. Esto nos indica que existen datos previos sobre eficacia y seguridad aunque no se encuentren aún confirmados.

La relación riesgo beneficio es desfavorable en la totalidad de los casos. Esta relación desfavorable es causada en 5 de los 7 casos, el 71.43%, por una deficiente minimización de los riesgos esperados. Si, en ellos, la minimización de riesgos hubiera sido especificada correctamente la proporción beneficio riesgo se hubiese valorado como éticamente correcta.

El consentimiento informado del niño dependiendo de su madurez e inteligencia debe ser solicitado, además del refrendo de los tutores legales.<sup>301</sup> En nuestra muestra se prevé solicitar el consentimiento al niño en 6 de los 7 posibles casos, el 85,71%.

#### **2.2.5.4. La hospitalización y la gravedad de la enfermedad como factores de vulnerabilidad.**

La hospitalización es un factor que favorece la vulnerabilidad. En la muestra estudiada la mayoría de los protocolos incluyen a personas en tratamiento ambulatorio. Este dato es de gran interés ya que el seguimiento ambulatorio del ensayo clínico permite una mayor libertad del paciente para retirarse si lo considera oportuno. Lo hace menos vulnerable.

El mayor grado de libertad de los pacientes ambulatorios está en relación con una menor influencia de factores como son la vulnerabilidad médica, gravedad de la enfermedad, vulnerabilidad por deferencia, vulnerabilidad institucional, económica o social que explicaremos a continuación.

La *Vulnerabilidad Médica*<sup>302</sup> incluye a los sujetos potencialmente participantes que tienen serios problemas de salud para los que no existen tratamientos estándar que sean satisfactorios (p.e. las metástasis de una neoplasia).

La variable denominada “tipo de enfermedad”, se refiere a la gravedad que presenta el sujeto de investigación. A mayor gravedad mayor vulnerabilidad. En nuestra muestra el 26.32% de los sujetos pueden presentar una enfermedad grave, el 10.53% una enfermedad crítica y el 5.26% una enfermedad terminal.

Este tipo de vulnerabilidad incrementa el riesgo de que el consentimiento informado de tales participantes pueda estar basado en una mala comprensión acerca de los beneficios potenciales o motivados por su deseo de encontrar un tratamiento. También incrementa el riesgo de que sean explotados ya sea porque los investigadores les proporcionan una información confusa respecto a los riesgos y beneficios potenciales o porque los riesgos no son razonables en relación con los beneficios potenciales.<sup>27</sup>

En la muestra estudiada, se ha verificado que en el 67.79% de los casos no consta la capacidad física exigida en los criterios de selección. La dependencia para las actividades de la vida diaria acentúa la vulnerabilidad médica.

En la investigación que implica vulnerabilidad médica, debe realizarse el esfuerzo de asegurar que se les presenta una información exacta y comprensible a los posibles sujetos de estudio. El asegurar una comprensión apropiada puede requerir más atención para clarificar la información ofrecida. Es necesario contar con alguien imparcial para que conduzca la orientación de pacientes hacia el estudio y el proceso de consentimiento informado.

#### **2.2.5.5. Otros tipos de vulnerabilidad.**

La *Vulnerabilidad por Deferencia*<sup>303</sup> se encuentra cuando los futuros participantes tienen capacidad cognitiva para consentir pero están sujetos a la autoridad de otros que pueden tener intereses independientes en que el posible participante acceda a enrolarse en el estudio de investigación. Esta subordinación no está afectada por la jerarquía formal (como ocurre en la vulnerabilidad institucional) sino por la jerarquía informal. Conlleva el riesgo de que las decisiones de los futuros participantes no sean verdaderamente voluntarias. Los médicos investigadores deberían ser especialmente cuidadosos con este tipo de vulnerabilidad porque cuando ellos orientan a sus pacientes hacia la participación en un estudio de investigación, los

pacientes pueden entender que negarse a esta orientación afectará a las actitudes de su médico hacia él y a la calidad de cuidados que recibirá. Se debe tener cuidado en diseñar la investigación de forma que el consentimiento informado sea verdaderamente voluntario y los investigadores no tomen ventaja del estado de subordinación de los futuros sujetos participantes. Si se detecta vulnerabilidad por deferencia, el consentimiento informado debe ser obtenido por un médico bien informado que no participe en la investigación y que nada tenga que ver con aquella relación. El cuestionario incorpora preguntas en este sentido.

Otros tipos de vulnerabilidad que no hemos evaluado y que podrían incorporarse en futuras ampliaciones del cuestionario son:

La *Vulnerabilidad Institucional* se da cuando los posibles participantes tienen capacidad cognitiva para consentir pero se encuentran sujetos a la autoridad formal de otros que tienen intereses independientes en cuanto a si los futuros participantes accedan a tomar parte en el estudio de investigación. Los ejemplos más comúnmente citados respecto a este tipo de vulnerabilidad son los presos<sup>304</sup> y los militares alistados, pero también incluye estudiantes<sup>302</sup> cuando son requeridos para participar en investigaciones que les sirven como créditos académicos o cuando tal participación podría afectar a su graduación.

La *Vulnerabilidad económica*<sup>302</sup> ocurre cuando los sujetos de estudio tienen capacidad cognoscitiva para consentir pero están en situación de desventaja respecto a la distribución de los bienes sociales y servicios como renta, alojamiento, cuidados de salud, u oportunidades o beneficios sociales.

La *Vulnerabilidad social*<sup>302</sup> sucede cuando los sujetos de investigación, aún teniendo capacidad cognitiva para decidir, pertenecen a grupos con una baja consideración social. Se refiere a que la percepción estereotipada de ciertos grupos sociales llevan a discriminación respecto a sus intereses, su salud o su contribución a la sociedad. Deberíamos esforzarnos en garantizar a estos grupos su participación real en la toma de decisiones y en que ésta se realizará dentro de un proceso supervisado.<sup>305</sup>

Los CEIC deberían garantizar que el riesgo al cual se exponen personas vulnerables será aceptable a todos los posibles participantes, esto es, aquellos que son vulnerables y los que no

lo son. A causa de que las perspectivas y experiencias de las personas vulnerables pueden diferir considerablemente de aquellas que no son vulnerables, las personas vulnerables deberían ser animadas a participar sólo en estudios diseñados con un proceso adecuado de supervisión.<sup>28</sup> Tal proceso de participación sirve como una salvaguardia importante en las investigaciones que incluyen personas vulnerables, y puede ayudar a la transparencia de las iniciativas de investigación.

De los resultados obtenidos de las variables tipo “criterios éticos” debemos destacar en el aspecto “selección” que en el 100% de los protocolos se detallan formalmente criterios clínicos de inclusión y de exclusión para el ensayo. Sin embargo, sólo en el 10.26%, 4 de los 39 protocolos, se garantiza explícitamente que no participarán personas vulnerables sin una correcta justificación.

#### **2.2.5.6. Justificación de la participación de sujetos especialmente vulnerables.**

En el 38.46% de los protocolos se incluyen sujetos con algún tipo de vulnerabilidad y de este grupo sólo es correcta la adecuada justificación en la selección de los sujetos vulnerables y su protección en el 20% del total. Esta es una carencia muy significativa que debiera ser corregida antes de autorizar la realización de los protocolos.

Se incluye en la muestra un ensayo orientado a mujeres en estado de gestación. Este tipo de investigación en mujeres gestantes, es de gran interés para mejorar la salud de este grupo de población. En este caso, se han comprobado las condiciones éticas específicas de la investigación clínica en embarazadas como son que se han completado estudios previos en animales y personas no embarazadas, que el riesgo para el feto es menor que el mínimo y que no se influye en el desarrollo del embarazo, induciendo a su terminación voluntaria.

En cuanto a la fase de diseño, el protocolo es de Fase IV, lo que nos indica que existen datos previos sobre eficacia y seguridad aunque no se encuentren aún confirmados. La relación riesgo beneficio es éticamente correcta.

Los aspectos “incapaces” que incluyen criterios éticos en la justificación de la selección de menores de edad, incapaces o con autonomía disminuida han alcanzado una puntuación baja.

Estas cifras indican que es necesario sensibilizar a los diseñadores de los protocolos de ensayos clínicos sobre el hecho de la posible vulnerabilidad de los futuros sujetos de investigación e incorporar este factor, la vulnerabilidad, a la evaluación ética sistemática de los protocolos que realizan los CEIC para que éstos garanticen el cumplimiento de los aspectos éticos de la participación de los posibles sujetos vulnerables.

## **2.2.6. RELACIÓN ENTRE RIESGO Y BENEFICIO**

### **2.2.6.1. Ventajas esperadas del nuevo fármaco.**

El obtener nuevos fármacos con igual eficacia o mayor efectividad y menores efectos secundarios presenta un gran interés terapéutico. Sin embargo, los protocolos valorados se centran en la obtención de fármacos con mayor eficacia terapéutica en el 69.23%, mientras que aspectos como una menor incidencia de efectos secundarios del nuevo fármaco sólo se espera en el 17.95% de los protocolos estudiados. Ventajas del tipo menor precio final o más efectividad sólo se espera en el 2.56% de los casos respectivamente.

### **2.2.6.2. Beneficios esperados.**

Los resultados obtenidos en el aspecto “beneficios”, han manifestado en los protocolos evaluados expectativas de posibles beneficios para el sujeto en el 100% de los casos y, por tanto, en el mismo porcentaje beneficios para el conjunto de la sociedad. El reto en la valoración de la expectativa de beneficios es realizar una comparación entre la nueva terapéutica propuesta y la disponible en el momento a fin de conocer la ganancia en la terapéutica. Para ello, una herramienta que estimamos puede ser de ayuda es el cálculo del valor intrínseco esperado para el nuevo fármaco en relación con el valor intrínseco de la terapéutica ya disponible.

Los métodos de valoración de la calidad de vida a la evaluación de los beneficios potenciales pueden incorporarse en futuros cuestionarios como indicadores adecuados de la eficacia de un tratamiento, siempre que se mida de forma rápida, científica y normalizada.<sup>306</sup>

### **2.2.6.3. Valoración de riesgos.**

En el aspecto “valoración de riesgos” aunque se realiza una valoración por la magnitud del riesgo en 36 protocolos, el 94.74%, sin embargo, la valoración por la probabilidad sólo se incluye en 27 casos, el 71.05%. Ambos datos son de gran interés y deberían incluirse, autovalorarse y explicitarse específicamente en el protocolo ya que definen dos características esenciales del riesgo al que se pretende someter a los sujetos de investigación.

### **2.2.6.4. Probabilidad del riesgo máximo en relación con su magnitud.**

La combinación de la magnitud del efecto adverso más grave y de su probabilidad ha dado como resultado que el 86.84% de los protocolos plantean someter a los sujetos de investigación a un nivel de riesgo mayor que el mínimo, mayor que el mínimo grave o mayor que el mínimo fatal.

En 9 casos, 23.68% se somete al sujeto a un riesgo mayor que el mínimo y grave. De estos 9 protocolos 6 corresponden a fármacos con un efecto inmunoterapéutico, 1 es del grupo de los antibióticos, 1 es un antivirásico y 1 es de efecto antirreumático. Para justificar la relación beneficio riesgo de estos ensayos deberían de incluirse sujetos con enfermedades en un estadio evolutivo grave, donde se espera eficacia en el uso de estos fármacos, lo ocurre en nuestra muestra en 5 de los nueve casos. Sin embargo, en 7 casos se permite la participación de enfermos leves o moderados lo que consideramos éticamente incorrecto.

En un solo caso se constata un posible efecto secundario mayor que el mínimo fatal. Se trata del único producto sanitario incluido en el estudio, un desfibrilador intracardiaco. El uso correctamente indicado de este aparato, en arritmias muy graves, puede justificar los posibles riesgos de su aplicación, siempre que los riesgos de muerte por efecto indeseable del desfibrilador sean menores a los de muerte natural por arritmia.

Sólo el 13.16% se plantea someter a los sujetos de la investigación a un riesgo mínimo o menor que el mínimo. Este porcentaje de riesgo hace necesario comprobar si la gravedad de las enfermedades a estudiar definidas por los criterios de selección y exclusión propuestos es proporcional al riesgo previsto.

#### **2.2.6.5. Minimización del riesgo de los sujetos especialmente vulnerables.**

La “minimización” del riesgo es una exigencia de cualquier estudio de investigación clínica.<sup>307</sup> No obstante, se ha evaluado sólo en los 15 protocolos de la muestra que han incluido sujetos vulnerables en sus criterios de selección. El resultado global ha sido el 42.81% de corrección en los criterios éticos comprobados. El bajo nivel de corrección se explica por la falta de medidas específica y explícitamente dispuestas para los casos en que se incluyen sujetos vulnerables. Los sujetos vulnerables no gozan de un tratamiento específico en los protocolos, ni su inclusión en los criterios de selección se menciona explícitamente. La vulnerabilidad es un factor que debe incluirse en el diseño y, en esta línea, la Unión Europea ha promulgado normas especiales al respecto.

#### **2.2.6.6. Relación entre gravedad de la enfermedad estudiada y nivel de riesgo.**

La pregunta ética respecto a la aceptabilidad del riesgo esperado incluye valorar si estos diferentes grados de riesgo esperados son aceptables en el caso de sujetos no vulnerables o en el caso en que el protocolo incluya la posibilidad de incorporar sujetos vulnerables al estudio de investigación.

Esta valoración incluye también tener en cuenta la gravedad de la enfermedad en estudio pues la relación entre la gravedad de la enfermedad de los sujetos de investigación y el riesgo esperado en magnitud y proporción es de gran interés ético ya que una mayor gravedad permite usar medidas diagnósticas y/o terapéuticas con un grado proporcional de riesgo mayor.

Para ello, en una primera etapa, se ha evaluado la relación entre gravedad de la enfermedad estudiada y el nivel de riesgo propuesto en la muestra de protocolos según los estudios toxicológicos previos al ensayo y según el tipo de sujeto de investigación no vulnerable o vulnerable. En una segunda etapa se ha comparado el resultado de la evaluación gravedad/riesgo con los beneficios esperados, previamente valorados.

#### **2.2.6.7. Relación entre los beneficios esperados y los riesgos.**

La valoración de la relación final entre los riesgos y los beneficios, según los criterios expresados en el cuestionario, es correcta en el 47.36%, del total de los 39 protocolos estudiados. Este dato se justifica por la baja proporción favorable, del 52.64%, encontrada entre la gravedad de la enfermedad estudiada y el nivel de riesgo esperado y por no encontrarse en dos de los protocolos ventajas o beneficios científicamente objetivos. Los resultados indican un desajuste o desproporción entre los factores empleados en la valoración, gravedad de la enfermedad, riesgo según su magnitud y probabilidad y beneficios potenciales, que sería necesario mejorar en los protocolos de ensayos clínicos con medicamentos para alcanzar mayores cotas de corrección ética.

El resultado de la evaluación del riesgo para el grupo de los 15 protocolos que incluyen sujetos vulnerables es incorrecta en el 100% de los casos. Pero si se hubieran diseñado medidas adecuadas u óptimas de minimización del riesgo según los casos en estos protocolos, 9 de ellos hubieran resultado con una proporción gravedad/riesgo aceptable y el número de protocolos con esta proporción aceptable sería de 29, es decir, el 76.32% de la muestra estudiada y no el 52.64% que resulta en realidad. Un nivel de riesgo dado puede llegar a ser aceptable en el caso de sujetos vulnerables si se garantiza la minimización mediante medidas estrictas de control y disminución del riesgo. Si se realizara en esta muestra una correcta u óptima minimización de los riesgos a los que se espera someter a sujetos vulnerables el grado de corrección ética se elevaría hasta el 71.05% del total.

La escasa consideración explícita de la vulnerabilidad en los criterios de selección genera una incertidumbre en cuanto a la incorporación como participantes de sujetos vulnerables haciéndola posible.

Considerar esta apertura tácita a la inclusión de sujetos vulnerables, influye en la valoración de la relación beneficio riesgo de la muestra considerada, pues ocasiona un desequilibrio en dicha proporcionalidad. Una correcta definición de la vulnerabilidad en los criterios de selección, mejoraría el grado de corrección ética del aspecto “relación beneficio riesgo”.

## **2.2.7. LA HOJA DE INFORMACIÓN**

Uno de los problemas más frecuentes que surgen al evaluar los protocolos de los ensayos clínicos lo constituyen las Hojas de Información incompletas o pobremente redactadas.<sup>308</sup> En nuestro estudio hemos comprobado un nivel de corrección ética global de la Hoja de Información del 67.86% de los criterios valorados.

#### **2.2.7.1. Valoración global de la hoja de información.**

El aspecto con mayor grado de corrección ética ha sido el denominado “duración”. Este aspecto hace referencia al tiempo y condiciones de la participación del sujeto de investigación en el ensayo y cumple el 87.32% de corrección ética. Le sigue el aspecto “metodología”, que incluye los aspectos metodológicos e instrucciones para el sujeto de investigación, con un 82.83%. Los valores más bajos se han comprobado en la información sobre el concepto de “ensayo” con un 11.40% y en el significado de investigación con un 50.94%. Aspectos como son “riesgos” y “compensaciones” se sitúan en un nivel intermedio, con 68.38% y 67.61% respectivamente. Estos resultados nos evocan el interés de los promotores por garantizar la información sobre las instrucciones que deben seguir los sujetos del ensayo ya que una adecuada conducta de los sujetos participantes asegura la calidad de los datos obtenidos para la investigación. Otras informaciones, de interés para la toma de decisión que deberá realizar el sujeto para participar, se garantizan en menor medida.

De esta forma, si analizamos los datos correspondientes a la corrección de la cantidad de información ofrecida en las Hojas de Información, encontramos que el nivel más bajo lo obtiene la información sobre el concepto de ensayo clínico con el 8% de corrección ética y en el más elevado se sitúa el 76% de la información sobre la duración de la participación del sujeto en el ensayo. No habiéndose encontrado valores de corrección superiores al 76%.

#### **2.2.7.2. Información sobre la invitación a participar en una investigación.**

Destacan las carencias en la información acerca del hecho de que la invitación que se realiza es para participar en un ensayo clínico que se trata de un procedimiento de investigación. Este aspecto debería ser aclarado.<sup>309-310-311-312</sup>

Efectivamente, un estudio realizado por Achre en 1995 encontró que algunos individuos no eran capaces de recordar si habían participado en una investigación. Al menos el cinco por ciento de los pacientes que informaron que no estaban participando actualmente en investigación, lo estaban y al menos el seis por ciento de los pacientes que informaron que estaban en ese momento en un estudio de investigación, no lo estaban.

### **2.2.7.3. Información sobre los objetivos y la metodología de la investigación.**

Los objetivos del estudio son incluidos en la Hoja de Información casi en la totalidad de los casos, pero no suelen explicarse en detalle. En el estudio de Ordovás JP et al<sup>221</sup> alcanza el 94.06% de cumplimentación.

La información ofrecida sobre la metodología ha obtenido un 70% de corrección ética, aclarándose casi en todos los protocolos los tratamientos que pueden ser administrados, pautas a seguir, precauciones, etc. mientras que Ordovás JP et al<sup>221</sup> encuentra en metodología un 94.06% de cumplimentación. En la muestra estudiada por nosotros también se suele informar del posible uso de placebo, 95.45% de los casos. Se informa con menor frecuencia de la probabilidad matemática de asignación aleatoria a cada tratamiento y de procedimientos técnicos de la investigación.

### **2.2.7.4. Información sobre los beneficios y los riesgos esperados.**

Los criterios éticos de la información acerca de los “beneficios” esperados para el sujeto participante, se ha realizado en el 71.79% de los casos y con menor frecuencia, en el 48.72% de casos, se le ha informado de los beneficios esperados para la sociedad.

La información sobre los riesgos se informa correctamente en la gran mayoría de los protocolos revisados. Sin embargo, el grado ético de corrección en la información de posibles acontecimientos adversos según su probabilidad y magnitud sólo alcanza el 44.74%. Según estos datos, se suele ofrecer una información completa del tipo de acontecimiento adverso, pero no se explica con la misma proporción de casos su magnitud ni frecuencia esperada. Aunque este dato hace referencia al posible daño a soportar por los sujetos participantes y porque suele considerarse la no maleficencia como obligación moral *prima facie*, el

porcentaje de comprobación debería alcanzar el 100% de los casos. Sin embargo, en el caso de proyectos complejos de investigación puede no ser factible ni conveniente informar cabalmente a los posibles participantes acerca de todo riesgo posible. Se les debe informar acerca de todos los riesgos que una persona razonable podría considerar importantes para adoptar una decisión en cuanto a participar. La opinión de un investigador respecto de qué riesgos se considerarán importantes debe ser evaluada por el Comité de Ética. Los participantes que deseen información adicional deben hacer preguntas.<sup>313</sup> El estudio de Ordovás JP *et al*<sup>221</sup> alcanza el 91.09% de comprobación en cuanto a información de riesgos, pero la información sobre el balance riesgo beneficio es del 49.50%. Los riesgos para la salud o el bienestar de la pareja, esposo o esposa del sujeto participante deben ser informados.<sup>312</sup>

#### **2.2.7.5. Información sobre las alternativas al tratamiento.**

Se informa poco sobre las alternativas al tratamiento que se propone, en el 63.16% de los casos, y menos aún de los riesgos y beneficios del tratamiento alternativo disponible, 10.53%. Esta carencia se ha evidenciado igualmente por Ordovás JP *et al*<sup>221</sup> que encontraron que el apartado tratamientos alternativos en el 40% de los protocolos analizados de su serie se confunde con descripción del tratamiento del grupo en estudio y del grupo control del ensayo, cuando en realidad en la Hoja de Información se requiere explicar al paciente los tratamientos alternativos fuera del ensayo, que se encuentran disponibles en ese momento para tratar su proceso patológico que se pretende estudiar. Así mismo Briley J., informó en el año 1996 de que esta carencia fue detectada con frecuencia en los ensayos clínicos de los Estados Unidos. Desde el punto de vista ético podemos afirmar que la omisión de información relevante se considera un lenguaje manipulativo, ya que impide tomar una decisión libre que tenga en consideración los datos completos de un aspecto del ensayo.

#### **2.2.7.6. Información sobre el carácter voluntario de la participación.**

El carácter voluntario de la participación en el estudio se informa en la totalidad de los protocolos, en el estudio de Ordovás JP *et al*<sup>221</sup> en el 92.08%, y en el 84.62% la duración prevista de la participación del sujeto, así como la posibilidad de revocar el consentimiento sin consecuencias negativas y sin explicaciones, en el 97.44%, mientras que en el estudio de Ordovás JP *et al*<sup>221</sup> se hizo en el 86.14% de los protocolos.

Las circunstancias previsibles o las razones bajo las cuales puede finalizar la participación del sujeto en el ensayo se comunican correctamente sólo en el 48,72% de los casos. Esta información nos parece importante ya que si se comunican, el sujeto participante puede tener elementos de juicio propios para retirarse del ensayo. También puede conocer que puede ser retirado por el criterio del investigador. Estos motivos pueden ser: falta de criterios de eficacia, criterios de seguridad, abandono voluntario (que suele ser la única causa que se comunica sistemáticamente) criterio del investigador o incumplimiento del protocolo.

El formulario de consentimiento informado y cualquier otra información escrita que sea facilitada a los sujetos deben ser revisados cuando se disponga de nueva información que pueda ser relevante para el consentimiento del sujeto y se debe informar al sujeto o al representante legal cuando se disponga de nueva información que pueda afectar al deseo del sujeto de seguir participando en el ensayo.<sup>314</sup> En la muestra valorada, sólo en el 51.28% se informará si se dispone de nueva información relevante para la decisión de continuar y en el 48.72% se incluyen las circunstancias previsibles y/o las razones bajo las cuales puede finalizar la participación del sujeto en el ensayo.

#### **2.2.7.7. Información sobre los investigadores responsables del ensayo clínico.**

Briley J.<sup>315</sup> informó de que la primera causa de deficiencia en los formularios de consentimiento informado en los Estados Unidos fue la falta de identificación de la persona de contacto en caso de urgencia o para resolver cuestiones sobre la investigación o los derechos del paciente. El mismo resultado obtuvo Ordovás JP *et al*<sup>221</sup> en nuestro país. En nuestro trabajo, en cuanto a la información sobre aspectos relacionados con las responsabilidades en desarrollo del ensayo se destaca que sólo en un 25.64% de los casos se informa del nombre del investigador responsable, aunque sí se menciona el nombre de la persona responsable de informar al sujeto y contestar sus dudas y preguntas, 79.49%, y del modo de contactar con el investigador responsable y de informar al sujeto en urgencias, 78.95%. Estos últimos datos en el caso del estudio de Ordovás JP *et al*<sup>221</sup> es del 49.50 y 48.51% respectivamente. Se informa poco de las responsabilidades del promotor, de las del investigador y de las del sujeto. La información sobre los responsables del estudio en sus diferentes aspectos es de gran interés para los sujetos participantes pues les permite conocer a

los interlocutores en caso de dudas, aparición de efectos adversos, situaciones de urgencias o reclamaciones. Omitir estos datos oculta la identidad de los responsables del ensayo y origina una desprotección de los sujetos participantes, lo que nos parece éticamente incorrecto.

Los sujetos dispondrán de un punto de contacto, donde puedan obtener mayor información,<sup>316</sup> pero en el estudio se menciona con poca frecuencia con quién contactar en caso de perjuicios o para obtener información adicional acerca del ensayo y de los derechos de los sujetos. Si el investigador es un médico, se debe indicar claramente al participante si aquel actuará sólo como investigador o como investigador y médico del participante.<sup>317</sup> No deben utilizarse mensajes exculpatorios o que hagan parecer que se renuncia a cualquier derecho legal o que parezca liberar al investigador, a la institución, al promotor o a sus agentes de sus obligaciones por negligencia.<sup>318</sup>

#### **2.2.7.8. Información sobre aspectos referidos a la confidencialidad.**

En el aspecto referido a la información sobre cuestiones relacionadas con la confidencialidad, destaca que el propio sujeto o su representante no suelen ser advertidos de que pueden acceder directamente a sus datos. Sin embargo, toda persona tiene derecho a conocer cualquier información recogida sobre su salud.<sup>319</sup> Sí se informa del posible acceso de terceras personas como los miembros del CEIC, el monitor o las autoridades públicas.

Sólo el 64.10% de los protocolos especifican la forma en que se mantendrá la confidencialidad. En el estudio realizado por Ordovás JP *et al*, la confidencialidad de los datos del paciente y los procedimientos para mantenerla a lo largo de la investigación no quedan adecuadamente descritos en más del 20% de las Hojas de información por ellos analizadas. También Briley J., informó de un inadecuado establecimiento de la confidencialidad como la segunda causa más frecuente de deficiencias encontradas en los formularios para el consentimiento informado de los ensayos clínicos en los Estados Unidos. Esta carencia en los protocolos, que nos parece fácilmente corregible, también es una de las causas más frecuentes de incorrección ética en nuestro medio. La incorporación de las medidas que se tomarán para garantizar la confidencialidad y reconocimiento de que el propio sujeto tiene derecho a acceder a sus datos son las dos medidas fundamentales para corregir esta carencia. La ley de protección de datos personales vigente en España, obliga, por otra

parte, a realizar estas medidas que deben ser exigidas por los Comités Éticos de Investigación Clínica.

#### **2.2.7.9. Información sobre compensaciones.**

La información sobre compensaciones, incluye en casi todos los casos la existencia de un seguro de responsabilidad civil. Sin embargo, en cuanto a otras cuestiones referidas a posibles fuentes de conflictos de interés la información que suele ofrecerse ha sido casi inexistente. Ordovás JP *et al*<sup>221</sup> informan de 67.33% de comprobación en cuanto a información sobre compensaciones económicas en caso de lesiones secundarias a la participación en el ensayo.

#### **2.2.7.10. Valoración sobre la comprensión y voluntariedad del lenguaje**

En lo referente al análisis de la comprensión y voluntariedad, nos encontramos con que el grado de corrección de “voluntariedad” y de “comprensión” se sitúan mayoritariamente en niveles elevados. Es necesario tener en cuenta al interpretar los resultados obtenidos, que cuando el grado de corrección de la información de un aspecto determinado es cero, los criterios de “voluntariedad” y de “comprensión” de ese aspecto también puntúan cero y esto hace tomar valores bajos al calcular el porcentaje medio. Sólo en uno de los protocolos evaluados se comprueba que se ha aplicado un test o preguntas para comprobar la comprensión y voluntariedad del sujeto candidato.

Ordovás JP *et al*<sup>221</sup> encuentra en su serie que el índice de Flesch que obtiene es preocupantemente bajo. En cuanto a la complejidad técnica del vocabulario, informa de que el número de palabras cuyo significado desconocían los voluntarios evaluadores fue de un 0.3%, lo que supone, en nuestro criterio un resultado óptimo y que no concuerda con el índice de legibilidad. Parece que la legibilidad es deficiente pero la complejidad del lenguaje es baja. En nuestra serie, aunque no hemos aplicado el índice de Flesch para evaluar la legibilidad, ambos datos han mostrado un grado de corrección ética adecuado.

Una vez finalizado el estudio los sujetos participantes deberían ser informados de los nuevos conocimientos obtenidos tanto en beneficio de la población general como en relación con los beneficios encontrados para su salud personal.<sup>312</sup>

## **2.2.8. EL CONSENTIMIENTO INFORMADO.**

La mayor parte de los protocolos, el 94.87%, incluyen un formulario de consentimiento informado escrito que cumple criterios de corrección ética en un grado del 74.54%.

No obstante, los criterios éticos que corresponden a estudios donde es posible aplicar fármacos con carácter urgente no cumplen ningún criterio ético. Esto es porque, en el caso de fármacos de uso potencialmente urgente no se tiene en cuenta su posible utilización en esta circunstancia clínica.<sup>320</sup>

### **2.2.8.1. Procedimiento por el que el sujeto otorgará libremente su consentimiento.**

El procedimiento de la obtención del documento de consentimiento informado que incluyen los protocolos de la muestra sólo alcanza un grado de corrección ética del 29.34%, que estimamos bastante bajo. En la práctica este dato nos indica que la mayoría de los protocolos no incluyen normas respecto a esta cuestión. Sin embargo, el Comité de Ética de la Investigación Clínica debe evaluar la forma en que la información será proporcionada y el tipo de consentimiento que va a obtenerse.<sup>321</sup>

El bajo grado de corrección ética evidenciado en los criterios que se refieren al procedimiento de obtención del consentimiento informado nos orienta a que sería necesario establecer pautas claramente definidas exigibles a todos los protocolos de investigación sobre este aspecto.

### **2.2.8.2. Discordancia entre el perfil de selección de sujetos y los modelos de consentimiento informado.**

Es un hecho muy destacable la falta de concordancia detectada entre el perfil de criterios de selección de sujetos y los modelos de documento de consentimiento informado encontrados en los protocolos. Esta discordancia puede originar confusiones en cuanto a la interpretación de los criterios de selección que pueden llegar a inducir por causa de la confusión a que sujetos especialmente vulnerables sean incluidos en la investigación sin estar justificado en el protocolo.

Por otra parte, en la valoración de la corrección ética de los formularios analizados destaca su adecuación con la legislación vigente en España.

### **2.2.8.3. La importancia del periodo de reflexión en la solicitud de consentimiento informado.**

El periodo de reflexión previo a consentir se prevé en el 23.08% de la muestra y la invitación al sujeto a que realice preguntas sobre la información ofrecida se comprueba en el 25.64% de los protocolos. Estas medidas, que con tan bajo grado de corrección ética se encuentran reflejadas en los protocolos de nuestra muestra, sin embargo, son de capital importancia para garantizar una adhesión voluntaria a la propuesta de participar en el estudio de investigación.

Aclarar la información que se recibe y tener suficiente tiempo para reflexionar sobre la aceptación son dos elementos éticamente imprescindibles. La declaración de que se han podido realizar preguntas, aunque no se explicita en el procedimiento de obtención de consentimiento informado incluido en el protocolo, se incluye habitualmente en el formulario escrito del mismo.

Conocer si se ha dado periodo de reflexión es posible comprobando en el formulario escrito de consentimiento informado que la fecha de la firma de aceptación del sujeto es posterior a la firma del investigador que propone la participación.

### **2.2.8.4. Directrices anticipadas y consentimiento informado.**

En el futuro habrá que incorporar a la encuesta criterios éticos acerca de los deseos de los posibles sujetos incapaces sobre la participación en investigación clínica emitidos con anterioridad a un estado de incapacidad.<sup>322</sup> Esta medida ya se utiliza en el Canadá donde la expresión de directrices anticipadas respecto a la posibilidad de participar en ensayos clínicos con medicamentos una vez que llega una situación de incapacidad para otorgar el consentimiento informado se está teniendo en cuenta, incluso, para incorporar a los sujetos a ensayos sin beneficio potencial directo para el sujeto y con un riesgo con un incremento menor sobre el riesgo mínimo.<sup>323</sup>

## **2.2.9. SEGURO DEL ENSAYO.**

En conjunto, la muestra demuestra un 83.48% de grado de corrección ética en los criterios que se refieren al aspecto “seguro”. Este grado de corrección ética indica cómo la legislación obliga al cumplimiento de una ética de mínimos cuando los requisitos que pide la ley están claramente expresados, como es el caso de las características requeridas al seguro. La cumplimentación de los criterios que están en ley supera el 89.00 % de corrección ética. Sin embargo, el único criterio propuesto en la guía que plantea una medida que supera lo que la ley exige, sólo se cumple en 3 protocolos de los 39 casos estudiados.

### **2.2.9.1. Indemnizaciones por lesiones derivadas de la participación en el estudio de investigación.**

Hemos encontrado, que en la casi totalidad de los protocolos se incorporan indemnizaciones de acuerdo con la ley española de ensayos clínicos. Algunos autores han comentado críticamente la predeterminación de las cantidades aseguradas, argumentando que en los distintos ensayos, según la intensidad y posible frecuencia de los riesgos, puede haber casos en los que la garantía mínima cubierta por el seguro se ajuste al riesgo que se pretende cubrir, pero que en otros supuestos puede ser insuficiente o excesiva. Piénsese por ejemplo en un ensayo que implique riesgos mínimos pero que exija un gran número de enfermos. En tal caso el coste del seguro puede resultar desproporcionado.

Para Iturmendi y López, un problema en el sector asegurador es la no fijación de un límite máximo por siniestro y año de seguro. En España cada aseguradora establece su propio límite, el límite máximo general es de 1.803.036,31 € por siniestro y año, aunque algunas compañías lo elevan a 3.005.060,52 €. Estos límites pueden ser contradictorios con el límite máximo que se establece para cada paciente, mostrándose insuficiente en ensayos con muchos pacientes. Por ello los contratos suelen también establecer una reducción proporcional de la indemnización de cada perjudicado para alcanzar el mayor número de ellos.<sup>324-325</sup>

Cuando por cualquier circunstancia, el seguro no cubra enteramente los daños, responderán solidariamente de los mismos, aunque no medie culpa, el promotor del ensayo, el investigador

principal del ensayo y el titular del hospital o centro en que se hubiere realizado, incumbiéndoles la carga de la prueba. Ni la autorización administrativa, ni el informe del Comité Ético les eximirá de responsabilidad.<sup>326</sup>

#### **2.2.10. CONFIDENCIALIDAD.**

La obtención del consentimiento informado sobre la confidencialidad juega un rol vital en proveer a los participantes de control sobre si permitirán a los investigadores tener acceso a ellos y a los datos sobre sí mismos. Aunque algo más de la tercera parte de los protocolos evaluados afirman que el tratamiento de datos de carácter personal se ajustará a un consentimiento informado, este porcentaje resulta bajo si consideramos que el respeto a la privacidad incluye mucho más que la solicitud del consentimiento informado de los participantes para acceder a sus datos.

##### **2.2.10.1. La privacidad.**

La privacidad hace referencia a las vías y circunstancias en las que los investigadores acceden a la información de los participantes. Los individuos tienen diferentes visiones sobre qué es privado. La privacidad está influenciada por la cultura y las circunstancias individuales de los participantes, la naturaleza y el contexto de la investigación, y el particular ambiente social y político en el que la investigación y el uso de los datos sucederán. Puede existir mayor dificultad para un investigador en respetar la privacidad de los participantes cuando estos son diferentes en cuanto a su edad, etnia, estatus socioeconómico, género, lugar donde vive.

##### **2.2.10.2. La confidencialidad.**

Es posible que los protocolos puedan incluir medidas y procedimientos para la protección de los aspectos de la privacidad relacionados con las circunstancias que circundan el acceso a los datos. Especialmente los documentos propuestos para obtener el consentimiento informado deben incorporar las medidas que protegerán la confidencialidad con el objetivo de recabar el permiso para acceder a los datos del sujeto participante.

Todas las partes implicadas en un ensayo clínico guardarán la más estricta confidencialidad de forma que no se viole la intimidad personal ni familiar de los sujetos participantes en el mismo. Asimismo deberán tomarse las medidas apropiadas para evitar el acceso de personas no autorizadas a los datos del ensayo.<sup>327</sup>

El investigador debe establecer medidas seguras para proteger la confidencialidad de los datos generados por la investigación. Se debe informar a los participantes sobre las limitaciones que afectan a la capacidad de los investigadores para proteger la confidencialidad de los datos y sobre las consecuencias que podría tener el hecho de faltar a dicha confidencialidad.<sup>328</sup>

En la parte de los protocolos se encuentran medidas para evitar el acceso de personas no autorizadas a los datos. La confidencialidad incluye las informaciones del participante acerca de los requerimientos de información obligatoria por causa de ley, los planes para compartir datos identificables con otros investigadores o partes interesadas y el alcance con que la confidencialidad debe ser protegida por la ley. Por lo tanto, las leyes del Estado deben ser tenidas en cuenta en lo relacionado con la protección de la confidencialidad.

La confidencialidad también incluye informar a los participantes acerca de cómo serán manejados los datos. En nuestro estudio se ha comprobado que se realizará la codificación de datos personales en menos de la mitad de la muestra. Sin embargo, sólo en un 12.82% se prevé destruir información que identifique a las personas. Los Comités de Ética de la Investigación deberán revisar los procedimientos que protejan la información. Tales procedimientos incluyen aquellos usados en el soporte y la transmisión de datos, eliminación de vínculos entre datos e identificadores, el almacenamiento de datos y su uso, incluyendo el compartir los datos con otros investigadores.

En España,<sup>329</sup> el tratamiento de carácter personal de los sujetos participantes en el ensayo se ajustará a lo establecido en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre de Protección de Datos de carácter personal, en especial en lo que al consentimiento del afectado se refiere. Dal-Re et al<sup>330</sup> han propuesto una aplicación de la Ley de Protección de Datos de Carácter Personal en las hojas de información y consentimiento informado de los participantes en los ensayos clínicos.

Este aspecto ético, es uno de los peor tratados en la muestra de protocolos examinada en la que debería incorporarse medidas concretas de acuerdo a la legislación vigente en nuestro país.

## **VI. CONCLUSIONES**

## CONCLUSIONES

1. En los protocolos de los ensayos clínicos evaluados no se encuentran suficientemente expresadas las medidas necesarias para garantizar la confidencialidad de los datos del estudio.
2. Las hojas de información no expresan claramente que se está llevando a cabo una investigación, ni las medidas que se usarán para garantizar la confidencialidad de los datos.
3. Las normativas que garantizan la protección de datos deben ser incorporadas en el protocolo, en el texto de la hoja de información y en el de los documentos de consentimiento informado.
4. La inclusión de sujetos vulnerables en los protocolos de investigación no se justifica explícitamente y esta condición no se tiene en cuenta para minimizar especialmente los riesgos potenciales a los que serán sometidos por su participación.
5. A tenor de los datos recogidos en los resultados, se evidencia la necesidad de diseñar métodos cuantitativos que midan objetivamente los beneficio y riesgos potenciales de la investigación con el fin de facilitar la valoración de la relación riesgo-beneficio.
6. Se verifica la hipótesis propuesta ya que con la aplicación de la guía de valoración se hace posible explorar e identificar aspectos éticos precisos que podrían ser mejorados en los protocolos de investigación clínica.

## **VII. RESUMEN**

## **VALORACIÓN DE ASPECTOS ÉTICOS DE LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA**

### **Introducción**

Junto a la bondad del derecho a la investigación, a lo largo de la historia se han identificado sucesivas transgresiones de los derechos fundamentales de los sujetos participantes en protocolos de investigación y, en paralelo, las normativas reguladoras han evolucionado desde la exigencia de la responsabilidad ética del investigador a la evaluación y autorización de esta actividad por comités éticos independientes.

### **Planteamiento del Problema**

El derecho a investigar tiene como límite el respeto a los derechos fundamentales de la persona sujeto de la investigación. Es posible garantizar el respeto a estos límites evaluando los aspectos éticos de los protocolos de investigación. Sin embargo, para realizar la evaluación hay que tener en cuenta una gran diversidad de normativas y regulaciones nacionales e internacionales aplicables, que sugieren en la práctica la necesidad de diseñar y utilizar guías de valoración de los aspectos éticos que integren el conjunto de las normativas exigibles.

### **Hipótesis:**

“La aplicación de una guía para la valoración de los aspectos éticos de los ensayos clínicos con medicamentos garantiza la evaluación y ponderación de estos contenidos por el Comité Ético de Investigación Clínica responsable de su autorización y monitorización”.

### **Objetivos.**

1. Proponer una guía pormenorizada para valorar los aspectos éticos de los Protocolos de Ensayos Clínicos con Medicamentos.
2. Identificar, analizar y valorar los dilemas éticos que se dan en la aplicación de los principios éticos generales y normas sobre investigación clínica en sujetos humanos.

## **Material y Método**

- Objetivo 1:
  - Material: Normativas y regulaciones nacionales e internacionales sobre la ética de la investigación clínica.
  - Método: Elaboración de una guía siguiendo el modelo de evaluación de la calidad propuesto por *Avedis Donavedian*.
- Objetivo 2:
  - Material: Muestra de Protocolos de Ensayos Clínicos con Medicamentos
  - Método: Aplicación de la guía de valoración propuesta a la muestra seleccionada

## **Resultados**

- Objetivo 1: Guía de valoración de aspectos éticos de los ensayos clínicos con medicamentos con formato de cuestionario de evaluación.
  - Se ha obtenido una guía en forma de cuestionario que consta de 455 variables agrupadas en 75 de carácter descriptivo de las características del protocolo y 380 de carácter ético.
- Objetivo 2: Descripción de resultados obtenidos al aplicar la guía a una muestra de protocolos de Ensayos Clínicos con Medicamentos.
  - Aplicando el cuestionario a los 39 protocolos incluidos en la muestra estudiada, estos se ajustan adecuadamente a los requisitos exigidos en el 63% de los casos. Existe, por tanto, un importante porcentaje que no cumple los requisitos lo cual implica la necesidad de un ajuste en el diseño de los protocolos.
  - Las áreas que se ajustan en mayor proporción a nuestro cuestionarios son las referidas a los datos generales de los protocolos (86%), seguidas de los aspectos referentes al seguro del ensayo (83%) y la relativa al diseño científico (73%). En otro sentido, las áreas que precisan un mejor diseño son las referidas a la confidencialidad (34%),

consentimiento informado (49%), proporción riesgo/beneficio (53%) y recursos empleados en la investigación (54%).

### **Discusión**

- La discusión se ha centrado sobre el modelo de evaluación de la calidad utilizado, los contenidos – extensión y exhaustividad – y su aplicabilidad: validez, fiabilidad y sensibilidad. También se discute sobre los dilemas éticos encontrados en la práctica de la investigación clínica al aplicar la guía a una muestra de protocolos.

### **Conclusiones**

- En los protocolos de los ensayos clínicos evaluados no se encuentran suficientemente expresadas las medidas necesarias para garantizar la confidencialidad de los datos del estudio.
- Las hojas de información no expresan claramente que se está llevando a cabo una investigación, ni las medidas que se usarán para garantizar la confidencialidad de los datos.
- Las normativas que garantizan la protección de datos deben ser incorporadas en el protocolo, en el texto de la hoja de información y en el de los documentos de consentimiento informado.
- La inclusión de sujetos vulnerables en los protocolos de investigación no se justifica explícitamente y esta condición no se tiene en cuenta para minimizar especialmente los riesgos potenciales a los que serán sometidos por su participación.
- A tenor de los datos recogidos en los resultados, se evidencia la necesidad de diseñar métodos cuantitativos que midan objetivamente los beneficio y riesgos potenciales de la investigación con el fin de facilitar la valoración de la relación riesgo-beneficio.
- Se verifica la hipótesis propuesta ya que con la aplicación de la guía de valoración se hace posible explorar e identificar aspectos éticos precisos que podrían ser mejorados en los protocolos de investigación clínica.

## **VIII. BIBLIOGRAFÍA**

- <sup>1</sup> Draft Report. Ethical and Policy Issues in Research Involving Human Participants. Maryland, USA: National Bioethics Advisory Commission Bethesda, December 19, 2000: Chapter 1.
- <sup>2</sup> Bompiani A. La sperimentazione clinica dei farmaci: stato attuale del problema e proposte di riforma, "Medicina e Morale", 1982, 2: 95-135; Hempel. C., Filosofia delle scienze naturali, Bologna 1968; Villa L. Etica e deontologia della sperimentazione, Turín 1966.
- <sup>3</sup> Vidal Marciano. Moral de la Persona y Bioética Teológica. Madrid: PS Editorial. 1991.
- <sup>4</sup> Perico G. Experimentación clínica: Diccionario enciclopédico de Teología Moral. Madrid, 1974: 370, citado en Vidal Marciano. Moral de la Persona y Bioética Teológica. Madrid: PS Editorial. 1991.
- <sup>5</sup> Hernández Arriaga, JL. Ética en la Investigación Biomédica. México: Manual Moderno. 1999: 40.
- <sup>6</sup> Operational Guidelines for Ethics Committees that Review Biomedical Research. Geneva: World Health Organization. 2000.
- <sup>7</sup> Ethical and Policy Issues in Research Involving Human Participants. National Bioethics Advisory Commission. August. 2001.
- <sup>8</sup> Abel, F. Bioética: orígenes, presente y futuro. Madrid: Instituto Borja de Bioética y Fundación Mapfre Medicina, 2001: 128.
- <sup>9</sup> Gracia, D. Profesión médica, investigación y justicia sanitaria. Santa Fe de Bogotá: El Búho, 1998: 77-110.
- <sup>10</sup> Cornelio Celso, A. Los ocho libros de la Medicina. Barcelona: Iberia, 1966, (I): 10-11.
- <sup>11</sup> López Azpitarte, E. Fundamentación de la ética cristiana. Madrid: Ediciones Paulinas, 1991: 195-200.
- <sup>12</sup> Percival, T. Medical Ethics; or a Code of Institutes and Precepts, Adapted to the Professional Conduct of Physicians and Surgeons. Manchester: S. Russell, 1803: 31.
- <sup>13</sup> Sass, H M. Reichsrundschreiben 1931: Pre-Nuremberg German Regulations Concerning New Therapy and Human Experimentation. Journal of Medicine and Philosophy, 1983; 8: 99-111.
- <sup>14</sup> Curran William J. Governmental Regulation of the use of Human Subjects in Medical Research: The Approach of Two Federal Agencies, Daedalus, Spring 1969; 98: 402-405.
- <sup>15</sup> Código de Nuremberg. Tribunal Internacional de Nuremberg, 1947: N° 1.
- <sup>16</sup> Mancini Rueda R. Normas Éticas para la Investigación Clínica. Documentos de Bioética de la Universidad de Chile. CIEB, 2000.
- <sup>17</sup> Rothman, D.J. Strangers at the Bedside: A History of How Law and Bioethics Transformed Medical Decision Making. New York: Basic Books, 1991.
- <sup>18</sup> Faden, R.R., and T.L. Beauchamp. A History and Theory of Informed Consent. New York: Oxford University Press, 1986.

- <sup>19</sup> Jonsen, A.R. *The Birth of Bioethics*. New York: Oxford University Press, 1998.
- <sup>20</sup> Stewart, W.H. *Clinical Research Investigations Using Human Subjects*. February 8. In *Final Report*, edit Advisory Committee on Human Radiation Experiments, 473-474. Supplemental Vol. I. Washington, DC: U.S. Government Printing Office. 1966
- <sup>21</sup> *Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos*. Asociación Médica Mundial. Helsinki. 1964.
- <sup>22</sup> A fifth amendment for the Declaration of Helsinki. [Editorial] *The Lancet* 2000; 356. Sept. 30.
- <sup>23</sup> Nicholson, RH. If It Ain't Broke, Don't Fix It. *Hasting Center Report* 2000; 30 (1): 6.
- <sup>24</sup> Rothman KJ, Michels, KB, Baum, M For and Against Declaration of Helsinki should be strengthened. *BMJ* 2000; 321:442-5.
- <sup>25</sup> Brennan, TA. Proposed Revisions to the Declaration of Helsinki—Will they Weaken the Ethical Principles Underlying Human Research? Levine, RJ The need to Revise the Declaration of Helsinki. *Sounding Board, NEJM* 1999; 341:527-34.
- <sup>26</sup> Manzini JL. Análisis de la quinta reforma, de octubre del año 2000, respecto del texto aprobado por Somerset West (Sudáfrica) en octubre de 1996, según las versiones inglesa y española circulantes en internet, sitio [www.wma.net/s/helsinki.html](http://www.wma.net/s/helsinki.html), el 28 de noviembre de 2000. Mar del Plata: Programa de Bioética de la Universidad Nacional. 2000.
- <sup>27</sup> Beecher, H.K. Ethics and Clinical Research. *The New England Journal of Medicine* 1966; 274 (24): 1354-1360.
- <sup>28</sup> Pappworth, M.H. Human Guinea Pigs: A Warning. *The Twentieth Century* 1962; Autumn: 66-75.
- <sup>29</sup> Heller, J. Syphilis Victims in U.S. Study Went Unterates for 40 Years. *New York Times*, 1972: July 26 A.
- <sup>30</sup> Tuskegee Syphilis Study Ad Hoc Advisory Panel. *Final Report*. Washington, DC: U.S. Department of Health, Education, and Welfare, 1973.
- <sup>31</sup> Cohn, V. Live-Fetus Research Debated. *Washington Post* 1973: April 10. A1.
- <sup>32</sup> *Clinical Investigations. Proposed establishment of regulations on obligations of sponsors and monitors*. Department of Health, Education and Welfare. *Fed Reg* 1977; 42:49.612-49.630.
- <sup>33</sup> *Obligations of Clinical Investigators of Regulated Articies*. Department of Health, Education and Welfare. *Fed Reg* 1978; 43: 35.210-35.236.
- <sup>34</sup> Gracia D. Entre el Ensayo Clínico y la Ética Clínica: las Buenas Prácticas Clínicas. *Med Clin (Barc)* 1993; 100: 333-336.
- <sup>35</sup> *Avis aux promoteurs el aux investigateurs pour les essais cliniques de médicaments*. Ministère des Affaires Sociales et de l'Emploi, Bonnes Pratiques Cliniques. París: Bulletin Officiel n°87-32 bis, 1987.

- <sup>36</sup> Good Clinical Practice, Nordic Guidelines. Prepared by the Nordic Council on Medicines in collaboration with the Drug Regulatory Authorities of Denmark, Finland, Iceland, Norway and Sweden. Estocolmo, diciembre 1989.
- <sup>37</sup> Good Clinical Practice for trials on medicinal products in the European Community. Bruselas: Commitee for Proprietary Medicinal Products. Working Party on Efficacy of Drugs. III/3976/88-EN. Final, julio 1990.
- <sup>38</sup> Vallvé, C. Buena Práctica Clínica. Recomendaciones Internacionales en Investigación Terapéutica. Madrid: Farmaindustria. Serie Científica, 1980. Cita el artículo del Suppl. N° 2, 1982, 1983 del Institute of Medical Ethics: Research ethics committees in England and Wales: the institute's survey. Londres, 1986.
- <sup>39</sup> Good clinical practice for trials on medicinal products in the European Community. Commission of the European Community 1989; III/3976/88-EN. Rev. 1, 17-febrero.
- <sup>40</sup> ICH Harmonized Tripartite Guideline for Good Clinical Practice. Brookwood U.K. Medical Publications Surrey, 1997.
- <sup>41</sup> Dal-Ré R. Investigación Clínica: el monitor de Ensayos Clínicos y la Buena Práctica Clínica. Med Clin (Barc) 1989; 92:174-177.
- <sup>42</sup> Vallvé C. Buena Práctica Clínica: Recomendaciones Internacionales en Investigación Terapéutica. Madrid: Farmaindustria, 1990.
- <sup>43</sup> Paladini A., Actas del VII Congreso Argentino de Microbiología: Mesa Redonda sobre Ética e Investigación. CienciaHoy 1996; 6: N° 33.
- <sup>44</sup> Pautas Internacionales para la Evaluación Ética de Estudios Epidemiológicos. Ginebra: Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) en colaboración con la Organización Mundial de la Salud (OMS), 1991.
- <sup>45</sup> Dal-Ré R. Buena Práctica Clínica en ensayos clínicos: las responsabilidades del investigador. Encuesta a 827 médicos hospitalarios (I). Disponibilidad. Monitorización. Seguridad. Contrato. Med Clin (Barc) 1993; 100:346-350.
- <sup>46</sup> Informe Belmont. United States of America: National Bioethics Advisory Commission. 1979.
- <sup>47</sup> Title 45 Public Welfare Part 46 Protection of Human Subjects. USA: Code of Federal Regulations. October 1999.
- <sup>48</sup> Anónimo. "Situación Legal Actual de los Ensayos Clínicos en España". Investigación Clínica y Bioética. Enero-marzo1992; 1: 1-2.
- <sup>49</sup> Exposición de Motivos de la Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento. BOE 22 de diciembre 1990: 38.237-38.238.
- <sup>50</sup> Castillo P, Gutiérrez JF. Ley del Medicamento 1990. Implicaciones para el Médico Clínico. Med Clin (Barc) 1992; 98:263-269.
- <sup>51</sup> Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento. BOE 22 de diciembre 1990: 38.237-38.238.

- <sup>52</sup> Abel, F. Bioética: orígenes, presente y futuro. Madrid: Instituto Borja de Bioética y Fundación Mapfre Medicina. 2001: 133.
- <sup>53</sup> Real Decreto 561/1993, de 16 de abril sobre Requisitos para la Realización de Ensayos Clínicos con Medicamentos. BOE núm. 114, de 13 de mayo.
- <sup>54</sup> Directiva 91/507/CEE, de 19 de julio (LCEur 1991\1136) que modifica el anexo de la directiva 75318/CEE, de 20 de mayo (LCEur 1975\130).
- <sup>55</sup> Galende I. Nueva Legislación de Ensayos Clínicos: el Real Decreto 561/1993. Investigación Clínica y Bioética abril-junio1993; 6:25-28.
- <sup>56</sup> Decreto 468/1994, de 13 de diciembre, por el que se regula la acreditación y funcionamiento de los Comités Éticos de Investigación Clínica en Andalucía.
- <sup>57</sup> Decreto 232/2002, de 17 de septiembre, por el que se regulan los órganos de Ética e Investigación Sanitarias y los de Ensayos Clínicos en Andalucía.
- <sup>58</sup> Real Decreto 561/1993. BOE núm. 114, de 13 de mayo [RCL 1993, 1476]. Artículo 17.
- <sup>59</sup> 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. Consejo de Europa. 1996.
- <sup>60</sup> Durand de Bousingen D. La gestación de un Convenio. Forum del Consejo de Europa. Diciembre 1996.
- <sup>61</sup> Instrumento de ratificación del Convenio para la protección de los derechos humanos a las aplicaciones de la Biología y la Medicina (Convenio relativo a los derechos humanos y a la biomedicina), hecho en Oviedo el 4 de abril de 1997. BOE N° 251. 20 octubre 1999: 20638.
- <sup>62</sup> González J. El Convenio de los Derechos Humanos y la Biomedicina. Investigación Clínica y Bioética enero-marzo 1999; 29:4-7.
- <sup>63</sup> Declaración Universal sobre el Genoma Humano y los Derechos Humanos. La Conferencia General. UNESCO, 1997. Artículo 16.
- <sup>64</sup> Directiva 2001/20/CE del Parlamento Europeo y del Consejo de 4 de abril de 2001.
- <sup>65</sup> Villar J. Principios éticos de la investigación médica. Med Clin (Barc) 1993; 100 Supl 1: 14-16.
- <sup>66</sup> Grinnel F. The scientific attitude. 2ª ed. Nueva York: Guilford, 1992.
- <sup>67</sup> Sydenham T. Prefacio de The History of Acute and Chronic Disease, en The Entire Works of Dr. Thomas Sydenham, comp. y trad. Ingl. por John Swan, 3ª ed. Londres: E. Cave, 1753: 13.
- <sup>68</sup> Engelhardt H.T. Los Fundamentos de la Bioética. Barcelona: Ediciones Paidós, 1995.
- <sup>69</sup> Paladini A., Actas del VII Congreso Argentino de Microbiología: Mesa Redonda sobre Ética e Investigación. CienciaHoy, 1996; 6 N° 33.

- <sup>70</sup> Pautas Internacionales para la Evaluación Ética de Estudios Epidemiológicos. Ginebra: Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) en colaboración con la Organización Mundial de la Salud (OMS), 1991. N° 40.
- <sup>71</sup> Good Clinical Practice. Directiva CEE III/3976/88.
- <sup>72</sup> Jonas, H. Técnica, medicina y ética: la práctica del principio de responsabilidad. Insel Verlag, Francfort del Meno. 1985.
- <sup>73</sup> Sánchez Rodríguez, LI (ed). Derechos humanos: Textos internacionales. Madrid: Tecnos. 1987: 36.
- <sup>74</sup> Declaración Universal de Derechos Humanos. Asamblea General de las Naciones Unidas, 10 de diciembre de 1948: Artículos 18-19.
- <sup>75</sup> Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Asociación Médica Mundial. Helsinki - Edimburgo. 2000. N° 4.
- <sup>76</sup> Vidal, M. Bioética. Estudios de Bioética Racional. Tecnos, 1989: 126.
- <sup>77</sup> López Azpitarte, E. Ética y Vida. Madrid: San Pablo, 1990.
- <sup>78</sup> López Azpitarte, E. El respeto de la vida naciente y la dignidad de la procreación 2. Madrid: PPC. 1987.
- <sup>79</sup> Sgreccia, Elio. Manual de Bioética. Mexico: Editorial Diana. 1996.
- <sup>80</sup> Pautas Internacionales para la Investigación Biomédica que incluye Sujetos Humanos. Ginebra: Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) en colaboración con la Organización Mundial de la Salud (OMS), 1993
- <sup>81</sup> Levine R.J. Ethics and regulation of clinical research. 2ª ed. New Haven: Yale University Press, 1988.
- <sup>82</sup> Blázquez C, Devesa A, Cano M. Diccionario de términos éticos. Estella (Navarra): Editorial Verbo Divino. 1999.
- <sup>83</sup> Cobo Suero JM, Aplicación de los Principios Generales de la Ética Profesional por los Códigos Deontológicos de algunas Profesiones Sociales. En Médez Francisco, L. Ética y Sociología: Estudios en memoria del profesor José Todolí Duque OP. Editorial San Esteban. 2000: 69-72.
- <sup>84</sup> Vidal, M. Moral de la Persona y Bioética Teológica. Moral de Actitudes, II-1ª Parte. Madrid: PS Editorial, 1991: 249.
- <sup>85</sup> Laín Entralgo. Teoría y realidad del otro, II. Madrid. 1961.
- <sup>86</sup> Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Asociación Médica Mundial. Helsinki - Edimburgo. 2000. N° 23.
- <sup>87</sup> Buchanan y Brock, citados en Simón P. El Consentimiento Informado. Madrid: Editorial Triacastela, 2000: 297.
- <sup>88</sup> Ley 14/1986, de 25 de abril, General de Sanidad (LGS) (BOE de 29 de abril).

- <sup>89</sup> Código de Nuremberg. Tribunal Militar de Nuremberg, 1947.
- <sup>90</sup> Gracia, D. Profesión Médica, investigación y justicia sanitaria. Santa Fe de Bogotá: Editorial El Búho, 1998; 6: 119-128.
- <sup>91</sup> Declaración Universal de Derechos Humanos. Asamblea General de las Naciones Unidas, 10 de diciembre de 1948: Art. 18-19.
- <sup>92</sup> Contandriopoulos AP et al. Preparar un Proyecto de Investigación. Barcelona: SG Editores SA, 1991: 135-142.
- <sup>93</sup> Declaración de Helsinki. Edimburgo, Escocia: Asociación Médica Mundial. 52 Asamblea General. Octubre 2000.
- <sup>94</sup> Buenas Prácticas Clínicas de la Conferencia Internacional sobre Armonización de Requerimientos Técnicos para el Registro de Productos Farmacéuticos para Uso Humano - ICH- del año 1996.
- <sup>95</sup> Ethical Principles and Guidelines for the Protection of Human Subjects of Research. Washington, D.C.: U.S. Government Printing Office, 1978. DHEW Publication No. (OS) 78-0012. Reprinted in Federal Register 44 (April 18, 1979): 23192.
- <sup>96</sup> Donavedian Avedís. La Calidad de la Atención Médica. Definición y Métodos de Evaluación. México: Ediciones Científicas La Prensa Mexicana S.A., 1984.
- <sup>97</sup> Alvira Martín, F. Metodología de la Evaluación: la lógica de la evaluación. En Evaluación y Calidad en las Organizaciones Públicas. Madrid: Ministerio de Administraciones Públicas. INAP. Colección Informes y Documentos. Serie Administración General. 2000: 231-241.
- <sup>98</sup> Donavedian A. La calidad de la asistencia. ¿Cómo podría ser evaluada? JANO 19-25 Mayo 1989; 36: (864) 2735-2742.
- <sup>99</sup> Vuori H.V. El control de calidad en los servicios sanitarios. Conceptos y metodología. Barcelona: Editorial Masson. 1989: 111-121.
- <sup>100</sup> Galduf J, Gallego C, Escrivá J, Monserrat V. Ensayos Clínicos: elaboración de una lista-guía para la valoración de protocolos. Farm Hosp 1995; 19 (1): 17-23.
- <sup>101</sup> Dal-Ré R, García-Losa M. Auditorías en la investigación clínica con fármacos. Med Clin (Barc) 1992; 98:311-313.
- <sup>102</sup> De la Llama Vázquez F, Gutiérrez Gutiérrez P. Auditoría sobre Ensayos Clínicos. Farm Hosp 1996; 20 (2):114-117.
- <sup>103</sup> Normas éticas del Programa de Subvenciones para la Investigación con sujetos humanos. División de salud y desarrollo humano. Coordinación de investigaciones (hdp/hdr/psi) Oficina Regional de la Organización Panamericana de la Salud. Organización Mundial de la Salud (OPS/OMS).
- <sup>104</sup> Operational Guidelines for Ethics Committees that Review Biomedical Research. Geneva: World Health Organization, 2000: N° 1.
- <sup>105</sup> Kahn Joan. Gestión de la Calidad en los Centros Sanitarios. Barcelona : Editores SG, 1990.

- <sup>106</sup> Vuori H.V. El control de calidad en los servicios sanitarios. Conceptos y metodología. Barcelona: Editorial Masson, 1989.
- <sup>107</sup> Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento. BOE 306, 22 de diciembre, [RCL 1990, 2643] Artículo 63.
- <sup>108</sup> Real Decreto 561/1993, de 16 de abril. Requisitos para la Realización de Ensayos Clínicos con Medicamentos. BOE núm 114, de 13 de mayo [RCL 1993, 1476] Artículo 14.
- <sup>109</sup> Buenas Prácticas Clínicas de la Conferencia Internacional sobre Armonización de Requerimiento Técnicos para el Registro de Productos Farmacéuticos para Uso Humano - ICH- del año 1996. N° 5.
- <sup>110</sup> Real Decreto 561/1993, de 16 de abril. Requisitos para la Realización de Ensayos Clínicos con Medicamentos. BOE núm 114, de 13 de mayo [RCL 1993, 1476] Artículo 45.2.
- <sup>111</sup> Real Decreto 561/1993, de 16 de abril. Requisitos para la Realización de Ensayos Clínicos con Medicamentos. BOE núm 114, de 13 de mayo [RCL 1993, 1476] Artículo 15.
- <sup>112</sup> Real Decreto 561/1993, de 16 de abril. Requisitos para la Realización de Ensayos Clínicos con Medicamentos. BOE núm 114, de 13 de mayo [RCL 1993, 1476] Artículo 16.
- <sup>113</sup> Buenas Prácticas Clínicas de la Conferencia Internacional sobre Armonización de Requerimiento Técnicos para el Registro de Productos Farmacéuticos para Uso Humano - ICH- del año 1996. N° 2.8.
- <sup>114</sup> Buenas Prácticas Clínicas de la Conferencia Internacional sobre Armonización de Requerimiento Técnicos para el Registro de Productos Farmacéuticos para Uso Humano - ICH- del año 1996. N° 4.1-4.2.
- <sup>115</sup> Buenas Prácticas Clínicas de la Conferencia Internacional sobre Armonización de Requerimiento Técnicos para el Registro de Productos Farmacéuticos para Uso Humano - ICH- del año 1996. N° 2.7.
- <sup>116</sup> Buenas Prácticas Clínicas de la Conferencia Internacional sobre Armonización de Requerimiento Técnicos para el Registro de Productos Farmacéuticos para Uso Humano - ICH- del año 1996. N° 4.3.
- <sup>117</sup> Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Asociación Médica Mundial. Helsinki - Edimburgo. 2000. N° 15.
- <sup>118</sup> Código de Nuremberg. Tribunal Militar de Nuremberg, 1947. N° 7.
- <sup>119</sup> Pautas Internacionales para la Investigación Biomédica que incluye Sujetos Humanos. Ginebra: Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) en colaboración con la Organización Mundial de la Salud (OMS), 1993. N° 2.
- <sup>120</sup> Levine RJ. El Ensayo Clínico y el Médico como Agente Doble. Investigación Clínica y Bioética Julio-Septiembre 1996; 19: 9-12.
- <sup>121</sup> Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Asociación Médica Mundial. Helsinki - Edimburgo. 2000. N° 28.

- <sup>122</sup> Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Asociación Médica Mundial. Helsinki - Edimburgo. 2000. N° 15.
- <sup>123</sup> 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. Consejo de Europa. 1996. Artículo 4.
- <sup>124</sup> Recommendation N° R (90) 3 of The Committee of Ministers to The Member States Concerning Medical Research on Human Beings. Principio 12.2.
- <sup>125</sup> Beauchamp T.L., Childress J.F. Principios de Ética Biomédica. Barcelona: Editorial Masson. 1999: 428.
- <sup>126</sup> Código de Nuremberg. Tribunal Militar de Nuremberg, 1947. N° 2.
- <sup>127</sup> Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento. BOE 306, 22 de diciembre, [RCL 1990, 2643] Artículo 60.3.
- <sup>128</sup> Real Decreto 561/1993, de 16 de abril. Requisitos para la Realización de Ensayos Clínicos con Medicamentos. BOE núm. 114, de 13 de mayo [RCL 1993, 1476] Artículo 3b-c.
- <sup>129</sup> Buenas Prácticas Clínicas de la Conferencia Internacional sobre Armonización de Requerimiento Técnicos para el Registro de Productos Farmacéuticos para Uso Humano - ICH- del año 1996. N 2.4.
- <sup>130</sup> 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. Consejo de Europa. 1996. Artículo 16.1.
- <sup>131</sup> Código de Nuremberg. Tribunal Militar de Nuremberg, 1947. N° 3.
- <sup>132</sup> Real Decreto 561/1993, de 16 de abril. Requisitos para la Realización de Ensayos Clínicos con Medicamentos. BOE núm. 114, de 13 de mayo [RCL 1993, 1476] Artículo 3a.
- <sup>133</sup> Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento. BOE 306, 22 de diciembre, [RCL 1990, 2643] Artículo 60.1.
- <sup>134</sup> López Azpitarte, E. Ética y Vida. Madrid: San Pablo, 1990: 271-283.
- <sup>135</sup> Galende Domínguez I., Problemas Éticos de la Utilización de Seres Humanos en la Investigación Biomédica. Consecuencias sobre la Prescripción de Medicamentos. Med Clin (Barc) 1993; 101:20-23.
- <sup>136</sup> Soto Álvarez, J. Investigación Clínica y Bioética. Enero-Marzo 2000; 33:5-8.
- <sup>137</sup> Buenas Prácticas Clínicas de la Conferencia Internacional sobre Armonización de Requerimiento Técnicos para el Registro de Productos Farmacéuticos para Uso Humano - ICH- del año 1996. N° 2.5.
- <sup>138</sup> Buenas Prácticas Clínicas de la Conferencia Internacional sobre Armonización de Requerimiento Técnicos para el Registro de Productos Farmacéuticos para Uso Humano - ICH- del año 1996. N° 6.

- <sup>139</sup> Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Asociación Médica Mundial. Helsinki - Edimburgo. 2000. Nº 13.
- <sup>140</sup> Real Decreto 561/1993, de 16 de abril. Requisitos para la Realización de Ensayos Clínicos con Medicamentos. BOE núm 114, de 13 de mayo [RCL 1993, 1476] Artículo 42.1.
- <sup>141</sup> Real Decreto 561/1993, de 16 de abril. Requisitos para la Realización de Ensayos Clínicos con Medicamentos. BOE núm 114, de 13 de mayo [RCL 1993, 1476] Artículo 19.
- <sup>142</sup> Buenas Prácticas Clínicas de la Conferencia Internacional sobre Armonización de Requerimiento Técnicos para el Registro de Productos Farmacéuticos para Uso Humano - ICH- del año 1996. Nº 4.11.2.
- <sup>143</sup> Directiva 2001/20/CE del Parlamento Europeo y del Consejo de 4 de abril de 2001 relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentos y administrativas de los Estados miembros sobre la aplicación de buenas prácticas clínicas en la realización de ensayos clínicos de medicamentos de uso humano. Artículo 16-17.
- <sup>144</sup> Código de Nuremberg. Tribunal Militar de Nuremberg, 1947. Nº 10.
- <sup>145</sup> Buenas Prácticas Clínicas de la Conferencia Internacional sobre Armonización de Requerimiento Técnicos para el Registro de Productos Farmacéuticos para Uso Humano - ICH- del año 1996. Nº 3.1.4.
- <sup>146</sup> Friedman LM, Furberg CD, DeMets DL. Fundamentals of Clinical Trials (3ª de). St. Louis: Mosby-Year Book. 1996.
- <sup>147</sup> Collier J. Confusion over use of Placebos in Clinical Trials. Br Med J 1995; 31:821-822.
- <sup>148</sup> Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Asociación Médica Mundial. Helsinki - Edimburgo. 2000. Nº 29.
- <sup>149</sup> Código de Ética y Deontología Médica. España: Organización Médica Colegial. Artículo 32.6.
- <sup>150</sup> Pelayo González-Torre, A. Bioética y experimentación con seres humanos. Biblioteca de derecho y ciencias de la vida. Granada: Editorial Comares. 2001.
- <sup>151</sup> García-Alonso F., Guallar E., Bakke O.M., Carné X. El Placebo en Ensayos Clínicos con Medicamentos. Med Clin (Barc) 1997; 109:797-801.
- <sup>152</sup> Freedman B. Placebo-controlled trials and the logic of clinical purpose IRB A Review of Human Subjects Research 1990; 12:1-6.
- <sup>153</sup> Pautas Internacionales para la Investigación Biomédica que incluye Sujetos Humanos. Ginebra: Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) en colaboración con la Organización Mundial de la Salud (OMS), 2002. Apéndice 1.
- <sup>154</sup> Real Decreto 561/1993, de 16 de abril. Requisitos para la Realización de Ensayos Clínicos con Medicamentos. BOE núm. 114, de 13 de mayo [RCL 1993, 1476] Artículo 11.1
- <sup>155</sup> Real Decreto 561/1993, de 16 de abril. Requisitos para la realización de ensayos clínicos con medicamentos. Artículo 11.3.

- <sup>156</sup> 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. Consejo de Europa. 1996. Artículo 17.2.
- <sup>157</sup> Real Decreto 561/1993, de 16 de abril. Requisitos para la realización de ensayos clínicos con medicamentos. Artículo 11.2-3-4-5.
- <sup>158</sup> Pautas Internacionales para la Investigación Biomédica que incluye Sujetos Humanos. Ginebra: Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) en colaboración con la Organización Mundial de la Salud (OMS), 1993. N° 5.
- <sup>159</sup> Pautas Internacionales para la Investigación Biomédica que incluye Sujetos Humanos. Ginebra: Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) en colaboración con la Organización Mundial de la Salud (OMS), 2002. Guideline 13.
- <sup>160</sup> United States of America: National Commission 1979, 18.
- <sup>161</sup> Ethical and Policy Issues in Research Involving Human Participants. United States of America: National Bioethics Advisory Commission. August. 2001.
- <sup>162</sup> Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Asociación Médica Mundial. Helsinki - Edimburgo. 2000. N° 8.
- <sup>163</sup> Fisher, C.B. Relational Ethics and Research with Vulnerable Populations. In Research Involving Persons with Mental Disorders That May Affect Decisionmaking Capacity Rockville, MD: U.S. Government Printing Office. Rockville, MD: U.S. Government Printing Office, 1998: II: 29-49.
- <sup>164</sup> Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Asociación Médica Mundial. Helsinki - Edimburgo. 2000. N° 8.
- <sup>165</sup> Real Decreto 561/1993, de 16 de abril. Requisitos para la Realización de Ensayos Clínicos con Medicamentos. BOE núm 114, de 13 de mayo [RCL 1993, 1476] Artículo 11.2-11.3-11.4
- <sup>166</sup> Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Asociación Médica Mundial. Helsinki - Edimburgo. 2000. N° 24.
- <sup>167</sup> Real Decreto 561/1993, de 16 de abril. Requisitos para la Realización de Ensayos Clínicos con Medicamentos. BOE núm 114, de 13 de mayo [RCL 1993, 1476] Artículo 11.2-11.3-11.4
- <sup>168</sup> Directiva 2001/20/CE del Parlamento Europeo y del Consejo de 4 de abril de 2001 relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentos y administrativas de los Estados miembros sobre la aplicación de buenas prácticas clínicas en la realización de ensayos clínicos de medicamentos de uso humano. Artículo 4-5.
- <sup>169</sup> 45 CFR Code of Federal Regulations. Title 45 CFR 46.111 (b) [21 CFR 56.111 (b)] United States of America: Department of Health and Human Services.
- <sup>170</sup> United States of America: National Comisión 1979.
- <sup>171</sup> Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Asociación Médica Mundial. Helsinki - Edimburgo. 2000. N° 18.

- <sup>172</sup> Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Asociación Médica Mundial. Helsinki - Edimburgo. 2000. N° 19.
- <sup>173</sup> Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Asociación Médica Mundial. Helsinki - Edimburgo. 2000. N° 16.
- <sup>174</sup> Galduf, J, Gallego C, Escrivá J, Monserrat V. Ensayos Clínicos: Elaboración de una Lista-Guía para la valoración de protocolos. Farm Hosp 1995; 19 (1): 17-23.
- <sup>175</sup> Real Decreto 561/1993, de 16 de abril. Requisitos para la realización de ensayos clínicos con medicamentos. Artículo 10.3 c.
- <sup>176</sup> Real Decreto 561/1993, de 16 de abril. Requisitos para la Realización de Ensayos Clínicos con Medicamentos. BOE núm 114, de 13 de mayo [RCL 1993, 1476] Artículo 11.
- <sup>177</sup> Institutional Review Board Guideline Book. United States of America. 1993.
- <sup>178</sup> Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Asociación Médica Mundial. Helsinki - Edimburgo. 2000. N° 21.
- <sup>179</sup> Directiva 2001/20/CE del Parlamento Europeo y del Consejo de 4 de abril de 2001 relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentos y administrativas de los Estados miembros sobre la aplicación de buenas prácticas clínicas en la realización de ensayos clínicos de medicamentos de uso humano. Artículo 3.2 c.
- <sup>180</sup> Code of Federal Regulations. Title 45 CFR 46.102 (i); 21 CFR 56.102 (i). United States of America: Department of Health and Human Services.
- <sup>181</sup> Code of Federal Regulations. Title 45 CFR 46. United States of America: Department of Health and Human Services. Revised June 18, 1991.
- <sup>182</sup> Code of Federal Regulations. Title 45 CFR 46. United States of America: Department of Health and Human Services. Revised November 13, 2001.
- <sup>183</sup> Hevia A. Normas para la elaboración de un protocolo de ensayo clínico. Sevilla: Universidad de Sevilla. Secretariado de Publicaciones, 1998.
- <sup>184</sup> Beauchamp TL. Childress JF. Principios de Ética Biomédica. Masson: Barcelona. 1999: 283.
- <sup>185</sup> Código de Nuremberg. Tribunal Militar de Nuremberg, 1947. N° 4.
- <sup>186</sup> Beauchamp TL. Childress JF. Principios de Ética Biomédica. Masson: Barcelona. 1999: 287.
- <sup>187</sup> 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. Consejo de Europa. 1996. Artículo 17.
- <sup>188</sup> Código de Nuremberg. Tribunal Militar de Nuremberg, 1947. N° 5-6.
- <sup>189</sup> Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Asociación Médica Mundial. Helsinki - Edimburgo. 2000. N° 18.

- <sup>190</sup> 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. Consejo de Europa. 1996. Artículo 16.2.-16.3.
- <sup>191</sup> Real Decreto 561/1993, de 16 de abril. Requisitos para la Realización de Ensayos Clínicos con Medicamentos. BOE núm 114, de 13 de mayo [RCL 1993, 1476] Artículo 42.1.
- <sup>192</sup> Buenas Prácticas Clínicas de la Conferencia Internacional sobre Armonización de Requerimiento Técnicos para el Registro de Productos Farmacéuticos para Uso Humano - ICH- del año 1996. N° 2.2.
- <sup>193</sup> Directiva 2001/20/CE del Parlamento Europeo y del Consejo de 4 de abril de 2001 relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentos y administrativas de los Estados miembros sobre la aplicación de buenas prácticas clínicas en la realización de ensayos clínicos de medicamentos de uso humano. Artículo 3.2 a.
- <sup>194</sup> Ethical and Policy Issues in Research Involving Human Participants. United States of America: National Bioethics Advisory Commission. August. 2001. *Recommendation: 2.4.*
- <sup>195</sup> 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. Consejo de Europa. 1996. Artículo 16.4-16.5-17.
- <sup>196</sup> Real Decreto 561/1993, de 16 de abril. Requisitos para la Realización de Ensayos Clínicos con Medicamentos. BOE núm 114, de 13 de mayo [RCL 1993, 1476] Artículo 42.3.
- <sup>197</sup> Pautas Internacionales para la Investigación Biomédica que incluye Sujetos Humanos. Ginebra: Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) en colaboración con la Organización Mundial de la Salud (OMS), 2002. Pauta 4.
- <sup>198</sup> De Llanos Peña F. Pensamiento Antropológico de Laín Entralgo. Ser humano y estar enfermo. Tesis doctoral. Sevilla: Departamento de Filosofía de la Universidad de Sevilla, 2000.
- <sup>199</sup> Simón Lorda P., Concheiro Carroi, L. El consentimiento informado: teoría y práctica (I). *Med Clín. (Barc)* 1993; 100: 659-663.
- <sup>200</sup> Von Eiff AW, Boeckle F. El experimento en la investigación clínica: *Concilium* 65 (1971), 250-251.
- <sup>201</sup> Faden, R.R. and T.L. Beauchamp. *A history and Theory of Informed Consent*. New York: Oxford University Press, 1986.
- <sup>202</sup> Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Asociación Médica Mundial. Helsinki - Edimburgo. 2000. N° 20.
- <sup>203</sup> Buenas Prácticas Clínicas de la Conferencia Internacional sobre Armonización de Requerimiento Técnicos para el Registro de Productos Farmacéuticos para Uso Humano - ICH- del año 1996. N° 4.8.3.
- <sup>204</sup> Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Asociación Médica Mundial. Helsinki - Edimburgo. 2000. N° 22.

- <sup>205</sup> Buenas Prácticas Clínicas de la Conferencia Internacional sobre Armonización de Requerimientos Técnicos para el Registro de Productos Farmacéuticos para Uso Humano - ICH- del año 1996. N° 4.8.10.
- <sup>206</sup> Drane JF. The many faces of competency. *Hasting Cent Rep* 1985; 4: 17-21.
- <sup>207</sup> Buchanan AE, Brock DW. *Deciding for others. The ethics of surrogate decisions.* Cambridge: Cambridge University Press, 1989.
- <sup>208</sup> Pautas Internacionales para la Investigación Biomédica que incluye Sujetos Humanos. Ginebra: Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) en colaboración con la Organización Mundial de la Salud (OMS), 2002. Pauta 4.
- <sup>209</sup> Verheggen F R, Jonkers, G. Kok. Patients' perceptions on informed consent and the quality of information disclosure in clinical trials. *Patient Education and Counselling* 1996; 29 (2): 137-153.
- <sup>210</sup> Waggoner, W.C. D.M. Mayo. Who understand? A Survey of 25 Words or Phrases Commonly Used in Proposed Clinical Research Consent Forms. *IRB: A Review of Human Subjects* 1995; 17 (1): 6-9
- <sup>211</sup> Hochhauser, M. Can Patients Understand Their Consent Forms?. *Bender's Health Care Monthly* 1997. April:8-10.
- <sup>212</sup> Blekinsop, S. Whatever happened to plain English? The gobbledegook smokescreen that baffles research subjects. In *Volunteers in Research and Testing*, eds. B. Close, R. Combes, A. Hubbard, and J. Illingworth. Bristol, PA: Taylor and Francis. 1997: 89-98.
- <sup>213</sup> Drane, JF. Competency to give an informant consent. A model for making clinical assessments. *JAMA*, 252 (7): 925-7.
- <sup>214</sup> Buchanan A., Brock, DW. *Deciding for others. The ethics of surrogate decisionmaking.* Nueva York. Oxford University Press. 1989.
- <sup>215</sup> Alexander, MP. Clinical determination of mental competence. *Arch Neurol*, 45:23-6.
- <sup>216</sup> Kaplan KH, Price M. The clinician's role in competency evaluations. *Gen Hosp Psychiatry*, 11: 397-403.
- <sup>217</sup> Freedman M., Stuss DT., Gordon M. Assessment of competency: The role of neurobehavioral deficits. *Ann Intern Med*, 115: 203-8.
- <sup>218</sup> Grunder TM. Two formulas for determining the readability of subject consent forms. *Am Psychologist* 1978; 33: 773-775.
- <sup>219</sup> Simón Lorda P. El consentimiento informado: teoría y práctica (II). *Med Clín. (Barc)* 1993; 101: 174-182.
- <sup>220</sup> Simón P, Barrio MI, Concheiro L. Legibilidad de los formularios escritos de consentimiento informado. *Med Clin (Barc)* 1997; 107:524-529.
- <sup>221</sup> Ordovás Baines JP, López Briz E, Urbieta Sanz E, Torregrosa Sánchez R, Jiménez Torres V. Análisis de las hojas de información al paciente para la obtención de su consentimiento informado en ensayos clínicos. *Med Clin (Barc)* 1999; 112:90-94.

- <sup>222</sup> Ogloff JPR, Otto RK. Are research participants truly informed? Readability of informed consent forms used in research. *Ethics Behavior* 1991; 1:239-252.
- <sup>223</sup> Buenas Prácticas Clínicas de la Conferencia Internacional sobre Armonización de Requerimiento Técnicos para el Registro de Productos Farmacéuticos para Uso Humano - ICH- del año 1996. N° 4.8.6.
- <sup>224</sup> Real Decreto 561/1993, de 16 de abril. Requisitos para la Realización de Ensayos Clínicos con Medicamentos. BOE núm 114, de 13 de mayo [RCL 1993, 1476] Artículo 12.2
- <sup>225</sup> Pautas Internacionales para la Investigación Biomédica que incluye Sujetos Humanos. Ginebra: Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) en colaboración con la Organización Mundial de la Salud (OMS), 1993. N° 2.
- <sup>226</sup> Real Decreto 561/1993, de 16 de abril. Requisitos para la Realización de Ensayos Clínicos con Medicamentos. BOE núm 114, de 13 de mayo [RCL 1993, 1476] Artículo 12.2
- <sup>227</sup> Pautas Internacionales para la Investigación Biomédica que incluye Sujetos Humanos. Ginebra: Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) en colaboración con la Organización Mundial de la Salud (OMS), 1993. N° 1.
- <sup>228</sup> Blázquez Carmona F., Devesa del Prado A., Cano Galindo M. Diccionario de términos éticos. Estella: Editorial Verbo Divino, 1999: 354-355.
- <sup>229</sup> Real Decreto 561/1993, de 16 de abril. Requisitos para la Realización de Ensayos Clínicos con Medicamentos. BOE núm 114, de 13 de mayo [RCL 1993, 1476] Artículo 12.1
- <sup>230</sup> 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. Consejo de Europa. 1996. Artículo 5.
- <sup>231</sup> Buenas Prácticas Clínicas de la Conferencia Internacional sobre Armonización de Requerimiento Técnicos para el Registro de Productos Farmacéuticos para Uso Humano - ICH- del año 1996. N° 2.9.
- <sup>232</sup> Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento. BOE 306, 22 de diciembre, [RCL 1990, 2643] Artículo. 60.6.
- <sup>233</sup> Buenas Prácticas Clínicas de la Conferencia Internacional sobre Armonización de Requerimiento Técnicos para el Registro de Productos Farmacéuticos para Uso Humano - ICH- del año 1996. N° 4.8.
- <sup>234</sup> Real Decreto 561/1993, de 16 de abril. Requisitos para la Realización de Ensayos Clínicos con Medicamentos. BOE N° 114, de 13 de mayo [RCL 1993, 1476] Artículo 12.3
- <sup>235</sup> Code of Federal Regulations. Title 21 CFR 50.23, 50.24. United States of America: Department of Health and Human Services.
- <sup>236</sup> Pautas Internacionales para la Investigación Biomédica que incluye Sujetos Humanos. Ginebra: Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) en colaboración con la Organización Mundial de la Salud (OMS), 1993. N° 2.
- <sup>237</sup> Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Asociación Médica Mundial. Helsinki - Edimburgo. 2000. N° 22.

- <sup>238</sup> Edwards, SJ., Lilford, J., Thornton, J., Hewison J. Informed consent for clinical trials: in search of the best method. *Soc Sci Med* 1998; 47 (11): 1825-40.
- <sup>239</sup> Davis TC, Holcombe RF, Berkel HJ, Pramanik S, Divers SG. Informed consent for clinical trials: a comparative study of tandar versus simplified forms. *J Natl Cancer Inst* 1998;90 (9): 668-74.
- <sup>240</sup> Gost J, Silvestre C., Ezpeleta P., Astier P., Díaz de Rada P., Artázcoz MT. Evaluación de la práctica del consentimiento informado en los ensayos clínicos. Comité Ético de Investigación Clínica de Navarra.
- <sup>241</sup> Roth LH, Meisel A., Lidz CW. Test of competency to consent to treatment. *Am J Psychiatry* 1977; 134: 279-284.
- <sup>242</sup> Simón, P. *El Consentimiento Informado*. Madrid: Editorial Triacastela, 2000.
- <sup>243</sup> Real Decreto 561/1993, de 16 de abril. Requisitos para la Realización de Ensayos Clínicos con Medicamentos. BOE núm 114, de 13 de mayo [RCL 1993, 1476] Artículo 12.4-5.
- <sup>244</sup> Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Asociación Médica Mundial. Helsinki - Edimburgo. 2000. Nº 24-26.
- <sup>245</sup> Buenas Prácticas Clínicas de la Conferencia Internacional sobre Armonización de Requerimiento Técnicos para el Registro de Productos Farmacéuticos para Uso Humano - ICH- del año 1996. Nº 4.8.15.
- <sup>246</sup> Ley Orgánica 15/99 de 13 de Diciembre de Protección de Datos de Carácter Personal. (B.O.E. 14.12.1999).
- <sup>247</sup> Code of Federal Regulations. Title 45 CFR 46.117(a); 21 CFR 40.27(a), 56.109(c),(d). United States of America: Department of Health and Human Services.
- <sup>248</sup> Real Decreto 561/1993, de 16 de abril. Requisitos para la Realización de Ensayos Clínicos con Medicamentos. BOE núm 114, de 13 de mayo [RCL 1993, 1476] Artículo 12.
- <sup>249</sup> Pautas Internacionales para la Investigación Biomédica que incluye Sujetos Humanos. Ginebra: Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) en colaboración con la Organización Mundial de la Salud (OMS), 1993. Nº 1.
- <sup>250</sup> 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. Consejo de Europa. 1996. Artículo 17.4.
- <sup>251</sup> Directiva 2001/20/CE del Parlamento Europeo y del Consejo de 4 de abril de 2001 relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentos y administrativas de los Estados miembros sobre la aplicación de buenas prácticas clínicas en la realización de ensayos clínicos de medicamentos de uso humano. Artículo 3.2 b.
- <sup>252</sup> Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Asociación Médica Mundial. Helsinki - Edimburgo. 2000. Nº 25.
- <sup>253</sup> Real Decreto 561/1993, de 16 de abril. Requisitos para la Realización de Ensayos Clínicos con Medicamentos. BOE núm 114, de 13 de mayo [RCL 1993, 1476] Artículo 12.5.

- <sup>254</sup> Código de Nuremberg. Tribunal Militar de Nuremberg, 1947. N° 9.
- <sup>255</sup> Real Decreto 561/1993, de 16 de abril. Requisitos para la Realización de Ensayos Clínicos con Medicamentos. BOE núm 114, de 13 de mayo [RCL 1993, 1476] Artículo 12.7
- <sup>256</sup> Real Decreto 561/1993, de 16 de abril. Requisitos para la Realización de Ensayos Clínicos con Medicamentos. BOE núm 114, de 13 de mayo [RCL 1993, 1476] Artículo 13
- <sup>257</sup> Pautas Internacionales para la Investigación Biomédica que incluye Sujetos Humanos. Ginebra: Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) en colaboración con la Organización Mundial de la Salud (OMS), 1993. N° 13.
- <sup>258</sup> Real Decreto 561/1993, de 16 de abril. Requisitos para la Realización de Ensayos Clínicos con Medicamentos. BOE núm 114, de 13 de mayo [RCL 1993, 1476] Artículo 13.1.
- <sup>259</sup> Real Decreto 561/1993, de 16 de abril. Requisitos para la Realización de Ensayos Clínicos con Medicamentos. BOE núm 114, de 13 de mayo [RCL 1993, 1476] Artículo 13.2.
- <sup>260</sup> Real Decreto 561/1993, de 16 de abril. Requisitos para la Realización de Ensayos Clínicos con Medicamentos. BOE núm 114, de 13 de mayo [RCL 1993, 1476] Artículo 42.4.
- <sup>261</sup> Buenas Prácticas Clínicas de la Conferencia Internacional sobre Armonización de Requerimiento Técnicos para el Registro de Productos Farmacéuticos para Uso Humano - ICH- del año 1996. N° 2.11.
- <sup>262</sup> Boruch, R.F. and Cecil, J.S. Assuring the confidentiality of social research data. Philadelphia: University of Pennsylvania Press, 1979.
- <sup>263</sup> 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. Consejo de Europa. 1996. Artículo 10.1.
- <sup>264</sup> Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Asociación Médica Mundial. Helsinki - Edimburgo. 2000. N° 20.
- <sup>265</sup> Real Decreto 561/1993, de 16 de abril. Requisitos para la Realización de Ensayos Clínicos con Medicamentos. BOE núm 114, de 13 de mayo [RCL 1993, 1476] Artículo 11.8
- <sup>266</sup> Ley Orgánica 5/1992, de 29 de octubre (RCL 1992/2347), de Regulación del tratamiento automatizado de los datos de carácter personal.
- <sup>267</sup> Directiva 95/46/CE del Parlamento europeo y del Consejo , de 24 de octubre de 1995, relativa a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de estos datos.
- <sup>268</sup> Giménez Arnau JM. El Ensayo Clínico en Oncología: Conceptos Generales. Investigación Clínica y Bioética. Abril-Junio 2000; 34:9-12.
- <sup>269</sup> Research Involving Persons with Mental Disorders that May Affect Decisionmaking Capacity. National Bioethics Advisory Commission, March 1999.
- <sup>270</sup> Roberts LW. Ethical dimensions of psychiatric research: a constructive, criterion-based approach to protocol preparation. The Research Protocols Ethics Assesments Tool (RePEAT). Biol Psychiatry 1999 Oct 15;46 (8): 1106-19.

- <sup>271</sup> Alés Martínez, JE. Situación del Ensayo Clínico en España 2001. *Investigación Clínica y Bioética*. Julio-Septiembre 2001; 39:21-24.
- <sup>272</sup> Real Decreto 561/1993, de 16 de abril. Requisitos para la Realización de Ensayos Clínicos con Medicamentos. BOE núm 114, de 13 de mayo [RCL 1993, 1476] Artículo. 42.2.
- <sup>273</sup> Código de Nuremberg. Tribunal Militar de Nuremberg, 1947. Nº 8.
- <sup>274</sup> Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Asociación Médica Mundial. Helsinki - Edimburgo. 2000. Nº 9.
- <sup>275</sup> Buenas Prácticas Clínicas de la Conferencia Internacional sobre Armonización de Requerimiento Técnicos para el Registro de Productos Farmacéuticos para Uso Humano - ICH- del año 1996. Nº 3.1.3.
- <sup>276</sup> Pautas Internacionales para la Investigación Biomédica que incluye Sujetos Humanos. Ginebra: Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) en colaboración con la Organización Mundial de la Salud (OMS), 2002. Pauta 1-2.
- <sup>277</sup> Buenas Prácticas Clínicas de la Conferencia Internacional sobre Armonización de Requerimiento Técnicos para el Registro de Productos Farmacéuticos para Uso Humano - ICH- del año 1996. Nº 5.18.
- <sup>278</sup> Buenas Prácticas Clínicas de la Conferencia Internacional sobre Armonización de Requerimiento Técnicos para el Registro de Productos Farmacéuticos para Uso Humano - ICH- del año 1996. Nº 5.18.2.
- <sup>279</sup> Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Asociación Médica Mundial. Helsinki - Edimburgo. 2000. Nº 11.
- <sup>280</sup> Real Decreto 561/1993, de 16 de abril. Requisitos para la realización de ensayos clínicos con medicamentos. Artículo 10.3a.
- <sup>281</sup> Pautas Internacionales para la Investigación Biomédica que incluye Sujetos Humanos. Ginebra: Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) en colaboración con la Organización Mundial de la Salud (OMS), 2002. Pauta 19.
- <sup>282</sup> Aspectos que deben ser considerados en el diseño y evaluación de los protocolos de ensayos clínicos. *Investigación Clínica y Bioética* Abril-Junio 1992; 2: 5-9.
- <sup>283</sup> Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Asociación Médica Mundial. Helsinki – Edimburgo. 2000. Nº 17.
- <sup>284</sup> Pautas Internacionales para la Investigación Biomédica que incluye Sujetos Humanos. Ginebra: Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) en colaboración con la Organización Mundial de la Salud (OMS), 2002. Pauta 11.
- <sup>285</sup> Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Asociación Médica Mundial. Helsinki - Edimburgo. 2000. Nº 26.
- <sup>286</sup> Sádaba Díaz de Rada, B. Inclusión de Mujeres en Ensayos Clínicos. *Investigación y Bioética* Abril-Junio 2000; 34:13-16.

- <sup>287</sup> Pautas Internacionales para la Investigación Biomédica que incluye Sujetos Humanos. Ginebra: Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) en colaboración con la Organización Mundial de la Salud (OMS), 1993. N° 11.
- <sup>288</sup> Pautas Internacionales para la Investigación Biomédica que incluye Sujetos Humanos. Ginebra: Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) en colaboración con la Organización Mundial de la Salud (OMS), 2002. Pauta 16-17.
- <sup>289</sup> Pautas Internacionales para la Investigación Biomédica que incluye Sujetos Humanos. Ginebra: Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) en colaboración con la Organización Mundial de la Salud (OMS), 1993. N° 6.
- <sup>290</sup> United States of America: National Bioethics Advisory Commission 1998, 29, 37, 59, 61, 63.
- <sup>291</sup> Code of Federal Regulations. Title 45 CFR 46.402 (b). United States of America: Department of Health and Human Services.
- <sup>292</sup> Faden, R.R. and T.L. Beauchamp. A History and Theory of Informed Consent. New York: Oxford University Press, 1986.
- <sup>293</sup> United States of America: National Bioethics Advisory Commission 1998, 27, 29, 58)
- <sup>294</sup> Code of Federal Regulations. Title 21 CFR 50.24 (a) (1). United States of America: Department of Health and Human Services.
- <sup>295</sup> Brody, B.A. Research on Vulnerable Sick. In Beyond Consent: Seeking Justice in Research, eds. J.P. Kahn, A.C. Mastroianni, and J. Sugarman. New York: Oxford University Press, 1998: 32-46
- <sup>296</sup> Nelson, R.M. Children as Research Subjects. In Beyond Consent: Seeking Justice in Research, eds. J.P. Kahn, A.C. Mastroianni, and Sugarman. New York: Oxford University Press, 1998: 47-66.
- <sup>297</sup> Buenas Prácticas Clínicas de la Conferencia Internacional sobre Armonización de Requerimiento Técnicos para el Registro de Productos Farmacéuticos para Uso Humano - ICH- del año 1996. N° 4.8.12.
- <sup>298</sup> Pautas Internacionales para la Investigación Biomédica que incluye Sujetos Humanos. Ginebra: Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) en colaboración con la Organización Mundial de la Salud (OMS), 2002. Pauta 13.
- <sup>299</sup> Galende Domínguez, I. Investigación Clínica y Bioética Julio-Septiembre 1998; 27:21-23.
- <sup>300</sup> Pautas Internacionales para la Investigación Biomédica que incluye Sujetos Humanos. Ginebra: Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) en colaboración con la Organización Mundial de la Salud (OMS), 1993. N° 5.
- <sup>301</sup> Pautas Internacionales para la Investigación Biomédica que incluye Sujetos Humanos. Ginebra: Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) en colaboración con la Organización Mundial de la Salud (OMS), 2002. Pauta 14.

- <sup>302</sup> Pautas Internacionales para la Investigación Biomédica que incluye Sujetos Humanos. Ginebra: Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) en colaboración con la Organización Mundial de la Salud (OMS), 1993. N° 10.
- <sup>303</sup> Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Asociación Médica Mundial. Helsinki - Edimburgo. 2000. N° 23.
- <sup>304</sup> Pautas Internacionales para la Investigación Biomédica que incluye Sujetos Humanos. Ginebra: Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) en colaboración con la Organización Mundial de la Salud (OMS), 1993. N° 7.
- <sup>305</sup> Eckenwiler, L.A. Purpusing Reform in Clinical Research: Lessons from Women's Experience. *Journal of Law, Medicine and Ethics* 1999; 27:158-170. Eckenwiler, L.A. Moral Reasoning and Review of Research Involving Human Subjects. Unpublised Manuscript. 2000. CDC (Centers for Disease Control and Prevention), National Institutes of Health, Food and Drug Administration, Health Resource and Services Administration, Substance Abuse and Mental Health Services Administration, and Indian Health Service. Building Community Partnerships in Research. Recommendations and Strategies. Report to the President. 1998: Feb 10.
- <sup>306</sup> Wicklund Ingela. Valoración de la Calidad de Vida en el Ensayo Clínico. *Investigación Clínica y Bioética*. Octubre-Diciembre 2000; 24:13-16.
- <sup>307</sup> Real Decreto 561/1993, de 16 de abril. Requisitos para la realización de ensayos clínicos con medicamentos. Artículo 10.3 b.
- <sup>308</sup> University of Illinois at Urbana-Champaign Institutional Review Board. Handbook for investigators: for the protection of human subjects in research. Urbana-Champaign: Ed. University of Illinois, 1995.
- <sup>309</sup> Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Asociación Médica Mundial. Helsinki - Edimburgo. 2000. N° 31.
- <sup>310</sup> Buenas Prácticas Clínicas de la Conferencia Internacional sobre Armonización de Requerimiento Técnicos para el Registro de Productos Farmacéuticos para Uso Humano - ICH- del año 1996. N° 4.8.10 a.
- <sup>311</sup> Erlén JA. Clinical Research: what do patients understand?. *Orthop Nurs* 2000 Mar-Apr; 19(2): 95-9
- <sup>312</sup> Pautas Internacionales para la Investigación Biomédica que incluye Sujetos Humanos. Ginebra: Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) en colaboración con la Organización Mundial de la Salud (OMS), 2002. Pauta 5.
- <sup>313</sup> Pautas Internacionales para la Investigación Biomédica que incluye Sujetos Humanos. Ginebra: Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) en colaboración con la Organización Mundial de la Salud (OMS), 1993. N° 2.
- <sup>314</sup> Buenas Prácticas Clínicas de la Conferencia Internacional sobre Armonización de Requerimiento Técnicos para el Registro de Productos Farmacéuticos para Uso Humano - ICH- del año 1996. N° 4.8.2.

- <sup>315</sup> Briley J. Informed consent pitfalls from FDA and Hopkins IRB chairman. Clin Trials Advisory 1996; 1:1-2.
- <sup>316</sup> Directiva 2001/20/CE del Parlamento Europeo y del Consejo de 4 de abril de 2001 relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentos y administrativas de los Estados miembros sobre la aplicación de buenas prácticas clínicas en la realización de ensayos clínicos de medicamentos de uso humano. Artículo 3.4.
- <sup>317</sup> Pautas Internacionales para la Investigación Biomédica que incluye Sujetos Humanos. Ginebra: Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) en colaboración con la Organización Mundial de la Salud (OMS), 1993. N° 2.
- <sup>318</sup> Buenas Prácticas Clínicas de la Conferencia Internacional sobre Armonización de Requerimientos Técnicos para el Registro de Productos Farmacéuticos para Uso Humano - ICH- del año 1996. N° 4.8.4.
- <sup>319</sup> 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. Consejo de Europa. 1996. Artículo 10.2.
- <sup>320</sup> Real Decreto 561/1993, de 16 de abril. Requisitos para la Realización de Ensayos Clínicos con Medicamentos. BOE núm 114, de 13 de mayo [RCL 1993, 1476] Artículo 12.6.
- <sup>321</sup> Decreto 468/1994, de 13 de diciembre, por el que se regula la Acreditación y funcionamiento de los comités éticos de investigación clínica en Andalucía. artículo 3.3.
- <sup>322</sup> 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. Consejo de Europa. 1996. Artículo 9.
- <sup>323</sup> Wendler D., Prasad K. Core Safeguards for clinical research with adults who are unable to consent. Annals of Internal Medicine 2000; 135: 514-523.
- <sup>324</sup> Pelayo González Torre, A. Bioética y Experimentación con Seres Humanos. Granada: Ediciones Comares, 2002: 205.
- <sup>325</sup> Iturmendi G., López JL., Seguro de responsabilidad civil de ensayos clínicos con medicamentos en seres humanos, en Problemática general de los Ensayos Clínicos con Medicamentos. Cuadernos de Derecho Europeo Farmacéutico: 109-136.
- <sup>326</sup> Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento. BOE 306, 22 de diciembre, [RCL 1990, 2643] Artículo. 62.2.
- <sup>327</sup> Real Decreto 561/1993, de 16 de abril. Requisitos para la Realización de Ensayos Clínicos con Medicamentos. BOE núm 114, de 13 de mayo [RCL 1993, 1476] Artículo. 11.7.
- <sup>328</sup> Pautas Internacionales para la Investigación Biomédica que incluye Sujetos Humanos. Ginebra: Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) en colaboración con la Organización Mundial de la Salud (OMS), 1993. N° 12.
- <sup>329</sup> Real Decreto 561/1993, de 16 de abril. Requisitos para la Realización de Ensayos Clínicos con Medicamentos. BOE núm 114, de 13 de mayo [RCL 1993, 1476]. Artículo. 11.8.

<sup>330</sup> Dal-Ré R., Gómez-Piqueras C., García-Alonso F., Luque A., Avilés R. Propuesta de aplicación de la Ley de Protección de Datos de Carácter Personal en las hojas de información y consentimiento de los participantes en los ensayos clínicos. *Med Clin (Barc)* 2001; 117:751-756.

## **IX. ANEXOS**

## Justificación ética de las variables del Cuestionario

Referencias:	
1. Código de Nüremberg	Valor 1: Es referencia implícitamente Valor 0: No es referencia implícitamente
2. Código de Nüremberg	Valor 1: Es referencia explícitamente Valor 0: No es referencia explícitamente
3. Código de Helsinki 2000	Valor 1: Es referencia implícitamente Valor 0: No es referencia implícitamente
4. Código de Helsinki 2000	Valor 1: Es referencia explícitamente Valor 0: No es referencia explícitamente
5. Buenas Prácticas Clínicas	Valor 1: Es referencia implícitamente Valor 0: No es referencia implícitamente
6. Buenas Prácticas Clínicas	Valor 1: Es referencia explícitamente Valor 0: No es referencia explícitamente
7. Ley Española Ensayos Clínicos 1993	Valor 1: Es referencia implícitamente Valor 0: No es referencia implícitamente
8. Ley Española Ensayos Clínicos 1993	Valor 1: Es referencia explícitamente Valor 0: No es referencia explícitamente
9. Directiva Unión Europea 2001	Valor 1: Es referencia implícitamente Valor 0: No es referencia implícitamente
10. Directiva Unión Europea 2001	Valor 1: Es referencia explícitamente Valor 0: No es referencia explícitamente
11. Pautas CIOMS 1993	Valor 1: Es referencia implícitamente Valor 0: No es referencia implícitamente
12. Pautas CIOMS 1993	Valor 1: Es referencia explícitamente Valor 0: No es referencia explícitamente

Variable	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
1	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	1	0
2	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	1	0
3	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0
4	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0
5	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0
6	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
7	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
8	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
9	0	1	0	0	0	1	0	1	1	0	0	1
10	0	1	0	1	0	1	0	1	1	0	0	1
11	0	1	0	1	0	1	0	1	1	0	0	1
12	0	1	0	1	0	1	0	1	1	0	0	1
13	1	0	0	1	0	1	0	1	0	1	0	0
14	0	1	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0
15	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
16	0	1	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1
17	0	1	0	1	0	1	0	1	1	0	0	1
18	0	1	0	1	0	1	0	1	1	0	0	1
19	0	1	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0
20	0	1	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0
21	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0
22	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0
23	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1
24	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	1
25	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
26	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
27	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
28	0	1	0	1	1	0	0	1	0	1	0	1
29	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
30	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
31	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
32	1	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0
33	1	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0
34	1	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0
35	1	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0
36	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
37	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
38	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
39	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
40	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
41	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0

Variable	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
42	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
43	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
44	1	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0
45	1	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0
46	1	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0
47	1	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0
48	1	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0
49	1	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0
50	1	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0
51	1	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0
52	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
53	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
54	1	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0
55	1	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0
56	1	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0
57	1	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0
58	1	0	0	0	1	1	0	0	0	0	1	1
59	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0
60	1	0	0	0	1	1	0	1	0	0	1	1
61	1	0	0	0	1	1	0	1	0	0	1	1
62	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0
63	1	0	0	0	1	1	0	1	0	0	1	1
64	1	0	0	0	1	1	0	1	0	0	1	1
65	1	0	0	0	1	1	0	1	0	0	1	1
66	1	0	0	0	1	1	0	1	0	0	1	1
67	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0
68	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0
69	0	0	0	0	0	1	0	1	1	0	0	0
70	0	0	0	0	0	1	0	1	1	0	0	0
71	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
72	0	0	0	1	0	1	0	1	0	1	0	0
73	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0
74	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0
75	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0
76	0	1	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0
77	0	1	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0
78	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0
79	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
80	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
81	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
82	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
83	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0

Variable	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
84	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
85	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
86	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
87	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	1	1
88	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	1	1
89	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	1	1
90	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	1	1
91	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	1	0
92	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	1	0
93	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	1	0
94	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	1	0
95	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	1	0
96	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	1	0
97	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	1	0
98	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	1	0
99	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	1	0
100	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	1	0
101	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	1	0
102	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	1	0
103	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	1	0
104	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	1	0
105	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	1	0
106	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	1	0
107	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	1	0
108	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	1	0
109	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	1	0
110	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	1	0
111	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	1	0
112	0	0	1	0	0	0	0	0	1	1	1	0
113	0	0	1	1	0	0	0	1	1	1	1	1
114	0	0	1	0	0	0	0	0	1	1	1	1
115	0	0	1	0	0	0	0	0	1	1	1	1
116	0	0	1	1	0	1	0	0	1	1	1	1
117	0	0	1	0	0	0	0	0	1	1	1	0
118	0	0	1	0	0	0	0	0	1	1	1	0
119	0	0	1	1	0	1	0	0	1	1	1	1
120	0	0	1	0	0	0	0	0	1	1	1	0
121	0	0	1	0	0	0	0	0	1	1	1	0
122	0	0	1	0	0	0	0	0	1	1	1	0
123	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
124	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1
125	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0

Variable	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
126	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1
127	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	1	1
128	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	1
129	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	1	1
130	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	1	1
131	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	1	1
132	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	1
133	1	0	1	0	1	0	1	0	0	0	0	1
134	1	0	1	0	1	0	1	0	0	0	0	1
135	1	0	1	0	1	0	1	0	0	0	0	1
136	1	0	1	0	1	0	1	0	0	0	0	1
137	1	0	1	0	1	0	1	0	0	0	0	1
138	1	0	1	0	1	0	1	0	0	0	0	1
139	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	0	1
140	1	0	1	0	1	0	0	1	1	0	0	1
141	1	0	1	0	1	0	1	0	0	0	1	0
142	1	0	1	0	1	0	1	0	0	0	1	0
143	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0
144	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0
145	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0
146	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0
147	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0
148	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0
149	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0
150	1	0	1	0	1	0	0	0	1	0	0	0
151	1	0	1	0	1	0	0	0	1	0	0	0
152	1	0	1	0	1	0	0	0	1	0	0	0
153	1	0	1	0	1	0	0	0	1	0	0	0
154	1	0	1	0	1	0	0	0	1	0	0	0
155	1	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0
156	1	1	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0
157	1	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0
158	1	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0
159	1	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0
160	1	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0
161	1	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0
162	1	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0
163	1	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0
164	1	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0
165	1	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	1
166	1	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	1
167	1	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0

Variable	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
168	1	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0
169	1	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0
170	1	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0
171	1	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0
172	1	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	1
173	1	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0
174	1	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0
175	0	1	1	0	1	0	0	0	1	0	1	0
176	0	1	1	0	1	0	0	0	1	0	1	0
177	0	1	1	1	0	1	0	1	0	1	0	1
178	0	1	1	1	0	1	0	1	1	0	0	1
179	0	0	1	0	0	1	0	1	1	0	1	0
180	0	1	1	0	0	1	1	0	0	0	0	1
181	0	1	1	0	0	1	1	0	0	0	0	1
182	1	0	1	0	1	0	1	0	0	0	0	1
183	1	0	1	0	0	1	1	0	0	0	0	1
184	1	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	1
185	1	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	1
186	1	1	1	0	0	1	1	0	0	0	0	1
187	1	0	1	0	0	1	1	0	0	0	0	1
188	1	1	1	0	0	1	1	0	0	0	1	0
189	1	0	1	0	1	0	1	0	0	0	1	0
190	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
191	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0
192	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	1
193	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	1
194	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0
195	0	1	1	0	0	1	1	0	0	0	0	1
196	0	1	1	0	0	1	1	0	0	0	0	1
197	1	0	1	0	1	0	1	0	0	0	0	1
198	1	0	1	0	0	1	1	0	0	0	0	1
199	1	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	1
200	1	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	1
201	1	1	1	0	0	1	1	0	0	0	0	1
202	1	0	1	0	0	1	1	0	0	0	0	1
203	1	1	1	0	0	1	1	0	0	0	1	0
204	1	0	1	0	1	0	1	0	0	0	1	0
205	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
206	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0
207	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	1
208	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	1
209	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0

Variable	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
210	0	1	1	1	0	1	0	1	0	1	0	1
211	0	1	1	1	0	1	0	1	0	1	0	1
212	1	0	1	0	1	0	1	0	0	0	0	1
213	1	0	1	0	0	1	1	0	0	0	0	1
214	1	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	1
215	1	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	1
216	1	1	1	0	0	1	1	0	0	0	0	1
217	1	0	1	0	0	1	1	0	0	0	0	1
218	1	1	1	0	0	1	1	0	0	0	1	0
219	1	0	1	0	1	0	1	0	0	0	1	0
220	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
221	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0
222	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	1
223	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	1
224	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0
225	1	0	1	0	0	1	1	0	0	0	0	1
226	1	0	1	0	1	0	1	0	0	0	1	0
227	1	0	1	0	1	0	1	1	0	0	1	0
228	1	0	1	0	1	0	1	1	0	0	1	0
229	1	0	1	0	1	0	1	0	0	0	0	1
230	1	0	1	0	0	1	1	0	0	0	1	0
231	1	0	1	0	1	0	1	0	0	0	0	1
232	1	0	1	0	0	1	1	0	0	0	0	1
233	1	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	1
234	1	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	1
235	1	1	1	0	0	1	1	0	0	0	0	1
236	1	0	1	0	0	1	1	0	0	0	0	1
237	1	1	1	0	0	1	1	0	0	0	1	0
238	1	0	1	0	1	0	1	0	0	0	1	0
239	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
240	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0
241	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	1
242	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	1
243	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0
244	1	0	1	1	0	1	0	1	0	0	0	1
245	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0
246	0	0	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0
247	0	0	1	0	1	0	0	1	0	0	0	1
248	1	0	1	0	1	0	1	0	0	0	0	1
249	1	0	1	0	0	1	1	0	0	0	0	1
250	1	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	1
251	1	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	1

Variable	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
252	1	1	1	0	0	1	1	0	0	0	0	1
253	1	0	1	0	0	1	1	0	0	0	0	1
254	1	1	1	0	0	1	1	0	0	0	1	0
255	1	0	1	0	1	0	1	0	0	0	1	0
256	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
257	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0
258	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	1
259	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	1
260	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0
261	0	1	1	1	0	1	1	1	0	1	0	1
262	0	0	1	0	0	1	1	1	0	0	0	1
263	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0
264	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	1
265	0	1	1	1	0	1	1	1	0	1	0	1
266	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	0	0
267	0	0	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0
268	1	0	1	0	1	0	1	0	0	0	0	1
269	1	0	1	0	0	1	1	0	0	0	0	1
270	1	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	1
271	1	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	1
272	1	1	1	0	0	1	1	0	0	0	0	1
273	1	0	1	0	0	1	1	0	0	0	0	1
274	1	1	1	0	0	1	1	0	0	0	1	0
275	1	0	1	0	1	0	1	0	0	0	1	0
276	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
277	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0
278	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	1
279	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	1
280	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0
281	0	0	1	1	0	1	0	1	0	0	0	1
282	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	1
283	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0
284	1	0	1	1	0	1	0	1	0	1	0	1
285	0	0	1	1	0	1	0	0	0	0	0	1
286	1	0	1	0	1	0	1	0	0	0	0	1
287	1	0	1	0	0	1	1	0	0	0	0	1
288	1	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	1
289	1	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	1
290	1	1	1	0	0	1	1	0	0	0	0	1
291	1	0	1	0	0	1	1	0	0	0	0	1
292	1	1	1	0	0	1	1	0	0	0	1	0
293	1	0	1	0	1	0	1	0	0	0	1	0

Variable	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
294	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
295	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0
296	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	1
297	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	1
298	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0
299	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
300	0	0	0	0	0	1	0	1	0	1	0	0
301	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0
302	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
303	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
304	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
305	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
306	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
307	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	1
308	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	1
309	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
310	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
311	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	1
312	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	1
313	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	1	0
314	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	1	0
315	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
316	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0
317	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
318	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
319	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0
320	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	1	0
321	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
322	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0
323	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0
324	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0
325	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0
326	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0
327	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	1
328	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	1
329	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
330	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
331	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	1
332	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	1
333	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	1	0
334	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	1	0
335	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1

Variable	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
336	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0
337	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
338	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
339	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0
340	0	0	1	0	0	1	0	1	0	0	0	1
341	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
342	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
343	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
344	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
345	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
346	0	0	1	0	1	0	1	0	0	0	0	1
347	0	0	1	0	0	1	1	0	0	0	0	1
348	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	1
349	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	1
350	0	0	1	0	0	1	1	0	0	0	0	1
351	0	0	1	0	0	1	1	0	0	0	0	1
352	0	0	1	0	0	1	1	0	0	0	1	0
353	0	0	1	0	1	0	1	0	0	0	1	0
354	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
355	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0
356	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	1
357	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	1
358	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0
359	1	0	1	1	1	0	1	0	1	0	1	0
360	1	0	1	1	1	0	1	0	1	0	1	0
361	1	0	1	1	1	0	1	0	1	0	1	0
362	0	0	1	0	0	1	0	1	0	0	0	0
363	1	0	1	0	0	1	0	1	0	0	0	1
364	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1
365	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
366	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
367	0	0	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0
368	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	1
369	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	1
370	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
371	0	0	1	0	1	0	0	1	0	0	0	0
372	0	0	1	0	1	0	0	1	0	0	0	0
373	0	0	1	0	1	0	0	1	0	0	0	0
374	1	0	1	0	1	0	0	1	0	0	0	0
375	1	0	1	0	1	0	0	1	0	0	0	0
376	1	0	1	1	1	0	0	1	0	0	0	0
377	1	1	1	1	1	0	0	1	0	0	0	0

Variable	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
378	1	0	1	0	1	0	0	1	0	0	0	0
379	1	0	1	1	1	0	0	1	0	1	0	0
380	0	1	1	1	1	0	0	1	0	0	0	0
381	0	0	1	0	1	1	0	1	0	0	0	0
382	0	0	1	0	1	1	0	1	0	0	0	0
383	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0
384	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0
385	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0
386	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0
387	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0
388	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0
389	0	0	1	0	1	0	0	1	0	0	0	0
390	0	0	1	0	1	0	0	1	0	0	0	0
391	0	0	1	0	1	0	0	1	0	0	0	0
392	0	0	1	0	1	0	0	1	0	0	0	0
393	1	0	1	0	1	0	0	1	0	0	0	0
394	1	0	1	0	1	0	0	1	0	0	0	0
395	1	0	1	1	1	0	0	1	0	0	0	0
396	1	0	1	1	1	0	0	1	0	0	0	0
397	1	1	1	1	1	0	0	1	0	0	0	0
398	1	0	1	0	1	0	0	1	0	0	0	0
399	1	0	1	1	1	0	0	1	0	1	0	0
400	0	1	1	1	1	0	0	1	0	0	0	0
401	0	0	1	0	1	0	0	1	0	0	0	0
402	0	0	1	0	1	0	0	1	0	0	0	0
403	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0
404	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0
405	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0
406	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0
407	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0
408	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0
409	0	0	1	0	1	0	0	1	1	0	1	0
410	0	0	1	0	1	0	0	1	1	0	1	0
411	0	0	1	0	1	0	0	1	1	0	1	0
412	0	0	1	0	1	0	0	1	1	0	1	0
413	0	0	1	0	1	0	0	1	1	0	1	0
414	0	0	1	0	1	0	0	1	1	0	1	0
415	0	0	1	0	1	0	0	1	1	0	1	0
416	0	0	1	0	1	0	0	1	1	0	1	0
417	0	0	1	0	1	0	0	1	1	0	1	0
418	0	0	1	0	1	0	0	1	1	0	1	0
419	0	1	1	0	1	0	0	1	1	0	1	0

Variable	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
420	0	0	1	0	1	0	0	1	1	1	1	0
421	0	0	1	1	1	0	0	1	1	1	1	0
422	0	0	1	0	1	1	0	1	1	1	1	0
423	0	0	1	0	1	0	0	1	1	1	1	0
424	0	0	1	0	1	0	0	1	1	1	1	0
425	0	0	1	0	1	0	0	1	1	0	1	0
426	0	0	1	0	1	0	0	1	1	0	1	0
427	0	0	1	0	1	1	0	1	1	0	1	0
428	0	0	1	0	1	0	0	0	1	0	1	0
429	0	0	1	0	1	0	0	0	1	0	1	0
430	0	0	1	1	1	0	0	1	1	1	1	0
431	0	0	1	0	1	0	0	1	1	0	1	0
432	0	0	1	0	1	0	0	0	1	1	1	0
433	0	0	1	0	1	0	0	0	1	0	1	0
434	0	0	1	0	1	0	0	0	1	0	1	0
435	0	0	1	0	1	0	0	0	1	0	1	0
436	0	0	1	1	0	1	0	1	0	0	0	0
437	0	0	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0
438	0	0	1	1	0	1	0	1	0	0	0	0
439	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
440	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0
441	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0
442	0	0	0	0	1	0	1	0	1	0	1	0
443	0	0	0	0	1	0	1	0	1	0	1	0
444	0	0	0	0	1	0	1	0	1	0	1	0
445	0	0	0	0	1	0	1	1	1	1	1	0
446	0	0	0	0	1	0	1	1	1	1	1	0
447	0	0	0	0	1	0	1	1	1	0	1	0
448	0	0	0	0	1	0	1	1	1	0	1	0
449	0	0	0	0	1	0	1	1	1	0	1	0
450	0	0	0	0	1	0	1	0	1	0	1	0
451	0	0	1	0	1	0	1	1	1	0	1	1
452	0	0	1	0	1	1	1	1	1	0	1	1
453	0	0	1	0	1	1	1	0	1	0	1	0
454	0	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	1
455	0	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0

### CUESTIONARIO DE EVALUACIÓN DE LOS ASPECTOS ÉTICOS DE PROTOCOLOS DE ENSAYOS CLÍNICOS

#### Estructura Base de Datos

#### Abreviaturas

Variable	Número de orden asignado a la variable
C_Área	Código del Área Ética
Área	Nombre del Área Ética
Tipo	D (Dato descriptivo); E (Criterio Ético)
Aspecto	Nombre del Aspecto Ético
Datos descriptivos/ Criterios éticos	Descripción literal de las variables

Variable	C_Área	Área	Tipo	Aspecto	Datos Descriptivos/Criterios Éticos
1	1	Datos Generales	E	Promotor	Sí Promotor/Director
2	1	Datos Generales	E	Promotor	Más que filiación Promotor/Director
3	1	Datos Generales	D	Protocolo	Versión
4	1	Datos Generales	D	Fármaco	Nombre
5	1	Datos Generales	D	Fármaco	Grupo
6	1	Datos Generales	D	Uso	No autorizada
7	1	Datos Generales	D	Uso	Uso distinto
8	1	Datos Generales	D	Uso	Uso especificado
9	2	Contexto	E	Recursos	Nombre investigador principal
10	2	Contexto	E	Recursos	Cargo investigador principal
11	2	Contexto	E	Recursos	Nombres investigadores colaboradores
12	2	Contexto	E	Recursos	Cargos investigadores colaboradores
13	2	Contexto	E	Recursos	Cuidado responsabilidad de médico cualificado
14	2	Contexto	E	Recursos	Consta el monitor
15	2	Contexto	E	Recursos	Monitor personal del laboratorio promotor
16	2	Contexto	E	Recursos	Hospital especialidades u Hospital General Básico
17	2	Contexto	E	Recursos	Especialidad investigador principal
18	2	Contexto	E	Recursos	Especialidad investigadores colaboradores
19	2	Contexto	E	Recursos	Monitor de empresa especializada
20	2	Contexto	E	Recursos	Consta la formación del monitor
21	3	Justificación	E	Indeterminación	No existe terapéutica definida claramente para enfermedad estudiada
22	3	Justificación	E	Indeterminación	La nueva alternativa puede superar la terapéutica disponible
23	3	Justificación	E	Pertinencia	Existen evidencias científicas que justifican el estudio
24	3	Justificación	E	Pertinencia	Se justifica el beneficio en base a estudios científicos
25	3	Justificación	E	Pertinencia	Cumple la calificación oficial de Producto en Fase de Investigación Clínica
26	3	Justificación	E	Pertinencia	Se indican las consecuencias de los resultados según los objetivos del estudio
27	3	Justificación	E	Pertinencia	Se especifican claramente los límites del estudio
28	3	Justificación	E	Preclínica	Sí se garantiza que los riesgos son admisibles
29	4	Diseño	D	Perfil	Unicéntrico
30	4	Diseño	D	Perfil	Multicéntrico Nacional
31	4	Diseño	D	Perfil	Multicéntrico Internacional
32	4	Diseño	D	Perfil	Fase I
33	4	Diseño	D	Perfil	Fase II
34	4	Diseño	D	Perfil	Fase III
35	4	Diseño	D	Perfil	Fase IV
36	4	Diseño	D	Perfil	Piloto
37	4	Diseño	D	Perfil	No Piloto
38	4	Diseño	D	Perfil	Farmacodinámica
39	4	Diseño	D	Perfil	Farmacocinética
40	4	Diseño	D	Perfil	Eficacia Terapéutica
41	4	Diseño	D	Perfil	Eficacia Profiláctica
42	4	Diseño	D	Perfil	Eficacia Diagnóstica
43	4	Diseño	D	Perfil	Seguridad
44	4	Diseño	D	Perfil	G Cruzados
45	4	Diseño	D	Perfil	G Paralelos

Variable	C_Área	Área	Tipo	Aspecto	Datos Descriptivos/Criterios Éticos
46	4	Diseño	D	Perfil	G Secuencial
47	4	Diseño	D	Perfil	No Controlado
48	4	Diseño	D	Perfil	Abierto
49	4	Diseño	D	Perfil	Simple Ciego
50	4	Diseño	D	Perfil	Doble Ciego
51	4	Diseño	D	Perfil	Ciego terceros
52	4	Diseño	D	Perfil	No Lavado
53	4	Diseño	D	Perfil	Sí Lavado
54	4	Diseño	D	Perfil	No Placebos
55	4	Diseño	D	Perfil	Placebo Lavado
56	4	Diseño	D	Perfil	Placebo Ciego
57	4	Diseño	D	Perfil	Placebo para Double Dummy
58	4	Diseño	E	Condiciones	Diseño permite dar respuesta a preguntas
59	4	Diseño	E	Condiciones	Grupo de referencia adecuado para determinar el efecto
60	4	Diseño	E	Condiciones	Método de asignación al azar
61	4	Diseño	E	Condiciones	Variable principal adecuada
62	4	Diseño	E	Condiciones	Métodos y técnicas analíticas para valorar respuesta adecuados y definidos
63	4	Diseño	E	Condiciones	Muestra adecuada (método estadístico descrito y adecuado)
64	4	Diseño	E	Condiciones	Medidas para minimizar riesgos (enmascaramiento)
65	4	Diseño	E	Condiciones	Recogida de información sobre acontecimientos adversos especificada
66	4	Diseño	E	Condiciones	Se anticipan pérdidas de seguimiento y su análisis final
67	4	Diseño	E	Condiciones	Se estima validez interna
68	4	Diseño	E	Condiciones	Se estima validez externa
69	4	Diseño	E	Adversos	Se definen tipos de acontecimiento adverso e imputabilidad
70	4	Diseño	E	Adversos	Se prevén métodos de recogida de acontecimientos adversos
71	4	Diseño	E	Adversos	Se prevén métodos adecuados de actuación en caso de reacciones adversas
72	4	Diseño	E	Adversos	Existen procedimientos adecuados de notificación de reacciones adversas
73	4	Diseño	E	Adversos	Los acontecimientos adversos se especifican según su probabilidad y magnitud esperadas
74	4	Diseño	E	Retirada	Falta de criterios de eficacia
75	4	Diseño	E	Retirada	Criterios de seguridad
76	4	Diseño	E	Retirada	Abandono voluntario
77	4	Diseño	E	Retirada	Criterio investigador
78	4	Diseño	E	Retirada	Incumplimiento
79	4	Diseño	E	Lavado	Se controla y monitoriza
80	4	Diseño	E	Lavado	Se controla y monitoriza exhaustivamente
81	4	Diseño	E	Placebos	Se informa de placebo en Hoja de Información
82	4	Diseño	E	Placebos	La falta de uso del fármaco actual no provocará lesión permanente o fatal
83	4	Diseño	E	Placebos	Criterios éticos para placebos
84	4	Diseño	E	Placebos	Se especifica la limitación del tiempo en el periodo de lavado
85	4	Diseño	E	Placebos	La enfermedad permite placebo sin que el sujeto sufra riesgos > mín
86	4	Diseño	E	Placebos	Se describen en detalle riesgos y beneficios del uso del placebo
87	5	Selección	D	Perfil	Edad mín
88	5	Selección	D	Perfil	Edad máx
89	5	Selección	D	Perfil	Hombre

Variable	C_Área	Área	Tipo	Aspecto	Datos Descriptivos/Criterios Éticos
90	5	Selección	D	Perfil	Mujer
91	5	Selección	D	Perfil	Gestante
92	5	Selección	D	Perfil	Lactante
93	5	Selección	D	Perfil	Institucionalizado
94	5	Selección	D	Perfil	Ambulatorio
95	5	Selección	D	Perfil	Sano
96	5	Selección	D	Perfil	Enfermo leve
97	5	Selección	D	Perfil	Enfermo moderado
98	5	Selección	D	Perfil	Enfermo grave
99	5	Selección	D	Perfil	Enfermo crítico
100	5	Selección	D	Perfil	Enfermo terminal
101	5	Selección	D	Perfil	No consta capacidad física
102	5	Selección	D	Perfil	Capacidad física normal
103	5	Selección	D	Perfil	Discapacidad física leve
104	5	Selección	D	Perfil	Discapacidad física moderada
105	5	Selección	D	Perfil	Discapacidad física severa
106	5	Selección	D	Perfil	Discapacidad física total
107	5	Selección	D	Perfil	No consta capacidad psíquica
108	5	Selección	D	Perfil	Capacidad psíquica normal
109	5	Selección	D	Perfil	Discapacidad psíquica leve
110	5	Selección	D	Perfil	Discapacidad psíquica moderada o severa
111	5	Selección	D	Perfil	Incapacidad mental para consentimiento informado
112	5	Selección	E	Incapaces	Existe investigación previa
113	5	Selección	E	Incapaces	Patología del estudio es propia de los sujetos y no puede realizarse en otros grupos
114	5	Selección	E	Incapaces	El riesgo se justifica por los beneficios anticipados para el sujeto
115	5	Selección	E	Incapaces	El sujeto no expresa rechazo a participar en la investigación
116	5	Selección	E	Incapaces	Se obtiene el consentimiento de alguno de los padres o tutor
117	5	Selección	E	Incapaces	No se proporciona ningún incentivo económico salvo compensación
118	5	Selección	E	Incapaces	Se ha minimizado el riesgo
119	5	Selección	E	Incapaces	Se obtiene el consentimiento de cada sujeto en la medida de su capacidad
120	5	Selección	E	Incapaces	Se obtiene consentimiento de ambos padres
121	5	Selección	E	Incapaces	Umbral de riesgo definido específicamente y comprobado constantemente
122	5	Selección	E	Incapaces	Investigación esencial por razones científicas
123	5	Selección	E	Gestantes	Se han completado estudios previos en animales y personas no embarazadas
124	5	Selección	E	Gestantes	Riesgo para el feto no mayor que el mínimo
125	5	Selección	E	Gestantes	No se influye en el desarrollo del embarazo induciendo a su terminación voluntaria
126	5	Selección	E	Gestantes	Riesgo feto no mayor que mínimo y se ha efectuado minimización de riesgo
127	5	Selección	E	Selección	Criterios clínicos de inclusión apropiados para los objetivos del estudio
128	5	Selección	E	Selección	Se especifica sexo y rangos de edad de población a estudio
129	5	Selección	E	Selección	Se especifican criterios de exclusión adecuados
130	5	Selección	E	Selección	Se justifica adecuadamente la selección de sujetos vulnerables y se protege especialmente su participación
131	5	Selección	E	Selección	Se garantiza explícitamente la no participación de personas vulnerables sin justificación

Variable	C_Área	Área	Tipo	Aspecto	Datos Descriptivos/Criterios Éticos
132	5	Selección	E	Selección	Se garantiza óptimamente la participación de personas vulnerables con justificación
133	6	Riesgo Beneficio	D	Ventajas	Ninguna
134	6	Riesgo Beneficio	D	Ventajas	Mayor eficacia
135	6	Riesgo Beneficio	D	Ventajas	Menos efectos secundarios
136	6	Riesgo Beneficio	D	Ventajas	Mejor farmacocinética
137	6	Riesgo Beneficio	D	Ventajas	Menor precio final
138	6	Riesgo Beneficio	D	Ventajas	Más efectividad
139	6	Riesgo Beneficio	E	Beneficios	Beneficios para el sujeto
140	6	Riesgo Beneficio	E	Beneficios	Beneficios para la sociedad
141	6	Riesgo Beneficio	E	Beneficios	Valor intrínseco esperado medio
142	6	Riesgo Beneficio	E	Beneficios	Una pregunta del punto 21
143	6	Riesgo Beneficio	E	Beneficios	Valor intrínseco esperado alto
144	6	Riesgo Beneficio	E	Beneficios	Más de una pregunta de 21
145	6	Riesgo Beneficio	E	Valoración R	Por la magnitud (de trivial a fatal)
146	6	Riesgo Beneficio	E	Valoración R	En base a resultados de pruebas toxicológicas previas a todo ensayo
147	6	Riesgo Beneficio	E	Valoración R	Los riesgos de las pruebas complementarias equivalen a los de la enfermedad o son mínimos en voluntarios sanos
148	6	Riesgo Beneficio	E	Valoración R	Por su probabilidad (de cero a cierta)
149	6	Riesgo Beneficio	E	Valoración R	Riesgos por pruebas complementarias menores a los de enfermedad estudiada
150	6	Riesgo Beneficio	D	Riesgo Máximo	Menor mínimo
151	6	Riesgo Beneficio	D	Riesgo Máximo	Mínimo
152	6	Riesgo Beneficio	D	Riesgo Máximo	Mayor mínimo
153	6	Riesgo Beneficio	D	Riesgo Máximo	Mayor mínimo grave
154	6	Riesgo Beneficio	D	Riesgo Máximo	Mayor mínimo fatal
155	6	Riesgo Beneficio	E	Minimización	Se incluyen siempre que el riesgo global es al menos mayor que el mínimo
156	6	Riesgo Beneficio	E	Minimización	Los investigadores son personas cualificadas
157	6	Riesgo Beneficio	E	Minimización	Consta que la infraestructura necesaria está dispuesta para investigar y para tratar secuelas
158	6	Riesgo Beneficio	E	Minimización	Se excluye a los participantes con mayor riesgo
159	6	Riesgo Beneficio	E	Minimización	Incremento de monitorización adecuada
160	6	Riesgo Beneficio	E	Minimización	Criterios de retirada apropiados
161	6	Riesgo Beneficio	E	Minimización	Intensificación de vigilancia médica
162	6	Riesgo Beneficio	E	Minimización	Exigencia estricta de indeterminación clínica
163	6	Riesgo Beneficio	E	Minimización	Sustitución de procedimientos con riesgos menores cuando es posible
164	6	Riesgo Beneficio	E	Minimización	Solicitud de consentimiento no realizada por el médico responsable
165	6	Riesgo Beneficio	E	Minimización	Se garantiza la asistencia y calidad de los cuidados en caso de denegación
166	6	Riesgo Beneficio	E	Minimización	Plan de tratamiento oportuno disponible
167	6	Riesgo Beneficio	E	Minimización	Adaptación especial del nivel de la información
168	6	Riesgo Beneficio	E	Minimización	Incremento en exactitud y claridad de la información ofrecida
169	6	Riesgo Beneficio	E	Minimización	Se protege la denegación a participar
170	6	Riesgo Beneficio	E	Minimización	Se explicita la posibilidad de presión/coacción
171	6	Riesgo Beneficio	E	Minimización	Se discute sobre la voluntariedad de la decisión
172	6	Riesgo Beneficio	E	Minimización	La solicitud del consentimiento no es realizada por el responsable de la institución
173	6	Riesgo Beneficio	E	Minimización	Se han garantizado medidas especiales de protección de la privacidad y confidencialidad

Variable	C_Área	Área	Tipo	Aspecto	Datos Descriptivos/Criterios Éticos
174	6	Riesgo Beneficio	E	Minimización	Sólo se ofrece como compensación el reembolso de gastos causados por la participación
175	6	Riesgo Beneficio	E	Gravedad Riesgo	Relación Gravedad Riesgo Adecuado
176	6	Riesgo Beneficio	E	Gravedad Riesgo	Relación Gravedad Riesgo Óptimo
177	6	Riesgo Beneficio	E	Riesgo Beneficio	Relación Beneficio Gravedad Riesgo Adecuado
178	6	Riesgo Beneficio	E	Riesgo Beneficio	Relación Beneficio Gravedad Riesgo Óptimo
179	7	Información	D	Existe	Existe Hoja de Información
180	7	Información	E	Ensayo	Incluye concepto de ensayo clínico
181	7	Información	E	Ensayo	Explica en detalle concepto de ensayo clínico
182	7	Información	E	Ensayo	Persuasión
183	7	Información	E	Ensayo	Exculpación
184	7	Información	E	Ensayo	Mentira
185	7	Información	E	Ensayo	Manipulación
186	7	Información	E	Ensayo	Exageración del peligro de no participar
187	7	Información	E	Ensayo	Presión de persona con autoridad
188	7	Información	E	Ensayo	Amenazas sobre posible pérdidas de derechos
189	7	Información	E	Ensayo	Recompensa excesiva
190	7	Información	E	Ensayo	Se comprueba comprensión mediante test o preguntas
191	7	Información	E	Ensayo	Tecnicismos < 10%
192	7	Información	E	Ensayo	Se adapta a un ciudadano medio
193	7	Información	E	Ensayo	Se utiliza el idioma del participante
194	7	Información	E	Ensayo	Tecnicismos < 5%
195	7	Información	E	Investigación	Incluye que se trata de investigación
196	7	Información	E	Investigación	Explica detalladamente que se trata de investigación
197	7	Información	E	Investigación	Persuasión
198	7	Información	E	Investigación	Exculpación
199	7	Información	E	Investigación	Mentira
200	7	Información	E	Investigación	Manipulación
201	7	Información	E	Investigación	Exageración del peligro de no participar
202	7	Información	E	Investigación	Presión de persona con autoridad
203	7	Información	E	Investigación	Amenazas sobre posible pérdidas de derechos
204	7	Información	E	Investigación	Recompensa excesiva
205	7	Información	E	Investigación	Se comprueba comprensión mediante test o preguntas
206	7	Información	E	Investigación	Tecnicismos < 10%
207	7	Información	E	Investigación	Se adapta a un ciudadano medio
208	7	Información	E	Investigación	Se utiliza el idioma del participante
209	7	Información	E	Investigación	Tecnicismos < 5%
210	7	Información	E	Objetivos	Incluye los objetivos del estudio
211	7	Información	E	Objetivos	Explica detalladamente los objetivos del estudio
212	7	Información	E	Objetivos	Persuasión
213	7	Información	E	Objetivos	Exculpación
214	7	Información	E	Objetivos	Mentira
215	7	Información	E	Objetivos	Manipulación
216	7	Información	E	Objetivos	Exageración del peligro de no participar
217	7	Información	E	Objetivos	Presión de persona con autoridad
218	7	Información	E	Objetivos	Amenazas sobre posible pérdidas de derechos
219	7	Información	E	Objetivos	Recompensa excesiva

Variable	C_Área	Área	Tipo	Aspecto	Datos Descriptivos/Criterios Éticos
220	7	Información	E	Objetivos	Se comprueba comprensión mediante test o preguntas
221	7	Información	E	Objetivos	Tecnicismos < 10%
222	7	Información	E	Objetivos	Se adapta a un ciudadano medio
223	7	Información	E	Objetivos	Se utiliza el idioma del participante
224	7	Información	E	Objetivos	Tecnicismos < 5%
225	7	Información	E	Metodología	Sobre posibilidad de asignación aleatoria
226	7	Información	E	Metodología	Sobre las pruebas complementarias
227	7	Información	E	Metodología	Sobre tratamientos experimentales que pueden serle administrados
228	7	Información	E	Metodología	Sobre uso de placebos
229	7	Información	E	Metodología	Probabilidad de asignación aleatoria a cada tratamiento
230	7	Información	E	Metodología	Procedimientos de la investigación
231	7	Información	E	Metodología	Persuasión
232	7	Información	E	Metodología	Exculpación
233	7	Información	E	Metodología	Mentira
234	7	Información	E	Metodología	Manipulación
235	7	Información	E	Metodología	Exageración del peligro de no participar
236	7	Información	E	Metodología	Presión de persona con autoridad
237	7	Información	E	Metodología	Amenazas sobre posible pérdidas de derechos
238	7	Información	E	Metodología	Recompensa excesiva
239	7	Información	E	Metodología	Se comprueba comprensión mediante test o preguntas
240	7	Información	E	Metodología	Tecnicismos < 10%
241	7	Información	E	Metodología	Se adapta a un ciudadano medio
242	7	Información	E	Metodología	Se utiliza el idioma del participante
243	7	Información	E	Metodología	Tecnicismos < 5%
244	7	Información	E	Beneficios	Beneficios esperados para el sujeto participante
245	7	Información	E	Beneficios	Si no existe beneficios esperados para el sujeto participante se expresa claramente
246	7	Información	E	Beneficios	Si el beneficio esperado es incierto o poco probable se expresa claramente
247	7	Información	E	Beneficios	Beneficio esperado para la sociedad
248	7	Información	E	Beneficios	Persuasión
249	7	Información	E	Beneficios	Exculpación
250	7	Información	E	Beneficios	Mentira
251	7	Información	E	Beneficios	Manipulación
252	7	Información	E	Beneficios	Exageración del peligro de no participar
253	7	Información	E	Beneficios	Presión de persona con autoridad
254	7	Información	E	Beneficios	Amenazas sobre posible pérdidas de derechos
255	7	Información	E	Beneficios	Recompensa excesiva
256	7	Información	E	Beneficios	Se comprueba comprensión mediante test o preguntas
257	7	Información	E	Beneficios	Tecnicismos < 10%
258	7	Información	E	Beneficios	Se adapta a un ciudadano medio
259	7	Información	E	Beneficios	Se utiliza el idioma del participante
260	7	Información	E	Beneficios	Tecnicismos < 5%
261	7	Información	E	Riesgos	Posibles acontecimientos adversos
262	7	Información	E	Riesgos	Alternativas posibles de tratamiento
263	7	Información	E	Riesgos	Riesgos y beneficios del tratamiento alternativo disponible
264	7	Información	E	Riesgos	Disponibilidad de tratamiento en caso de lesión o daño por su participación en el ensayo

Variable	C_Área	Área	Tipo	Aspecto	Datos Descriptivos/Criterios Éticos
265	7	Información	E	Riesgos	Incomodidades previstas para la vida diaria
266	7	Información	E	Riesgos	Posibles acontecimientos adversos según su probabilidad y magnitud
267	7	Información	E	Riesgos	Diferencias entre el tratamiento alternativo disponible y el propuesto en el estudio
268	7	Información	E	Riesgos	Persuasión
269	7	Información	E	Riesgos	Exculpación
270	7	Información	E	Riesgos	Mentira
271	7	Información	E	Riesgos	Manipulación
272	7	Información	E	Riesgos	Exageración del peligro de no participar
273	7	Información	E	Riesgos	Presión de persona con autoridad
274	7	Información	E	Riesgos	Amenazas sobre posible pérdidas de derechos
275	7	Información	E	Riesgos	Recompensa excesiva
276	7	Información	E	Riesgos	Se comprueba comprensión mediante test o preguntas
277	7	Información	E	Riesgos	Tecnicismos < 10%
278	7	Información	E	Riesgos	Se adapta a un ciudadano medio
279	7	Información	E	Riesgos	Se utiliza el idioma del participante
280	7	Información	E	Riesgos	Tecnicismos < 5%
281	7	Información	E	Duración	Carácter voluntario de la participación
282	7	Información	E	Duración	Duración prevista de la participación del sujeto en el estudio
283	7	Información	E	Duración	Se incluyen las circunstancias previsibles y/o las razones bajo las cuales puede finalizar la participación del sujeto en el ensayo
284	7	Información	E	Duración	Posibilidad de revocar el consentimiento sin consecuencias negativas y sin explicaciones
285	7	Información	E	Duración	Se informará si se dispone de nueva información relevante para la decisión de continuar.
286	7	Información	E	Duración	Persuasión
287	7	Información	E	Duración	Exculpación
288	7	Información	E	Duración	Mentira
289	7	Información	E	Duración	Manipulación
290	7	Información	E	Duración	Exageración del peligro de no participar
291	7	Información	E	Duración	Presión de persona con autoridad
292	7	Información	E	Duración	Amenazas sobre posible pérdidas de derechos
293	7	Información	E	Duración	Recompensa excesiva
294	7	Información	E	Duración	Se comprueba comprensión mediante test o preguntas
295	7	Información	E	Duración	Tecnicismos < 10%
296	7	Información	E	Duración	Se adapta a un ciudadano medio
297	7	Información	E	Duración	Se utiliza el idioma del participante
298	7	Información	E	Duración	Tecnicismos < 5%
299	7	Información	E	Responsabilidades	Investigador responsable del ensayo
300	7	Información	E	Responsabilidades	Investigador responsable de informar al sujeto y contestar a sus dudas y preguntas
301	7	Información	E	Responsabilidades	Modo de contactar con investigador responsable y de informar al sujeto en urgencias
302	7	Información	E	Responsabilidades	Responsabilidades del promotor
303	7	Información	E	Responsabilidades	Responsabilidades del investigador
304	7	Información	E	Responsabilidades	Responsabilidades del sujeto
305	7	Información	E	Responsabilidades	Persona con quién contactar en caso de perjuicios relacionados con el ensayo
306	7	Información	E	Responsabilidades	Persona con quien contactar para obtener información adicional acerca del ensayo y derechos de los sujetos
307	7	Información	E	Responsabilidades	Persuasión

Variable	C_Área	Área	Tipo	Aspecto	Datos Descriptivos/Criterios Éticos
308	7	Información	E	Responsabilidades	Exculpación
309	7	Información	E	Responsabilidades	Mentira
310	7	Información	E	Responsabilidades	Manipulación
311	7	Información	E	Responsabilidades	Exageración del peligro de no participar
312	7	Información	E	Responsabilidades	Presión de persona con autoridad
313	7	Información	E	Responsabilidades	Amenazas sobre posible pérdidas de derechos
314	7	Información	E	Responsabilidades	Recompensa excesiva
315	7	Información	E	Responsabilidades	Se comprueba comprensión mediante test o preguntas
316	7	Información	E	Responsabilidades	Tecnicismos < 10%
317	7	Información	E	Responsabilidades	Se adapta a un ciudadano medio
318	7	Información	E	Responsabilidades	Se utiliza el idioma del participante
319	7	Información	E	Responsabilidades	Tecnicismos < 5%
320	7	Información	E	Confidencialidad	Se especifica la forma en que se mantendrá la confidencialidad
321	7	Información	E	Confidencialidad	El propio sujeto tendrá acceso a sus datos
322	7	Información	E	Confidencialidad	El monitor tendrá acceso a los datos del sujeto
323	7	Información	E	Confidencialidad	Los auditores tendrán acceso a los datos del sujeto
324	7	Información	E	Confidencialidad	El CEIC tendrá acceso a los datos del sujeto
325	7	Información	E	Confidencialidad	Las autoridades públicas tendrán acceso a datos
326	7	Información	E	Confidencialidad	Un representante del sujeto tendrá acceso a datos
327	7	Información	E	Confidencialidad	Persuasión
328	7	Información	E	Confidencialidad	Exculpación
329	7	Información	E	Confidencialidad	Mentira
330	7	Información	E	Confidencialidad	Manipulación
331	7	Información	E	Confidencialidad	Exageración del peligro de no participar
332	7	Información	E	Confidencialidad	Presión de persona con autoridad
333	7	Información	E	Confidencialidad	Amenazas sobre posible pérdidas de derechos
334	7	Información	E	Confidencialidad	Recompensa excesiva
335	7	Información	E	Confidencialidad	Se comprueba comprensión mediante test o preguntas
336	7	Información	E	Confidencialidad	Tecnicismos < 10%
337	7	Información	E	Confidencialidad	Se adapta a un ciudadano medio
338	7	Información	E	Confidencialidad	Se utiliza el idioma del participante
339	7	Información	E	Confidencialidad	Tecnicismos < 5%
340	7	Información	E	Compensaciones	Se incluye que existe un seguro
341	7	Información	E	Compensaciones	Afiliación institucional del investigador
342	7	Información	E	Compensaciones	Posibles conflictos de intereses
343	7	Información	E	Compensaciones	Aspectos más relevantes del presupuesto del ensayo
344	7	Información	E	Compensaciones	Fuentes de financiación del proyecto de investigación
345	7	Información	E	Compensaciones	Otras informaciones de carácter económico sobre el estudio
346	7	Información	E	Compensaciones	Persuasión
347	7	Información	E	Compensaciones	Exculpación
348	7	Información	E	Compensaciones	Mentira
349	7	Información	E	Compensaciones	Manipulación
350	7	Información	E	Compensaciones	Exageración del peligro de no participar
351	7	Información	E	Compensaciones	Presión de persona con autoridad
352	7	Información	E	Compensaciones	Amenazas sobre posible pérdidas de derechos
353	7	Información	E	Compensaciones	Recompensa excesiva

Variable	C_Área	Área	Tipo	Aspecto	Datos Descriptivos/Criterios Éticos
354	7	Información	E	Compensaciones	Se comprueba comprensión mediante test o preguntas
355	7	Información	E	Compensaciones	Tecnicismos < 10%
356	7	Información	E	Compensaciones	Se adapta a un ciudadano medio
357	7	Información	E	Compensaciones	Se utiliza el idioma del participante
358	7	Información	E	Compensaciones	Tecnicismos < 5%
359	8	Consentimiento	D	Tipo	Escrito
360	8	Consentimiento	D	Tipo	Testigo
361	8	Consentimiento	D	Tipo	Representante
362	8	Consentimiento	E	Procedimiento	Anterior a su inclusión en el estudio
363	8	Consentimiento	E	Procedimiento	Se solicita por el investigador
364	8	Consentimiento	E	Procedimiento	Se solicita por su médico que explica la investigación
365	8	Consentimiento	E	Procedimiento	Consentimiento proceso continuado
366	8	Consentimiento	E	Procedimiento	Los tipos de consentimiento son adecuados
367	8	Consentimiento	E	Procedimiento	Se solicita por persona distinta a médico o a investigador
368	8	Consentimiento	E	Procedimiento	Existe periodo de reflexión previo a consentir
369	8	Consentimiento	E	Procedimiento	Se ha invitado a preguntar sobre la información ofrecida
370	8	Consentimiento	E	Procedimiento	El médico responsable acepta la participación de su paciente
371	8	Consentimiento	E	Escrito	Título del Ensayo
372	8	Consentimiento	E	Escrito	Nombre del sujeto
373	8	Consentimiento	E	Escrito	Nombre de la persona que informa
374	8	Consentimiento	E	Escrito	Ha leído la Hoja de Información
375	8	Consentimiento	E	Escrito	Ha podido hacer preguntas
376	8	Consentimiento	E	Escrito	Comprende que su participación es voluntaria
377	8	Consentimiento	E	Escrito	Comprende que puede retirarse del estudio cuando desE
378	8	Consentimiento	E	Escrito	Comprende que puede retirarse del estudio sin tener que dar explicaciones
379	8	Consentimiento	E	Escrito	Comprende que al retirarse no repercutirá sobre sus cuidados
380	8	Consentimiento	E	Escrito	Expresión explícita del consentimiento voluntario
381	8	Consentimiento	E	Escrito	Fecha
382	8	Consentimiento	E	Escrito	Firma del sujeto participante
383	8	Consentimiento	E	Escrito	Declaración del investigador de haber informado al sujeto participante
384	8	Consentimiento	E	Escrito	El sujeto ha comprendido la Hoja de Información entregada
385	8	Consentimiento	E	Escrito	Afiliación institucional del investigador
386	8	Consentimiento	E	Escrito	Nombre completo del investigador
387	8	Consentimiento	E	Escrito	Firma del investigador
388	8	Consentimiento	E	Escrito	Fecha de solicitud y fecha de la firma distintas
389	8	Consentimiento	E	Oral	Título del Ensayo
390	8	Consentimiento	E	Oral	Nombre completo del sujeto
391	8	Consentimiento	E	Oral	Nombre completo del testigo
392	8	Consentimiento	E	Oral	Nombre de la persona con la que ha hablado del estudio
393	8	Consentimiento	E	Oral	El sujeto ha leído la Hoja de Información que se le ha entregado
394	8	Consentimiento	E	Oral	Ha podido hacer preguntas
395	8	Consentimiento	E	Oral	Ha recibido información suficiente sobre el estudio
396	8	Consentimiento	E	Oral	Comprende que su participación es voluntaria
397	8	Consentimiento	E	Oral	Comprende que puede retirarse del estudio cuando desE
398	8	Consentimiento	E	Oral	Comprende que puede retirarse del estudio sin tener que dar explicaciones

Variable	C_Área	Área	Tipo	Aspecto	Datos Descriptivos/Criterios Éticos
399	8	Consentimiento	E	Oral	Comprende que al retirarse no repercutirá sobre sus cuidados
400	8	Consentimiento	E	Oral	Expresión explícita del consentimiento voluntario
401	8	Consentimiento	E	Oral	Fecha
402	8	Consentimiento	E	Oral	Firma del testigo
403	8	Consentimiento	E	Oral	Nombre completo del investigador
404	8	Consentimiento	E	Oral	Firma del investigador
405	8	Consentimiento	E	Oral	Declaración del investigador de haber informado convenientemente al enfermo
406	8	Consentimiento	E	Oral	El sujeto participante ha comprendido la Hoja de Información que se le ha entregado
407	8	Consentimiento	E	Oral	Afiliaciones institucionales del investigador
408	8	Consentimiento	E	Oral	Fecha de solicitud y fecha de la firma distintas
409	8	Consentimiento	E	Representante	Título del Ensayo
410	8	Consentimiento	E	Representante	Nombre completo del sujeto
411	8	Consentimiento	E	Representante	Nombre completo del representante
412	8	Consentimiento	E	Representante	Calidad de la representación
413	8	Consentimiento	E	Representante	Nombre de la persona con la que ha hablado del estudio
414	8	Consentimiento	E	Representante	El representante ha leído la Hoja de Información que se le ha entregado
415	8	Consentimiento	E	Representante	El representante ha podido hacer preguntas sobre el estudio
416	8	Consentimiento	E	Representante	El representante ha recibido respuestas satisfactorias sobre el estudio
417	8	Consentimiento	E	Representante	El representante ha recibido suficiente información sobre el estudio
418	8	Consentimiento	E	Representante	El representante comprende que la participación es voluntaria
419	8	Consentimiento	E	Representante	El representante comprende que puede retirarse del estudio cuando desee
420	8	Consentimiento	E	Representante	El representante comprende que puede retirarse del estudio sin tener que dar explicaciones
421	8	Consentimiento	E	Representante	El representante comprende que al retirarse puede hacerlo sin que esto repercuta en sus cuidados médicos
422	8	Consentimiento	E	Representante	El sujeto es informado de acuerdo con su nivel de entendimiento
423	8	Consentimiento	E	Representante	El sujeto está de acuerdo en participar
424	8	Consentimiento	E	Representante	Expresión explícita del consentimiento voluntario del representante para participar en la investigación
425	8	Consentimiento	E	Representante	Fecha
426	8	Consentimiento	E	Representante	Firma del representante
427	8	Consentimiento	E	Representante	Es otorgado por escrito
428	8	Consentimiento	E	Representante	Se explicita que el sujeto ha sido declarado incompetente
429	8	Consentimiento	E	Representante	Afiliaciones institucionales del investigador
430	8	Consentimiento	E	Representante	Se ratifica en caso de menor maduro
431	8	Consentimiento	E	Representante	Se cursará informe al fiscal
432	8	Consentimiento	E	Representante	Declaración del investigador de haber informado convenientemente al sujeto
433	8	Consentimiento	E	Representante	Nombre completo del investigador
434	8	Consentimiento	E	Representante	Firma del investigador
435	8	Consentimiento	E	Representante	Fecha de la solicitud y fecha de la firma distintas
436	8	Consentimiento	E	Urgente	Se prevé en el protocolo la aplicación en situación urgente
437	8	Consentimiento	E	Urgente	El fármaco es de interés terapéutico particular para el paciente
438	8	Consentimiento	E	Urgente	El sujeto o el representante serán informados acerca del ensayo lo más pronto posible, pidiendo consentimiento
439	8	Consentimiento	E	Urgente	Si una vez incluido sin consentimiento se autoexcluye, no se utilizarán los datos

Variable	C_Área	Área	Tipo	Aspecto	Datos Descriptivos/Criterios Éticos
440	8	Consentimiento	E	Urgente	El investigador realizará información razonada al CEIC
441	8	Consentimiento	E	Urgente	El investigador realizará información razonada al promotor
442	9	Seguro	E	Seguro	Se encuentra redactado en español
443	9	Seguro	E	Seguro	Las fechas son adecuadas
444	9	Seguro	E	Seguro	Los riesgos cubiertos son adecuados
445	9	Seguro	E	Seguro	Cubre las responsabilidades del promotor
446	9	Seguro	E	Seguro	Cubre las responsabilidades del investigador
447	9	Seguro	E	Seguro	Cubre las responsabilidades de sus colaboradores
448	9	Seguro	E	Seguro	Cubre las responsabilidades del titular del hospital donde se realiza el ensayo
449	9	Seguro	E	Seguro	Importe mín de 30 millones de ptas
450	9	Seguro	E	Seguro	Se prevé indemnización superior de la que exige la ley
451	10	Confidencialidad	E	Garantías	Se afirma que el tratamiento de datos de carácter personal se ajustará a consentimiento informado
452	10	Confidencialidad	E	Garantías	Se prevén medidas para evitar el acceso de personas no autorizadas a los datos
453	10	Confidencialidad	E	Garantías	Se realizará la codificación de los datos personales
454	10	Confidencialidad	E	Garantías	Se informa sobre las consecuencias previsibles que podría tener el hecho de faltar a la confidencialidad
455	10	Confidencialidad	E	Garantías	Se prevé destruir la información que identifique a las personas

## **Anexo III**

### **RESULTADOS DE APLICAR EL CUESTIONARIO GUÍA A LA MUESTRA DE PROTOCOLOS DE ENSAYOS CLÍNICOS SELECCIONADA**

## Resultados de aplicar el cuestionario de Evaluación de los Aspectos Éticos de los Protocolos de Ensayos Clínicos

S = Suma de variables constatadas; C = Número de protocolos donde ha procedido verificar la variable; %= Porcentaje de cumplimentación ; \* Los resultados se muestran en las tablas incluidas en el texto.

Variable	Datos Descriptivos/Criterios Éticos	S	C	%
1	Sí se recoge la filiación del Promotor/Director	37	39	94,87
2	Más que filiación Promotor/Director Técnico	30	39	76,92
3	Versión	*	*	*
4	Nombre	*	*	*
5	Grupo	*	*	*
6	No autorizada	19	39	48,72
7	Uso distinto	9	39	23,08
8	Uso especificado	11	39	28,21
9	Nombre investigador principal	39	39	100,00
10	Cargo investigador principal	17	39	43,59
11	Nombres investigadores colaboradores	28	37	75,68
12	Cargos investigadores colaboradores	3	37	8,11
13	Cuidado responsabilidad de médico cualificado	38	38	100,00
14	Consta el monitor	34	39	87,18
15	Monitor personal del laboratorio promotor	31	39	79,49
16	Hospital especialidades u Hospital General Básico	38	39	97,44
17	Especialidad investigador principal	7	39	17,95
18	Especialidad investigadores colaboradores	1	37	2,70
19	Monitor de empresa especializada	9	39	23,08
20	Consta la formación del monitor	4	39	10,26
21	No existe terapéutica definida claramente para enfermedad estudiada	36	39	92,31
22	La nueva alternativa puede superar la terapéutica disponible	34	39	87,18
23	Existen evidencias científicas que justifican el estudio	34	39	87,18
24	Se justifica el beneficio en base a estudios científicos	33	38	86,84
25	Cumple la calificación oficial de Producto en Fase de Investigación Clínica	19	19	100,00
26	Se indican las consecuencias de los resultados según los objetivos del estudio	0	39	0,00
27	Se especifican claramente los límites del estudio	0	39	0,00
28	Sí se garantiza que los riesgos son admisibles	38	38	100,00
29	Unicéntrico	1	39	2,56
30	Multicéntrico Nacional	19	39	48,72
31	Multicéntrico Internacional	19	39	48,72
32	Fase I	0	39	0,00
33	Fase II	2	39	5,13
34	Fase III	24	39	61,54
35	Fase IV	12	39	30,77
36	Piloto	5	39	12,82
37	No Piloto	33	39	84,62
38	Farmacodinámica	0	39	0,00
39	Farmacocinética	2	39	5,13
40	Eficacia Terapéutica	38	39	97,44
41	Eficacia Profiláctica	0	39	0,00
42	Eficacia Diagnóstica	1	39	2,56
43	Seguridad	32	39	82,05
44	G Cruzados	1	39	2,56

Variable	Datos Descriptivos/Criterios Éticos	S	C	%
45	G Paralelos	30	39	76,92
46	G Secuencial	1	39	2,56
47	No Controlado	6	39	15,38
48	Abierto	15	39	38,46
49	Simple Ciego	1	39	2,56
50	Doble Ciego	24	39	61,54
51	Ciego terceros	0	39	0,00
52	No Lavado	25	39	64,10
53	Sí Lavado	10	39	25,64
54	No Placebos	17	39	43,59
55	Placebo Lavado	2	39	5,13
56	Placebo Ciego	16	39	41,03
57	Placebo para Double Dummy	6	39	15,38
58	Diseño permite dar respuesta a preguntas	36	39	92,31
59	Grupo de referencia adecuado para determinar el efecto	36	37	97,30
60	Método de asignación al azar	34	36	94,44
61	Variable principal adecuada	38	39	97,44
62	Métodos y técnicas analíticas para valorar respuesta adecuados y definidos	38	39	97,44
63	Muestra adecuada (método estadístico descrito y adecuado)	39	39	100,00
64	Medidas para minimizar riesgos (enmascaramiento)	25	33	75,76
65	Recogida de información sobre acontecimientos adversos especificada	39	39	100,00
66	Se anticipan pérdidas de seguimiento y su análisis final	34	39	87,18
67	Se estima validez interna	2	38	5,26
68	Se estima validez externa	2	39	5,13
69	Se definen tipos de acontecimiento adverso e imputabilidad	37	39	94,87
70	Se prevén métodos de recogida de acontecimientos adversos	37	39	94,87
71	Se prevén métodos adecuados de actuación en caso de reacciones adversas	21	39	53,85
72	Existen procedimientos adecuados de notificación de reacciones adversas	36	39	92,31
73	Los acontecimientos adversos se especifican según su probabilidad y magnitud esperadas	23	38	60,53
74	Falta de criterios de eficacia	27	37	72,97
75	Criterios de seguridad	30	38	78,95
76	Abandono voluntario	34	38	89,47
77	Criterio investigador	23	38	60,53
78	Incumplimiento	20	37	54,05
79	Se controla y monitoriza	4	11	36,36
80	Se controla y monitoriza exhaustivamente	0	10	0,00
81	Se informa de placebo en Hoja de Información	21	22	95,45
82	La falta de uso del fármaco actual no provocará lesión permanente o fatal	17	19	89,47
83	Criterios éticos para placebos	15	19	78,95
84	Se especifica la limitación del tiempo en el periodo de lavado	9	11	81,82
85	La enfermedad permite placebo sin que el sujeto sufra riesgos > mínima	4	17	23,53
86	Se describen en detalle riesgos y beneficios del uso del placebo	2	18	11,11
87	Edad mínima	*	*	*
88	Edad máxima	*	*	*
89	Hombre	36	38	94,74
90	Mujer	35	38	92,11
91	Gestante	1	38	2,63
92	Lactante	0	38	0,00
93	Institucionalizado	8	38	21,05
94	Ambulatorio	31	38	81,58

Variable	Datos Descriptivos/Criterios Éticos	S	C	%
95	Sano	0	38	0,00
96	Enfermo leve	12	38	31,58
97	Enfermo moderado	26	38	68,42
98	Enfermo grave	10	38	26,32
99	Enfermo crítico	4	38	10,53
100	Enfermo terminal	2	38	5,26
101	No consta capacidad física	25	38	65,79
102	Capacidad física normal	5	38	13,16
103	Discapacidad física leve	7	38	18,42
104	Discapacidad física moderada	2	38	5,26
105	Discapacidad física severa	0	38	0,00
106	Discapacidad física total	1	38	2,63
107	No consta capacidad psíquica	7	38	18,42
108	Capacidad psíquica normal	16	38	42,11
109	Discapacidad psíquica leve	20	38	52,63
110	Discapacidad psíquica moderada o severa	2	38	5,26
111	Incapacidad mental para consentimiento informado	1	38	2,63
112	Existe investigación previa	9	14	64,29
113	Patología del estudio es propia de los sujetos y no puede realizarse en otros grupos	6	14	42,86
114	El riesgo se justifica por los beneficios anticipados para el sujeto	9	14	64,29
115	El sujeto no expresa rechazo a participar en la investigación	9	14	64,29
116	Se obtiene el consentimiento de alguno de los padres o tutor	11	14	78,57
117	No se proporciona ningún incentivo económico salvo compensación	10	14	71,43
118	Se ha minimizado el riesgo	3	14	21,43
119	Se obtiene el consentimiento de cada sujeto en la medida de su capacidad	9	14	64,29
120	Se obtiene consentimiento de ambos padres	0	14	0,00
121	Umbral de riesgo definido específicamente y comprobado constantemente	3	14	21,43
122	Investigación esencial por razones científicas	4	14	28,57
123	Se han completado estudios previos en animales y personas no embarazadas	1	1	100,00
124	Riesgo para el feto no mayor que el mínimo	1	1	100,00
125	No se influye en el desarrollo del embarazo induciendo a su terminación voluntaria	1	1	100,00
126	Riesgo feto no mayor que mín y se ha efectuado minimización de riesgo	0	1	0,00
127	Criterios clínico de inclusión apropiados para los objetivos del estudio	39	39	100,00
128	Se especifica sexo y rangos de edad de población a estudio	36	39	92,31
129	Se especifican criterios de exclusión adecuados	39	39	100,00
130	Se justifica adecuadamente la selección de sujetos vulnerables y se protege especialmente su participación	3	15	20,00
131	Se garantiza explícitamente la no participación de personas vulnerables sin justificación	4	39	10,26
132	Se garantiza óptimamente la participación de personas vulnerables con justificación	0	15	0,00
133	Ninguna	2	39	5,13
134	Mayor eficacia	27	39	69,23
135	Menos efectos secundarios	7	39	17,95
136	Mejor farmacocinética	4	39	10,26
137	Menor precio final	1	39	2,56
138	Más efectividad	1	39	2,56
139	Beneficios para el sujeto	38	38	100,00
140	Beneficios para la sociedad	39	39	100,00
141	Valor intrínseco esperado medio	36	38	94,74

Variable	Datos Descriptivos/Criterios Éticos	S	C	%
142	Una pregunta del punto 21	36	38	94,74
143	Valor intrínseco esperado alto	3	38	7,89
144	Más de una pregunta de 21	2	38	5,26
145	Por la magnitud (de trivial a fatal)	36	38	94,74
146	En base a resultados de pruebas toxicológicas previas a todo ensayo	35	37	94,59
147	Los riesgos de las pruebas complementarias equivalen a los de la enfermedad o son mínimos en voluntarios sanos	35	38	92,11
148	Por su probabilidad (de cero a cierta)	27	38	71,05
149	Riesgos por pruebas complementarias menores a los de enfermedad estudiada	2	38	5,26
150	Menor mínimo	0	38	0,00
151	Mínimo	5	38	13,16
152	Mayor mínimo	23	38	60,53
153	Mayor mínimo grave	9	38	23,68
154	Mayor mínimo fatal	1	38	2,63
155	Se incluyen siempre que el riesgo global es al menos mayor que el mínimo	0	15	0,00
156	Los investigadores son personas cualificadas	1	15	6,67
157	Consta que la infraestructura necesaria está dispuesta para investigar y para tratar secuelas	13	15	86,67
158	Se excluye a los participantes con mayor riesgo	4	15	26,67
159	Incremento de monitorización adecuada	4	15	26,67
160	Criterios de retirada apropiados	5	15	33,33
161	Intensificación de vigilancia médica	9	15	60,00
162	Exigencia estricta de indeterminación clínica	13	15	86,67
163	Sustitución de procedimientos con riesgos menores cuando es posible	6	14	42,86
164	Solicitud de consentimiento no realizada por el médico responsable	2	15	13,33
165	Se garantiza la asistencia y calidad de los cuidados en caso de denegación	14	15	93,33
166	Plan de tratamiento oportuno disponible	7	15	46,67
167	Adaptación especial del nivel de la información	0	15	0,00
168	Incremento en exactitud y claridad de la información ofrecida	1	15	6,67
169	Se protege la denegación a participar	5	15	33,33
170	Se explicita la posibilidad de presión/coacción	1	15	6,67
171	Se discute sobre la voluntariedad de la decisión	11	15	73,33
172	La solicitud del consentimiento no es realizada por el responsable de la institución	14	15	93,33
173	Se han garantizado medidas especiales de protección de la privacidad y confidencialidad	4	15	26,67
174	Sólo se ofrece como compensación el reembolso de gastos causados por la participación	14	15	93,33
175	Relación Gravedad Riesgo Adecuado	20	38	52,63
176	Relación Gravedad Riesgo Óptimo	0	38	0,00
177	Relación Beneficio Gravedad Riesgo Adecuado	18	38	47,37
178	Relación Beneficio Gravedad Riesgo Óptimo	0	38	0,00
179	Existe Hoja de Información	39	39	100,00
180	Incluye concepto de ensayo clínico	6	38	15,79
181	Explica en detalle concepto de ensayo clínico	0	38	0,00
182	Persuasión	6	38	15,79
183	Exculpación	6	38	15,79
184	Mentira	6	38	15,79
185	Manipulación	6	38	15,79
186	Exageración del peligro de no participar	6	38	15,79
187	Presión de persona con autoridad	6	38	15,79
188	Amenazas sobre posible pérdidas de derechos	6	38	15,79

Variable	Datos Descriptivos/Criterios Éticos	S	C	%
189	Recompensa excesiva	6	38	15,79
190	Se comprueba comprensión mediante test o preguntas	0	38	0,00
191	Tecnicismos < 10%	2	38	5,26
192	Se adapta a un ciudadano medio	2	38	5,26
193	Se utiliza el idioma del participante	6	38	15,79
194	Tecnicismos < 5%	1	38	2,63
195	Incluye que se trata de investigación	23	39	58,97
196	Explica detalladamente que se trata de investigación	2	39	5,13
197	Persuasión	22	39	56,41
198	Exculpación	23	39	58,97
199	Mentira	23	39	58,97
200	Manipulación	23	39	58,97
201	Exageración del peligro de no participar	23	39	58,97
202	Presión de persona con autoridad	23	39	58,97
203	Amenazas sobre posible pérdidas de derechos	23	39	58,97
204	Recompensa excesiva	23	39	58,97
205	Se comprueba comprensión mediante test o preguntas	0	39	0,00
206	Tecnicismos < 10%	23	39	58,97
207	Se adapta a un ciudadano medio	22	39	56,41
208	Se utiliza el idioma del participante	23	39	58,97
209	Tecnicismos < 5%	22	39	56,41
210	Incluye los objetivos del estudio	38	39	97,44
211	Explica detalladamente los objetivos del estudio	4	39	10,26
212	Persuasión	34	39	87,18
213	Exculpación	38	39	97,44
214	Mentira	37	39	94,87
215	Manipulación	38	39	97,44
216	Exageración del peligro de no participar	38	39	97,44
217	Presión de persona con autoridad	38	39	97,44
218	Amenazas sobre posible pérdidas de derechos	38	39	97,44
219	Recompensa excesiva	38	39	97,44
220	Se comprueba comprensión mediante test o preguntas	0	39	0,00
221	Tecnicismos < 10%	30	39	76,92
222	Se adapta a un ciudadano medio	26	39	66,67
223	Se utiliza el idioma del participante	37	39	94,87
224	Tecnicismos < 5%	20	39	51,28
225	Sobre posibilidad de asignación aleatoria	27	32	84,38
226	Sobre las pruebas complementarias	30	38	78,95
227	Sobre tratamientos experimentales que pueden serle administrados	37	38	97,37
228	Sobre uso de placebos	21	22	95,45
229	Probabilidad de asignación aleatoria a cada tratamiento	10	31	32,26
230	Procedimientos de la investigación	12	38	31,58
231	Persuasión	37	38	97,37
232	Exculpación	38	38	100,00
233	Mentira	37	38	97,37
234	Manipulación	35	38	92,11
235	Exageración del peligro de no participar	38	38	100,00
236	Presión de persona con autoridad	38	38	100,00
237	Amenazas sobre posible pérdidas de derechos	38	38	100,00
238	Recompensa excesiva	38	38	100,00

Variable	Datos Descriptivos/Criterios Éticos	S	C	%
239	Se comprueba comprensión mediante test o preguntas	1	38	2,63
240	Tecnicismos < 10%	36	38	94,74
241	Se adapta a un ciudadano medio	32	38	84,21
242	Se utiliza el idioma del participante	38	38	100,00
243	Tecnicismos < 5%	31	38	81,58
244	Beneficios esperados para el sujeto participante	28	39	71,79
245	Si no existe beneficios esperados para el sujeto participante se expresa claramente	18	36	50,00
246	Si el beneficio esperado es incierto o poco probable se expresa claramente	9	38	23,68
247	Beneficio esperado para la sociedad	19	39	48,72
248	Persuasión	32	39	82,05
249	Exculpación	34	39	87,18
250	Mentira	33	39	84,62
251	Manipulación	32	39	82,05
252	Exageración del peligro de no participar	34	39	87,18
253	Presión de persona con autoridad	34	39	87,18
254	Amenazas sobre posible pérdidas de derechos	34	39	87,18
255	Recompensa excesiva	34	39	87,18
256	Se comprueba comprensión mediante test o preguntas	0	39	0,00
257	Tecnicismos < 10%	33	39	84,62
258	Se adapta a un ciudadano medio	32	39	82,05
259	Se utiliza el idioma del participante	34	39	87,18
260	Tecnicismos < 5%	30	39	76,92
261	Posibles acontecimientos adversos	34	38	89,47
262	Alternativas posibles de tratamiento	24	38	63,16
263	Riesgos y beneficios del tratamiento alternativo disponible	5	37	13,51
264	Disponibilidad de tratamiento en caso de lesión o daño por su participación en el ensayo	10	38	26,32
265	Incomodidades previstas para la vida diaria	8	38	21,05
266	Posibles acontecimientos adversos según su probabilidad y magnitud	17	38	44,74
267	Diferencias entre el tratamiento alternativo disponible y el propuesto en el estudio	4	38	10,53
268	Persuasión	36	38	94,74
269	Exculpación	37	38	97,37
270	Mentira	35	38	92,11
271	Manipulación	29	38	76,32
272	Exageración del peligro de no participar	37	38	97,37
273	Presión de persona con autoridad	37	38	97,37
274	Amenazas sobre posible pérdidas de derechos	37	38	97,37
275	Recompensa excesiva	37	38	97,37
276	Se comprueba comprensión mediante test o preguntas	0	38	0,00
277	Tecnicismos < 10%	34	38	89,47
278	Se adapta a un ciudadano medio	33	38	86,84
279	Se utiliza el idioma del participante	36	38	94,74
280	Tecnicismos < 5%	29	38	76,32
281	Carácter voluntario de la participación	39	39	100,00
282	Duración prevista de la participación del sujeto en el estudio	33	39	84,62
283	Se incluyen las circunstancias previsibles y/o las razones bajo las cuales puede finalizar la participación del sujeto en el ensayo	19	39	48,72
284	Posibilidad de revocar el consentimiento sin consecuencias negativas y sin explicaciones	38	39	97,44
285	Se informará si se dispone de nueva información relevante para la decisión de continuar.	20	39	51,28

Variable	Datos Descriptivos/Criterios Éticos	S	C	%
286	Persuasión	38	39	97,44
287	Exculpación	39	39	100,00
288	Mentira	39	39	100,00
289	Manipulación	37	39	94,87
290	Exageración del peligro de no participar	39	39	100,00
291	Presión de persona con autoridad	39	39	100,00
292	Amenazas sobre posible pérdidas de derechos	39	39	100,00
293	Recompensa excesiva	39	39	100,00
294	Se comprueba comprensión mediante test o preguntas	0	39	0,00
295	Tecnicismos < 10%	39	39	100,00
296	Se adapta a un ciudadano medio	39	39	100,00
297	Se utiliza el idioma del participante	39	39	100,00
298	Tecnicismos < 5%	38	39	97,44
299	Investigador responsable del ensayo	10	39	25,64
300	Investigador responsable de informar al sujeto y contestar a sus dudas y preguntas	31	39	79,49
301	Modo de contactar con investigador responsable y de informar al sujeto en urgencias	30	38	78,95
302	Responsabilidades del promotor	5	39	12,82
303	Responsabilidades del investigador	2	39	5,13
304	Responsabilidades del sujeto	3	39	7,69
305	Persona con quién contactar en caso de perjuicios relacionados con el ensayo	15	39	38,46
306	Persona con quien contactar para obtener información adicional acerca del ensayo y derechos de los sujetos	17	39	43,59
307	Persuasión	39	39	100,00
308	Exculpación	39	39	100,00
309	Mentira	37	39	94,87
310	Manipulación	39	39	100,00
311	Exageración del peligro de no participar	39	39	100,00
312	Presión de persona con autoridad	39	39	100,00
313	Amenazas sobre posible pérdidas de derechos	39	39	100,00
314	Recompensa excesiva	39	39	100,00
315	Se comprueba comprensión mediante test o preguntas	0	39	0,00
316	Tecnicismos < 10%	38	39	97,44
317	Se adapta a un ciudadano medio	37	39	94,87
318	Se utiliza el idioma del participante	39	39	100,00
319	Tecnicismos < 5%	37	39	94,87
320	Se especifica la forma en que se mantendrá la confidencialidad	25	39	64,10
321	El propio sujeto tendrá acceso a sus datos	4	39	10,26
322	El monitor tendrá acceso a los datos del sujeto	35	39	89,74
323	Los auditores tendrán acceso a los datos del sujeto	21	39	53,85
324	El CEIC tendrá acceso a los datos del sujeto	24	39	61,54
325	Las autoridades públicas tendrán acceso a datos	34	39	87,18
326	Un representante del sujeto tendrá acceso a datos	0	39	0,00
327	Persuasión	39	39	100,00
328	Exculpación	39	39	100,00
329	Mentira	39	39	100,00
330	Manipulación	38	39	97,44
331	Exageración del peligro de no participar	39	39	100,00
332	Presión de persona con autoridad	39	39	100,00
333	Amenazas sobre posible pérdidas de derechos	39	39	100,00
334	Recompensa excesiva	39	39	100,00

Variable	Datos Descriptivos/Criterios Éticos	S	C	%
335	Se comprueba comprensión mediante test o preguntas	0	39	0,00
336	Tecnicismos < 10%	39	39	100,00
337	Se adapta a un ciudadano medio	39	39	100,00
338	Se utiliza el idioma del participante	39	39	100,00
339	Tecnicismos < 5%	38	39	97,44
340	Se incluye que existe un seguro	37	39	94,87
341	Afiliación institucional del investigador	0	39	0,00
342	Posibles conflictos de intereses	0	39	0,00
343	Aspectos más relevantes del presupuesto del ensayo	0	39	0,00
344	Fuentes de financiación del proyecto de investigación	2	39	5,13
345	Otras informaciones de carácter económico sobre el estudio	10	39	25,64
346	Persuasión	38	39	97,44
347	Exculpación	38	39	97,44
348	Mentira	38	39	97,44
349	Manipulación	38	39	97,44
350	Exageración del peligro de no participar	38	39	97,44
351	Presión de persona con autoridad	38	39	97,44
352	Amenazas sobre posible pérdidas de derechos	37	39	94,87
353	Recompensa excesiva	38	39	97,44
354	Se comprueba comprensión mediante test o preguntas	0	39	0,00
355	Tecnicismos < 10%	37	39	94,87
356	Se adapta a un ciudadano medio	37	39	94,87
357	Se utiliza el idioma del participante	38	39	97,44
358	Tecnicismos < 5%	37	39	94,87
359	Escrito	37	39	94,87
360	Testigo	14	39	35,90
361	Representante	18	39	46,15
362	Anterior a su inclusión en el estudio	28	39	71,79
363	Se solicita por el investigador	28	39	71,79
364	Se solicita por su médico que explica la investigación	1	39	2,56
365	Consentimiento proceso continuado	6	39	15,38
366	Los tipos de consentimiento son adecuados	20	39	51,28
367	Se solicita por persona distinta a médico o a investigador	1	39	2,56
368	Existe periodo de reflexión previo a consentir	9	39	23,08
369	Se ha invitado a preguntar sobre la información ofrecida	10	39	25,64
370	El médico responsable acepta la participación de su paciente	0	39	0,00
371	Título del Ensayo	31	36	86,11
372	Nombre del sujeto	35	36	97,22
373	Nombre de la persona que informa	33	36	91,67
374	Ha leído la Hoja de Información	35	36	97,22
375	Ha podido hacer preguntas	34	36	94,44
376	Comprende que su participación es voluntaria	34	36	94,44
377	Comprende que puede retirarse del estudio cuando desee	35	36	97,22
378	Comprende que puede retirarse del estudio sin tener que dar explicaciones	33	36	91,67
379	Comprende que al retirarse no repercutirá sobre sus cuidados	34	36	94,44
380	Expresión explícita del consentimiento voluntario	35	36	97,22
381	Fecha	34	36	94,44
382	Firma del sujeto participante	35	36	97,22
383	Declaración del investigador de haber informado al sujeto participante	4	36	11,11
384	El sujeto ha comprendido la Hoja de Información entregada	14	36	38,89

Variable	Datos Descriptivos/Criterios Éticos	S	C	%
385	Afiliación institucional del investigador	0	36	0,00
386	Nombre completo del investigador	6	36	16,67
387	Firma del investigador	29	36	80,56
388	Fecha de solicitud y fecha de la firma distintas	22	36	61,11
389	Título del Ensayo	13	28	46,43
390	Nombre completo del sujeto	14	28	50,00
391	Nombre completo del testigo	13	28	46,43
392	Nombre de la persona con la que ha hablado del estudio	13	28	46,43
393	El sujeto ha leído la Hoja de Información que se le ha entregado	10	28	35,71
394	Ha podido hacer preguntas	14	28	50,00
395	Ha recibido información suficiente sobre el estudio	14	28	50,00
396	Comprende que su participación es voluntaria	13	28	46,43
397	Comprende que puede retirarse del estudio cuando desee	14	28	50,00
398	Comprende que puede retirarse del estudio sin tener que dar explicaciones	13	28	46,43
399	Comprende que al retirarse no repercutirá sobre sus cuidados	13	28	46,43
400	Expresión explícita del consentimiento voluntario	13	28	46,43
401	Fecha	14	28	50,00
402	Firma del testigo	14	28	50,00
403	Nombre completo del investigador	4	28	14,29
404	Firma del investigador	10	28	35,71
405	Declaración del investigador de haber informado convenientemente al enfermo	2	28	7,14
406	El sujeto participante ha comprendido la Hoja de Información que se le ha entregado	2	28	7,14
407	Afiliaciones institucionales del investigador	0	28	0,00
408	Fecha de solicitud y fecha de la firma distintas	8	28	28,57
409	Título del Ensayo	10	18	55,56
410	Nombre completo del sujeto	11	18	61,11
411	Nombre completo del representante	11	18	61,11
412	Calidad de la representación	11	18	61,11
413	Nombre de la persona con la que ha hablado del estudio	10	18	55,56
414	El representante ha leído la Hoja de Información que se le ha entregado	11	18	61,11
415	El representante ha podido hacer preguntas sobre el estudio	11	18	61,11
416	El representante ha recibido respuestas satisfactorias sobre el estudio	9	18	50,00
417	El representante ha recibido suficiente información sobre el estudio	10	18	55,56
418	El representante comprende que la participación es voluntaria	11	18	61,11
419	El representante comprende que puede retirarse del estudio cuando desee	11	18	61,11
420	El representante comprende que puede retirarse del estudio sin tener que dar explicaciones	11	18	61,11
421	El representante comprende que al retirarse puede hacerlo sin que esto repercuta en sus cuidados médicos	11	18	61,11
422	El sujeto es informado de acuerdo con su nivel de entendimiento	9	18	50,00
423	El sujeto está de acuerdo en participar	9	18	50,00
424	Expresión explícita del consentimiento voluntario del representante para participar en la investigación	11	18	61,11
425	Fecha	11	18	61,11
426	Firma del representante	11	18	61,11
427	Es otorgado por escrito	11	18	61,11
428	Se explicita que el sujeto ha sido declarado incompetente	0	18	0,00
429	Afiliaciones institucionales del investigador	0	18	0,00
430	Se ratifica en caso de menor maduro	2	16	12,50
431	Se cursará informe al fiscal	4	18	22,22
432	Declaración del investigador de haber informado convenientemente al sujeto	2	18	11,11

Variable	Datos Descriptivos/Criterios Éticos	S	C	%
433	Nombre completo del investigador	3	18	16,67
434	Firma del investigador	8	18	44,44
435	Fecha de la solicitud y fecha de la firma distintas	5	18	27,78
436	Se prevé en el protocolo la aplicación en situación urgente	0	5	0,00
437	El fármaco es de interés terapéutico particular para el paciente	0	5	0,00
438	El sujeto o el representante serán informados acerca del ensayo lo más pronto posible, pidiendo consentimiento	0	5	0,00
439	Si una vez incluido sin consentimiento se autoexcluye no se utilizarán los datos	0	5	0,00
440	El investigador realizará información razonada al CEIC	0	5	0,00
441	El investigador realizará información razonada al promotor	0	5	0,00
442	Se encuentra redactado en español	35	39	89,74
443	Las fechas son adecuadas	36	39	92,31
444	Los riesgos cubiertos son adecuados	37	39	94,87
445	Cubre las responsabilidades del promotor	37	39	94,87
446	Cubre las responsabilidades del investigador	36	39	92,31
447	Cubre las responsabilidades de sus colaboradores	36	39	92,31
448	Cubre las responsabilidades del titular del hospital donde se realiza el ensayo	36	39	92,31
449	Importe mínimo de 30 millones de ptas	37	39	94,87
450	Se prevé indemnización superior de la que exige la ley	3	39	7,69
451	Se afirma que el tratamiento de datos de carácter personal se ajustará a consentimiento informado	15	39	38,46
452	Se prevén medidas para evitar el acceso de personas no autorizadas a los datos	28	39	71,79
453	Se realizará la codificación de los datos personales	17	39	43,59
454	Se informa sobre las consecuencias previsibles que podría tener el hecho de faltar a la confidencialidad	2	39	5,13
455	Se prevé destruir la información que identifique a las personas	5	39	12,82