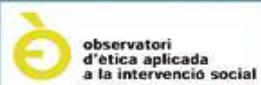

GUÍA INVESTIGACIÓN CLÍNICA 2013

ASPECTOS ÉTICOS Y JURÍDICOS A TENER EN CUENTA EN ESTUDIOS CLÍNICOS EN FASE II Y III

Joan Canimas Brugué (coord.)



Documenta
Universitaria



Guía Investigación Clínica 2013

Aspectos éticos y jurídicos a tener en cuenta
en estudios clínicos en fase II y III

GUÍA INVESTIGACIÓN CLÍNICA 2013

ASPECTOS ÉTICOS Y JURÍDICOS A TENER EN CUENTA
EN ESTUDIOS CLÍNICOS EN FASE II Y III

Joan Canimas Brugué (coord.)

Datos CIP recomendados por la Biblioteca de la Universitat de Girona

Guía investigación clínica 2013 : aspectos éticos y jurídicos a tener en cuenta en estudios clínicos en fase II y III / Joan Canimas Brugué (coord.). – Girona : Càtedra de Promoció de la Salut de la Universitat de Girona : Documenta Universitaria, 2012. -- 122 p. ; 23,5cm. – (Publicacions de la Càtedra de Promoció de la Salut ; 9)
ISBN 978-84-9984-158-8

I. Canimas Brugué, Joan, coord. II. Universitat de Girona. Càtedra de Promoció de la Salut 1. Medicina clínica – Investigació -- Aspectes ètics i morals – Guies 2. Medicina clínica -- Investigació -- Dret i legislació -- Guies

CIP 616-071(036) GUI

Cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación de esta obra sólo puede ser realizada con la autorización de sus titulares, salvo excepción prevista por la ley. Dirijase a CEDRO (Centro Español de Derechos Reprográficos) si necesita fotocopiar o escanear algún fragmento de esta obra (www.conlicencia.com; 91 702 19 70/93 272 04 47).

Con la colaboración de



Corrección del original: Manel Peris Grau

Revisión de la edición: Carla Casals Alonso

Dirección de la colección: Dolors Juvinyà Canal

© del texto: Joan Canimas Brugué

© de la edición: Càtedra de Promoció de la Salut de la Universitat de Girona

© de la edición DOCUMENTA UNIVERSITARIA®
www.documentauniversitaria.com

ISBN: 978-84-9984-185-4

Depòsit Legal: GI-1.915-2012

Impreso en Catalunya (Spain)

Girona, diciembre de 2012

«Aqui me tienes»

ÍNDICE

Introducción	13
Personas que han colaborado en la elaboración de esta guía	17
Guía 2013	17
Investigadores del grupo español:	17
Investigadores del grupo francés:.....	18
Soporte técnico-administrativo:	18
Guía 2010.....	18
I. Cuestiones generales	21
1. Excelencia ética	21
2. Validez científica.....	21
3. Reclutamiento equitativo de los pacientes.....	22
4. Reclutamiento de pacientes sin plena capacidad de decisión ►	23
5. Las funciones de los Comités de Ética de la Investigación (CEI). La innovación en la práctica clínica	25
6. Participación en el CEI de un especialista en patologías infantiles y de personas adultas sin plena capacidad de decisión ►	27
7. Participación en el CEI de un representante de las asociaciones de pacientes	28
II. Valoración de los beneficios, riesgos y molestias.....	31
8. Riesgos y molestias	31
9. Peligro de maximización de los beneficios no directos y de minimización de los riesgos y molestias.....	33
10. Determinación, evaluación y comparación de los beneficios, los riesgos y las molestias *	35
11. Estudios clínicos sin hipotéticos beneficios directos dirigidos a personas menores de edad o adultas sin plena capacidad de consentimiento ► *.....	48
12. Estudios clínicos con subestudios.....	61

III. Placebo o ausencia de tratamiento en el grupo control.....	63
13. Placebo o ausencia de tratamiento en el grupo control ► *	63
IV. Capacidad del paciente para tomar decisiones	67
14. La plena capacidad de decisión de una persona adulta siempre se presupone ►	67
15. Determinar la capacidad de decisión de una persona ►	67
V. Información	77
16. El «consentimiento informado» es un proceso voluntario de información, deliberación, decisión y, si procede, autorización	77
17. No es admisible el engaño u ocultamiento de información	81
18. «Falsa idea terapéutica».....	83
19. Sobre las posibles relaciones de dependencia entre paciente e investigador	84
20. Posible situación de desazón del tutor, curador, representante elegido o guardador de hecho ►	86
21. Cuestiones sobre las cuales es imprescindible informar oralmente y por escrito ►	86
22. Guías informativas sobre la investigación clínica	90
23. Incentivos por participar en un estudio clínico	91
24. Consentimiento informado de análisis genéticos.....	92
25. Información a las asociaciones de afectados.....	92
VI. Consentimiento	95
26. El contenido de la hoja de consentimiento ►	95
27. Concreción de los riesgos en la hoja de consentimiento	97
28. La voluntad de las personas sin plena capacidad de decisión pero sin modificación legal de la capacidad de obrar ►	97
29. El consentimiento dado por los cuidadores principales ►	98
30. La voluntad y asentimiento de las personas menores de edad o con modificación legal de la capacidad de obrar ►	99
31. Personas en situación de vulnerabilidad cultural	101
32. Instrucciones previas sobre investigación clínica ►	102
VII. Seguimiento.....	105
33. Procedimientos de supervisión por parte del CEI.....	105
34. Cambios en las condiciones o procedimientos de un estudio clínico.....	105
35. Conocimiento y publicación de los resultados	106

VIII. Obligaciones postinvestigación	107
36. Uso compasivo de medicamentos y uso de medicamentos en condiciones diferentes a las autorizadas	107
Bibliografía	111
Declaraciones y legislación	117

INTRODUCCIÓN

Los organismos internacionales han redactado diferentes declaraciones, orientaciones y pautas de los aspectos éticos a tener en cuenta en la investigación clínica. De todas ellas cabe destacar la declaración de Helsinki, las Pautas Éticas Internacionales para la Investigación Biomédica en Seres Humanos del Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) y la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Declaración Universal sobre Bioética y Derechos Humanos de la UNESCO. Por otro lado, las cuestiones éticas más controvertidas de la investigación clínica han sido y son motivo de análisis y ampliación en la literatura científica. Y finalmente, los investigadores y miembros de los Comités de Ética de Investigación (CEI) han ido y van configurando procedimientos y documentos de buena praxis en este ámbito.¹ Por tanto, el panorama documental que hay que tener en cuenta a la hora de planificar un estudio clínico, evaluarlo o decidir si se participa o no en él es muy extenso.

Esta Guía de los aspectos éticos y jurídicos a tener en cuenta en estudios clínicos en fase II y III:

1. Recopila todos los aspectos éticos y jurídicos imprescindibles dispersos en diferentes declaraciones, orientaciones y pautas internacionales, legislación española y documentos de buenas prácticas, para facilitar la tarea de diseño de un estudio clínico por parte de los investigadores, de evaluación de los miembros de los CEI y de información de los pacientes, tutores, curadores, representantes elegidos o guardadores de hecho.
2. Propone algunas nuevas cuestiones éticas a tener en cuenta, que no son exigibles pero que sería deseable que lo fueran, de las que aquí cabe destacar las siguientes:
 - 2.1. Que en la reunión del CEI haya un representante de las asociaciones de enfermos (pauta 7).

1 Por ejemplo: *Aspectos éticos, legales y metodológicos de los ensayos clínicos para su uso por los comités de ética*, del Instituto Nacional de Salud del Perú, Lima, 2010.

- 2.2. Que el protocolo del estudio clínico no describa simplemente los beneficios esperados y los riesgos y las molestias previstos, sino que establezca la relación entre ellos, y que esta relación sea evaluada, y corregida si es necesario, por el CEI y llegue al paciente a través de la hoja de información. Para facilitararlo se propone una escala de Beneficios, riesgos y molestias en estudios clínicos (BRIMEC) (pauta 10).
 - 2.3. Se considera que los protocolos actuales y la legislación vigente no protegen suficientemente los derechos de las personas sin plena capacidad de decisión a las cuales se invita a participar en estudios clínicos sin hipotéticos beneficios para los participantes y sí con riesgos y molestias. En este sentido, se proponen iniciativas procedimentales y legislativas para añadir a los actuales requisitos de inclusión que en las patologías en las que sea posible prever la pérdida de capacidad de decisión, sea necesario que el paciente haya autorizado su participación en este tipo de estudios a través de un documento de voluntades anticipadas (pauta 11).
 - 2.4. Se alerta sobre el peligro de las posibles relaciones de dependencia entre el investigador y los pacientes y se proponen algunas medidas para evitarlas (pauta 19).
 - 2.5. Se propone que en la hoja de consentimiento aparezcan los principales riesgos –y las principales molestias si son significativas– a los cuales se expone el paciente, puesto que es uno de los aspectos más importantes para él y lo que puede ser motivo de litigio (pauta 27).
 - 2.6. Actualmente, la decisión compartida entre el paciente y el cuidador principal o persona de confianza ya se considera una buena práctica clínica. Sin embargo, esto no está previsto legalmente y sería necesario incorporarlo al cuerpo legislativo (pauta 29).
3. Reflexiona y profundiza sobre algunos aspectos controvertidos, especialmente en aquellos que tienen que ver con la valoración de la ecuación «beneficios/riesgos y molestias» y con la participación en estudios clínicos de personas adultas que no tienen plena capacidad de decisión.

Las pautas con la forma verbal en indicativo («es», «debe ser», «no se puede»...) son pautas recogidas en declaraciones internacionales, en la normativa vigente o ampliamente aceptadas. Las que utilizan la forma condicional («debería...»), en cambio, son propuestas de nuevas pautas de actuación, algunas de las

cuales implican cambios en la legislación vigente o en los protocolos de buenas prácticas. Las pautas señaladas con el símbolo ► contienen referencias expresas para estudios clínicos con pacientes menores de edad o adultos sin plena capacidad de decisión.

Esta versión de la Guía es incompleta. Actualmente se está revisando la pauta 10 y todas aquellas que dependen de ella, especialmente la 11. En este sentido, se ha iniciado un proceso de contrastación que debería culminar con la validación de la escala BRIMEC de la pauta 10. También se está trabajando en un test que recoja, de forma breve y operativa, los ítems éticos y jurídicos que los miembros de un CEI deberían revisar. Es por esto que el lector encontrará en tres puntos de esta Guía-2013 el símbolo * que significa que la pauta está siendo revisada o completada.

El redactor y coordinador de esta Guía-2013 quiere y debe agradecer a las personas que han participado en su elaboración los comentarios y críticas, algunos extremadamente minuciosos y sustanciales, al contenido de la Guía-2010. Gracias a sus aportaciones, esta nueva versión es significativamente mejor y se han abierto interrogantes y posibilidades en los que actualmente estamos trabajando. Asimismo debe advertir que su contenido no representa necesariamente la opinión de las personas que han participado en su elaboración, y ello por dos razones principales: no todas las observaciones y críticas que han hecho se han incluido y en el momento de redactar estas líneas todavía no ha sido posible que realizaran una segunda lectura del texto. Los errores, por lo tanto, cabe atribuirlos exclusivamente al redactor y coordinador de la Guía.

En el momento de cerrar este documento la Comisión Europea acaba de anunciar (17 de julio de 2012) que ha elaborado una propuesta de reforma de la Directiva 2001/20/CE sobre ensayos clínicos.

PERSONAS QUE HAN COLABORADO EN LA ELABORACIÓN DE ESTA GUÍA

El contenido de esta Guía no representa necesariamente la opinión de las personas que a continuación se relacionan. Todas ellas han hecho aportaciones y críticas, muchas de las cuales se han incorporado pero otras no. Los errores, por lo tanto, cabe atribuirlos exclusivamente al redactor y coordinador de la Guía.

GUÍA 2013

INVESTIGADORES DEL GRUPO ESPAÑOL:

Canimas Brugué, Joan (redactor y coordinador de la Guía): *Filósofo. Coordinador científico del Observatorio de Ética Aplicada a la Intervención Social.*

Bonmatí Tomàs, Anna: *Farmacéutica y enfermera. Profesora del Departamento de Enfermería de la UdG.*

Broggi Trias, Marc Antoni: *Cirujano. Presidente del Comité Consultivo de Bioética de Catalunya.*

Camps Cervera, Victòria. *Filósofa. Presidenta de la Fundación Víctor Grífols y Lucas.*

Ferrer Salvans, Pau: *Farmacólogo Clínico. Colaborador del Instituto Borja de Bioética de la Universidad Ramón Llull.*

Gracia Guillén, Diego: *Catedrático de historia de la medicina de la Universidad Complutense de Madrid. Presidente del Instituto de Bioética de la Fundación Ciencias de la Salud.*

Juvinyà Canal, Dolors: *Enfermera y psicóloga. Directora de la Cátedra de Promoción de la Salud de la Universidad de Girona. Coordinadora del proyecto ETFERSASO.*

López-Pousa, Secundí: *Neurólogo. Coordinador de la Unidad de Valoración de la Memoria y las Demencias del IAS.*

Royes Qui, Albert: *Filósofo. Miembro del Observatorio de Bioética y Derecho de la Universidad de Barcelona (UB).*

Terribas Sala, Núria: *Jurista. Directora del Instituto Borja de Bioética de la Universidad Ramón Llull.*

INVESTIGADORES DEL GRUPO FRANCÉS:

Barbant, Jean-Christophe (coordinador del grupo francés): *Sociólogo. Investigador asociado a la Université de Paris-Descartes y a la Université de Perpignan.*

Bardou, Nicole Raubert: *Psicóloga y doctoranda asociada al grupo de investigación del Observatorio de ética de la Université de Perpignan.*

Bernabet, Marie Thérèse: *Consultora, profesional de curas y doctoranda asociada al grupo de investigación del Observatorio de ética de la Université de Perpignan.*

Cathala, Bérengère: *Profesional de la intervención social, máster II Pratique de l'intervention sociale.*

Hochking, Anne Sophie: *Trabajadora social, socióloga y doctoranda asociada al grupo de investigación del Observatorio de ética de la Université de Perpignan.*

Lodowski, Emeric: *Jurista, formador asociado al IRTS, doctorando en derecho público de la Université de Perpignan y del Observatorio de ética de la Université de Perpignan.*

Sistach, Dominique: *Profesor titular en Derecho de la Université de Perpignan.*

SOPORTE TÉCNICO-ADMINISTRATIVO:

Cabretosa Martínez, Núria: *Secretaría Fundación Campus Arnau d'Escala.*

Llinàs Serradell, Èlia: *Documentalista.* **Solé Carrizo, Eduard:** *Fundación Campus Arnau d'Escala.* **Torres Masó, Sílvia:** *Estudiante de enfermería.*

GUÍA 2010

Canimas Brugué, Joan (redactor y coordinador): *Filósofo. Coordinador científico del Observatorio de Ética Aplicada a la Intervención Social.* **Ayala Estrella, Esther:** *Asociación de Familiares de Enfermos de Alzheimer de Girona.* **Camps Rovira, Gemma:** *Trabajadora social del Instituto Asistencia Sanitaria (IAS).* **Del Pozo Àlvarez, Joan M.:** *Filósofo. Profesor del Departamento de Filosofía de la UdG.* **Ferrer Beltran, Jordi:** *Jurista. Profesor de filosofía del derecho de la UdG.* **Garre Olmo, Josep:** *Psicólogo y epidemiólogo. Técnico de la Unidad de Investigación del IAS.* **López-Pousa, Secundí:** *Neurólogo. Coordinador de la Unidad de Valoración de la Memoria y las Demencias del IAS.* **Montserrat Vila, Sílvia:** *Traductora e intérprete. Secretaria técnica del comité de ética de la investigación del IAS.* **Molinuevo Guix, José Luis:** *Neurólogo. Coordinador de la Unidad de Alzheimer y Otros Trastornos Cognitivos del Hospital Clínico de Barcelona.* **Pereda Gámez, Francisco Javier:** *Magistrado y presidente de la Sección 14ª de derecho civil de la Audiencia Provincial de Barcelona.* **Vilalta Franch, Joan:** *Psiquiatra del IAS.* **Presas Vidal, Jordi:** *Presidente de la Asociación de Familiares de Enfermos de Alzheimer de Cassà de la Selva.*

PAUTAS

I. CUESTIONES GENERALES

1. EXCELENCIA ÉTICA

Las personas tienen derecho a recibir el mejor tratamiento clínico posible y los profesionales sanitarios la obligación de garantizarlo. Cualquier actuación en el ámbito de la salud requiere el consentimiento informado, libre y voluntario del afectado o, si procede, del tutor, curador, representante elegido o guardador de hecho.

El bienestar del paciente prevalece sobre los intereses de la ciencia y de la sociedad.

Es muy importante recordar e insistir en que la misión principal de los Comités de Ética de Investigación no es evaluar la corrección científica y jurídica de los estudios clínicos, sino proteger y cuidar a las personas que participan o participarán en ellos. No hay duda de que la calidad científica de un estudio es importante y condición necesaria para que lo evalúe y apruebe el Comité. También lo es que cumpla la ley, que señala los límites por debajo de los cuales un estudio clínico no se puede autorizar. Pero la función principal de los Comités de Ética de Investigación es, una vez garantizada la calidad científica y el cumplimiento de la ley, ir más allá buscando la excelencia ética, es decir, protegiendo la dignidad, los derechos y la calidad de vida de las personas a las cuales se invita a participar en un estudio clínico y preocuparse por el cuidado y el trato que recibirán a lo largo de todo el proceso.

2. VALIDEZ CIENTÍFICA

La investigación clínica debe perseguir la mejora clínica, estar científicamente justificada y bien planteada, y regirse por el criterio de tratar de conseguir el máximo beneficio con los mínimos riesgos y molestias previstos para el paciente. El equipo investigador debe tener las aptitudes y condiciones necesarias para realizar la investigación.

2.1 Rigor científico

Según la legislación vigente, los estudios clínicos deben basarse en el conocimiento científico disponible y la información buscada debe suponer, previsiblemente, un avance en el conocimiento científico sobre el ser humano o deben mejorar su estado de salud (pertinencia del estudio). Solo se pueden llevar a cabo cuando se dispone de suficientes datos científicos y, en particular, ensayos farmacológicos y toxicológicos que garanticen que los riesgos que implica para la persona a la cual se dirige son admisibles. La investigación debe estar bien diseñada y tener en cuenta los últimos avances científicos, y el equipo investigador las aptitudes y condiciones necesarias.¹

2.2 Minimizar los riesgos

La legislación también señala que hay que minimizar los riesgos para las personas que participan en estudios, reducir al mínimo el dolor, la incomodidad, el miedo y cualquier otro riesgo previsible, especialmente cuando las personas del ensayo sean menores, adultos incapaces de tomar decisiones o constituyan una población especialmente vulnerable a causa de su situación económica, médica o social.²

3. RECLUTAMIENTO EQUITATIVO DE LOS PACIENTES

Se debe procurar que no se produzca una "sobreutilización" de algún perfil social o económico en el reclutamiento de pacientes si no es por un criterio científico éticamente justificable.

De la misma manera que no se debe privar a ninguna persona de los beneficios de la investigación, ni dejar ninguna enfermedad por investigar (porque, por ejemplo, la padezcan pocas personas, o muchas pero que sean pobres y que su tratamiento no conlleve grandes beneficios económicos), la equidad también requiere que ningún grupo social o económico soporte una carga

-
- 1 Pauta 1 de las Pautas éticas internacionales para la investigación biomédica en seres humanos (2002). Art. 3 del RD 223/2004 de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos. Art. 8 del Protocolo adicional al convenio sobre los derechos humanos y la biomedicina, relativo a la investigación biomédica (2005). Art. 4 de la Declaración Universal sobre Bioética y Derechos Humanos (2005). Art. 10 y 16 de la Ley española 14/2007, de 3 de julio, de investigación biomédica. Art. 12 de la Declaración de Helsinki (2008).
 - 2 Art. 3.5 del Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos.

de participación en investigación clínica superior a la que le corresponda en una distribución justa. Por tanto, no basta con que el CEI preste atención a los criterios científicos de reclutamiento sino que también debe tener en cuenta los factores que pueden provocar un reclutamiento desproporcionado («sobreutilización» o «sobreexplotación») de algún perfil social o económico de pacientes, por ejemplo de personas de clases socioeconómicas bajas o que viven en residencias geriátricas o centros socio-sanitarios, sin que sea un criterio científica y éticamente justificado.³

4. RECLUTAMIENTO DE PACIENTES SIN PLENA CAPACIDAD DE DECISIÓN ►

La investigación clínica con pacientes que no tienen plena capacidad de decisión solo se puede llevar a cabo cuando el estudio tiene relación directa con la enfermedad que padece la persona y cuando no se puede hacer con eficacia equiparable con otras capaces de dar el consentimiento⁴.

4.1 Sobre los conceptos capacidad y competencia

La literatura científica en castellano, influenciada por la distinción estadounidense entre *capacity* (un término con significación psicológica y clínica) y *competency* (un término con significación jurídica), a veces diferencia capacidad y competencia, pero le da una significación inversa (o cruzada) a la anglosajona: utiliza «capacidad» para referirse al ámbito jurídico y «competencia» para hacerlo al psicológico y clínico⁵. Probablemente esta inversión la ha motivado el hecho de que la tradición jurídica ha usado comúnmente los términos «incapacitación

3 Comentario sobre la pauta 12 de las Pautas éticas internacionales para la investigación biomédica en seres humanos (2002).

4 Véase: art. 7 de la Declaración Universal sobre Bioética y Derechos Humanos (2005); art. 20.1.b de la Ley española 14/2007; art. 5 del RD 223/2004; pauta 15 de las Pautas éticas internacionales para la investigación biomédica en seres humanos (2002); norma 4.8.14 de la Guía de buena práctica clínica CPMP/ICH/135/95; art. 15.1.ii del Protocolo adicional al convenio sobre los derechos humanos y la biomedicina, relativo a la investigación biomédica (2005).

5 Sobre la cuestión terminológica de los conceptos *capacity*, *competency*, capacidad y competencia, véase SIMÓN-LORDA, P. (2008): «La capacidad de los pacientes para tomar decisiones: una tarea todavía pendiente», Revista de la *Asociación Española de Neuropsiquiatría*, 2008, vol. XXVIII, núm. 102, p. 325-348.

legal», «capaz» e «incapaz», aunque recientemente la expresión ha sido sustituida por «modificación de la capacidad de obrar».⁶

La Ley española 41/2002, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica, no hace esta distinción y utiliza «capacidad» para referirse a la capacidad de obrar natural o de hecho, y «capacidad legal» para la capacidad de obrar legal o de derecho, sin que se produzca ni motive ningún tipo de confusión.

Según el diccionario de la Real Academia Española, «capacidad» significa aptitud, talento, cualidad que dispone a alguien para el buen ejercicio de algo; y «capacidad de obrar» aptitud para ejercer personalmente un derecho y el cumplimiento de una obligación. Y «competencia» pericia, aptitud, idoneidad para hacer algo o intervenir en un asunto determinado y también atribución legítima a un juez u otra autoridad para el conocimiento o resolución de un asunto.

En la literatura científica se habla de *capacidad cognitiva* y de personas con discapacidad intelectual para referirse a sus características psicológicas. La Clasificación Internacional del Funcionamiento, de la Discapacidad y de la Salud (CIF) de la Organización Mundial de la Salud utiliza el término «capacidad» para referirse a «la aptitud de un individuo para realizar una tarea o acción. Este constructo tiene el objetivo de señalar el máximo nivel probable de funcionamiento que una persona puede obtener en un dominio y un momento determinados. Para evaluar la habilidad máxima de la persona, es necesario disponer de un contexto o entorno “normalizado” que neutralice el diferente efecto de los diversos contextos o entornos en la capacidad del individuo. [...] Por tanto, la capacidad refleja la habilidad ajustada en función del ambiente del individuo» (art. 4.2.3).

En esta Guía se ha optado por utilizar el término «capacidad» en su sentido de capacidad física o psicológica. Así pues, se habla de «capacidad para tomar decisiones», de «capacidad para dar el consentimiento informado» y «de personas sin capacidad o sin plena capacidad para dar el consentimiento informado». Y de «modificación (o limitación) legal de la capacidad de obrar» para referirse a la «incapacitación jurídica», atendiendo aquello que señala la disposición final primera de la Ley española 1/2009, de «personas con modificación legal de la capacidad de obrar», rehuendo los términos «incapacitación legal» y «personas incapacitadas legalmente», a no ser que figuren en una cita textual.

6 La disposición final primera de la Ley 1/2009, de 25 de marzo, dice: «El Gobierno, en el plazo de seis meses desde la entrada en vigor de esta Ley, remitirá a las Cortes Generales un Proyecto de Ley de reforma de la legislación reguladora de los procedimientos de incapacitación judicial que pasaran a denominarse procedimientos de modificación de la capacidad de obrar, para su adaptación a las previsiones de la Convención Internacional sobre los Derechos de las Personas con Discapacidad, adoptada por Naciones Unidas el 13 de diciembre de 2006».

5. LAS FUNCIONES DE LOS COMITÉS DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN (CEI). LA INNOVACIÓN EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

Todos los estudios clínicos deben ser evaluados y aprobados por, al menos, un CEI. La innovación en la práctica clínica, situada entre la práctica asistencial y la investigación clínica, debería ser contrastada por un equipo sanitario, y si es significativamente distinta de la mejor práctica habitual, pasar por el control científico y ético de una comisión.

5.1 Las funciones de un Comité de Ética de la Investigación (CEI)

El artículo 12 de la Ley 14/2007 de investigación biomédica dice que los Comités Éticos de Investigación desempeñarán las siguientes funciones:

- «Evaluar la cualificación del investigador principal y la del equipo investigador, así como la factibilidad del proyecto.
- »Ponderar los aspectos metodológicos, éticos y legales del proyecto de investigación.
- »Ponderar el balance de riesgos y beneficios anticipados dimanantes del estudio.
- »Velar por el cumplimiento de procedimientos que permitan asegurar la trazabilidad de las muestras de origen humano, sin perjuicio de lo dispuesto en la legislación de protección de datos de carácter personal.
- »Emitir un informe, con la evaluación previa del proyecto de investigación, sobre cualquier investigación biomédica que implique intervenciones en seres humanos o utilización de muestras biológicas de origen humano sin perjuicio de otros informes que deban ser emitidos. No podrá autorizarse o desarrollarse el proyecto de investigación sin el previo y preceptivo informe favorable del Comité Ético de Investigación.
- »Desarrollar códigos de buenas prácticas de acuerdo con los principios establecidos por el Comité de Bioética de España y gestionar los conflictos y expedientes que su incumplimiento genere.
- »Coordinar su actividad con la de comités similares de otras instituciones.
- »Velar por la confidencialidad y ejercer cuantas otras funciones les pueda asignar la normativa de desarrollo de esta Ley.»

Y el artículo 4.1 del Decreto 406/2006 por el que se regulan los requisitos y el procedimiento de acreditación de los Comités de Ética de Investigación

Clínica dice que «los Comités de Ética de Investigación Clínica tienen como misión velar por la protección de los derechos, seguridad y bienestar de los seres humanos que participan en proyectos de investigación que les puedan conllevar algún riesgo físico o psicológico y dar garantía pública, evaluando la corrección. Y el 4.2 que son funciones de los comités las siguientes:

- «Evaluar los aspectos metodológicos, éticos y legales y las modificaciones relevantes de los ensayos clínicos con medicamentos, de conformidad con lo establecido en el artículo 17 del Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos.
- »Evaluar los aspectos éticos, metodológicos y legales y las modificaciones relevantes de las investigaciones clínicas con productos sanitarios.
- »Hacer un seguimiento de los ensayos clínicos con medicamentos y de las investigaciones clínicas con productos sanitarios. El comité debe tener información actualizada de la situación de los ensayos clínicos con medicamentos e investigaciones clínicas con productos sanitarios realizados en su ámbito de actuación, como mínimo una vez al año.
- »Evaluar los aspectos metodológicos, éticos y legales de los estudios postautorización con medicamentos.
- »Evaluar los aspectos metodológicos, éticos y legales de los estudios farmacogenómicos y farmacogenéticos.
- »Evaluar los aspectos metodológicos, éticos y legales de otros proyectos de investigación biomédica que se les puedan encomendar.»

Tal como se ha señalado en la pauta 1 de esta Guía, es necesario insistir en que la misión principal de los Comités de Ética de Investigación no es evaluar la corrección científica y jurídica de los estudios clínicos, sino proteger y cuidar a las personas que participan o participarán en ellos. No hay duda de que la calidad científica de un estudio es importante y condición necesaria para que lo evalúe el Comité. También lo es que cumpla la ley, que señala los límites por debajo de los cuales un estudio clínico no se puede autorizar. Pero la función principal de los Comités de Ética de Investigación es, una vez garantizada la calidad científica y el cumplimiento de la ley, ir más allá buscando la excelencia ética, es decir, proteger la dignidad, los derechos y la calidad de vida de las personas y preocuparse por el cuidado y el trato que recibirán.

5.2 Innovación en la práctica clínica

Como se ha señalado en algunas ocasiones, la innovación en la práctica clínica se encuentra entre la asistencia sanitaria habitual y la investigación clínica, en una zona indefinida y sin regulación jurídica. Consiste en pequeñas innovaciones en la práctica clínica habitual sin el diseño o proyecto propio de la investigación y sobre las cuales el profesional sanitario tiene fundamentadas razones para considerar que el cociente beneficios/riesgos y molestias de la innovación es superior al del procedimiento habitual. Por ejemplo, la utilización durante una intervención quirúrgica de una vía de abordaje diferente a la estandarizada porque se considera menos agresiva, o la aplicación de un fármaco para una indicación diferente a la aprobada porque hay buenas razones para considerar que se puede aportar beneficios al paciente.

La innovación en la práctica clínica se debería contrastar siempre con un equipo de profesionales antes de llevarla a cabo. Y cuando sea lo suficientemente significativa por el grado de desviación sobre la mejor práctica habitual o por el potencial riesgo o molestias que conlleva, debería evaluarla una comisión a partir del protocolo formal de investigación, tal y como señala el Comité de Bioética de Cataluña⁷.

6. PARTICIPACIÓN EN EL CEI DE UN ESPECIALISTA EN PATOLOGÍAS INFANTILES Y DE PERSONAS ADULTAS SIN PLENA CAPACIDAD DE DECISIÓN ►

Cuando el CEI evalúe estudios clínicos que se dirijan a personas menores de edad o adultos sin plena capacidad de decisión, en esta evaluación debe participar una persona experta en el tratamiento de la población que se reclutará en la investigación, o se le debe haber pedido asesoramiento.

El artículo 14.4.b del Real Decreto 223/2004 dice lo siguiente: «Cuando el comité evalúe ensayos clínicos que se refieran a menores o a sujetos

7 Véase Comitè de Bioètica de Catalunya (2011): *Aspectes ètics de la innovació clínica. La cirurgia com a exemple*. Los miembros del grupo de trabajo del Comité de Bioética de Cataluña consideran que no debería ser el CEI quién haga esta evaluación porque «es un comité muy pensado para la investigación farmacológica [...] y tienen unas funciones específicas donde difícilmente pueden tener cabida los aspectos éticos y científicos relativos a la innovación clínica.»

incapacitados, contará con el asesoramiento de al menos una persona con experiencia en el tratamiento de la población que se incluya en el ensayo».⁸

7. PARTICIPACIÓN EN EL CEI DE UN REPRESENTANTE DE LAS ASOCIACIONES DE PACIENTES

En los CEI debería participar un representante de las asociaciones de pacientes.

La recomendación del artículo 18 de la Declaración Universal de Bioética y Derechos Humanos dice que se tiene que promover la transparencia en la adopción de decisiones, establecer un diálogo permanente entre las personas y los profesionales interesados y la sociedad en conjunto, y promover un debate público pluralista e informado, en el cual se expresen todas las opiniones pertinentes. El comentario sobre la pauta 2 de las Pautas éticas internacionales para la investigación biomédica en seres humanos (2002) dice: «Los comités de evaluación ética nacionales o locales deberían estar compuestos de tal forma que sean capaces de proporcionar una evaluación completa y adecuada de las propuestas de investigación presentadas. En general, se considera que deberían incluir médicos, científicos y otros profesionales como enfermeras, abogados, especialistas en ética y religiosos, así como legos cualificados para representar los valores culturales y morales de la comunidad y asegurar que los derechos de los sujetos serán respetados. Deberían incluir hombres y mujeres. Cuando la población diana del estudio sean personas sin educación o analfabetas, también deberían participar en el comité o ser invitadas a expresar sus puntos de vista. [...] Un comité de evaluación ética nacional o local, responsable de la evaluación y aprobación de propuestas de investigación patrocinadas externamente, debería tener entre sus miembros o consultores personas que se encuentren familiarizadas con las costumbres y tradiciones de la población o comunidad en cuestión, y que sean sensibles a asuntos relativos a la dignidad humana».

El European Patients' Forum, una organización que en el momento de escribir estas líneas representa a 50 asociaciones de afectados de toda Europa, recomienda firmemente la inclusión de un representante de los pacientes en las deliberaciones de los CEI. Y lo justifica diciendo que *i* la valoración de los hipotéticos beneficios y de los riesgos y las molestias previstos sería más cuidadosa; *ii* se aseguraría que la revisión ética estuviese centrada en el paciente;

8 Ver también el artículo 5.g de la Directiva 2001/20/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, relativa a la aplicación de buenas prácticas clínicas en la realización de ensayos clínicos con medicamentos.

y *iii* se garantizaría que el proceso y los documentos de consentimiento informado fueran más comprensibles.⁹

Patient Partner, un proyecto europeo con el objetivo de identificar las necesidades de los pacientes que participan en estudios clínicos, también recomienda incorporar la perspectiva del paciente en la toma de decisiones éticas, y lo justifica de la siguiente forma: *i* los pacientes tienen un conocimiento experimental que es diferente al conocimiento experimental científico; y *ii* la participación de las asociaciones de pacientes, el vehículo para transmitir este conocimiento, aseguraría que los tratamientos experimentales y sus resultados estuviesen más adaptados a las necesidades de los pacientes.¹⁰

La legislación actual no prevé la presencia en el CEI de ningún representante de asociaciones de enfermos,¹¹ pero sería recomendable que formasen parte de ellos. Además de las razones anteriormente señaladas, la participación de un representante de las asociaciones de enfermos en la deliberación del CEI facilitaría que estas asociaciones estuviesen informadas de los estudios clínicos que se realizan, lo cual permitiría que pudiesen dar apoyo a las personas que se encuentran en la situación de tener que autorizar o negar la participación en un estudio clínico (véase la pauta 25).

9 European Patients' Forum (2011): *Review of the EU Clinical Trials Directive* (Directive 2001/20/EC).

10 Véase *Policy recommendation on Patient Involvement in Clinical research, Patient Partner*, 7th Framework programme of the European Commission

11 Art. 12 del Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos. Art. 2 del Decreto 406/2006 de la Generalitat de Catalunya, por el cual se regulan los requisitos y el procedimiento de acreditación de los comités de ética de la investigación clínica. Según datos del estudio «Impact on Clinical Research of European Legislation. European forum for good clinical practice. 2009», hay una tendencia al alza de incluir representantes de pacientes en los comités de ética a nivel europeo. El 2003, el 40% de los comités tenían representantes, y el 2007 el 48%.

II. VALORACIÓN DE LOS BENEFICIOS, RIESGOS Y MOLESTIAS

8. RIESGOS Y MOLESTIAS

La minimización o ausencia de riesgos no es una condición suficiente para garantizar el respeto a las personas que participarán en un estudio clínico. También hay que ponderar las molestias, es decir, las incomodidades, el miedo, la coerción o cualquier perturbación leve y temporal del bienestar o la tranquilidad que se pueda producir, especialmente en las personas vulnerables.

El enunciado de esta recomendación ya es suficientemente explícito y no son necesarias más aclaraciones que las del significado de los conceptos «riesgo» y «molestia».

8.1 El concepto «riesgo»

El concepto «riesgo» es utilizado de diferentes maneras, de las cuales cabe destacar tres:

- i. Probabilidad de que un daño se produzca. A veces se habla de riesgo como sinónimo de probabilidad y se dice, por ejemplo, que algo con muy poco riesgo puede producir grandes daños. Este uso nos parece inapropiado, porque complica innecesariamente aquello que puede ser dicho de forma clara en lenguaje matemático. Por ejemplo, que hay una probabilidad $\geq 5\%$ de que algo ocurra, o incluso que hay muchas probabilidades de que algo ocurra.

Identificación de los posibles daños y determinación de la probabilidad de que se produzcan. Este es el uso que se hace del concepto riesgo en los protocolos de investigación clínica y en las hojas de información y consentimiento: se identifican los posibles daños (características, intensidad, reversibilidad y duración) y se determina la probabilidad de que se produzcan. Por ejemplo, se informa al paciente de que en los estudios realizados hasta ahora un 5% de los participantes ha sufrido náuseas; o que si participa en el estudio puede sufrir náuseas.

- ii. En esta Guía se recurre a este significado cuando se habla de informar al paciente de los riesgos de un estudio clínico, es decir, de los daños y de la probabilidad de que se produzcan. Por ejemplo, cuando se pide informar de los riesgos de un estudio clínico a los pacientes o, como se hace en esta pauta 8, minimizar los riesgos, es decir, reducir o anular los posibles daños, la probabilidad de que se produzcan, y si es posible ambas cosas a la vez.
- iii. Valoración de los posibles daños y de la probabilidad de que se produzcan. En este uso del concepto riesgo se hace una valoración del daño identificado (por ejemplo, se considera que los daños que se pueden sufrir son muy pequeños), de la probabilidad de que acontezca (por ejemplo, se considera que la probabilidad de que se produzcan es muy alta) y de la relación entre ambos (por ejemplo, se considera que los riesgos de un estudio clínico son muy pequeños).

Algunos textos, por ejemplo, el *Report and Recommendations. Research Involving Children* (1977) y el *Code of Federal Regulation* (2009),¹ hablan de «la probabilidad y la magnitud de los daños y las molestias». El concepto «magnitud» puede llevar a confusión porque tiene, al menos, dos significados posibles: puede referirse al tipo de daño (características, intensidad, reversibilidad y duración), con lo cual le daríamos el significado señalado en el punto *ii*; pero también puede referirse a la importancia que le otorgamos, con lo cual le daríamos el significado señalado en este punto *iii*.

Decir de un estudio clínico que tiene, o debería o no tener, unos riesgos muy pequeños, pequeños, moderados, elevados o muy elevados es útil y necesario. Sin embargo, en muchas ocasiones es difícil de determinar. En la pauta 10 de esta Guía se ha abordado esta cuestión y se propone una escala para determinarlo.

8.2 Las molestias

En algunas ocasiones se ha señalado que, de forma estricta, el concepto «riesgo» debería incluir las molestias, porque también pueden considerarse daños, aunque muy leves y temporales. Sin embargo, en bioética, medicina y derecho se continúa hablando de «riesgos y molestias», o de «riesgos y cargas», «riesgos e inconvenientes» e incluso de «riesgos y costos». En esta Guía se

1 NATIONAL COMMISSION FOR THE PROTECTION OF HUMAN SUBJECTS OF BIOMEDICAL AND BEHAVIORAL RESEARCH (EUA) (1977): *Report and recommendations. Research Involving Children*, definición de «riesgo mínimo». DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES (EUA) (rev. 2009): *Code of Federal Regulation, Title 45 Public Welfare. Part 46, Protection of Human Subjects*, §46.102 i.

distinguirá y hablará de riesgos y molestias *i* para no olvidar la necesidad de contemplar aquello que se suele entender por molestias y que, al lado de los posibles daños estrictamente clínicos, pudieran quedar minusvaloradas o incluso olvidadas; *ii* porque en los estudios clínicos los daños y las molestias suelen tener un tratamiento predictivo distinto: los primeros suelen estar sujetos a la probabilidad, mientras que las molestias es posible preverlas con casi total seguridad. En esta Guía se entenderá por molestias los inconvenientes, las incomodidades, los miedos, las coerciones o cualquier otra perturbación leve y temporal de la tranquilidad de las personas que participan en un estudio clínico y de sus cuidadores o personas allegadas.

El artículo 7.b de la Declaración Universal sobre Bioética y Derechos Humanos (2005), por ejemplo, dice que «Las actividades de investigación que no entrañen un posible beneficio directo para la salud se deberían llevar a cabo únicamente de modo excepcional, con las mayores restricciones, exponiendo a la persona [que no tiene capacidad de dar su consentimiento] únicamente a un riesgo y una coerción mínimos». El comentario sobre la pauta 2 de las Pautas éticas internacionales para la investigación biomédica en seres humanos (2002), que no puede exponerse a las personas «a riesgos o inconvenientes sin ningún propósito» y que «aun cuando no haya riesgo de daño, la pérdida de tiempo de los sujetos y de los investigadores en actividades improductivas representa la pérdida de un recurso valioso». Y el artículo 3.5 del Real Decreto 223/2004, que «el ensayo clínico debe estar diseñado para reducir al mínimo posible el dolor, la incomodidad, el miedo y cualquier otro riesgo previsible en relación con la enfermedad y edad o grado de desarrollo del sujeto».

9. PELIGRO DE MAXIMIZACIÓN DE LOS BENEFICIOS NO DIRECTOS Y DE MINIMIZACIÓN DE LOS RIESGOS Y MOLESTIAS

En la valoración de estudios clínicos, hay que estar alerta a la maximización de los hipotéticos beneficios para la ciencia (beneficios no directos) y a la minimización de los posibles riesgos y molestias previstos para los pacientes que pueda provocar el diferente ámbito de afectación.

Las declaraciones internacionales, la legislación y la literatura científica cuando hablan de los hipotéticos beneficios de los estudios clínicos suelen referirse a hipotéticos beneficios *i* para la ciencia, *ii* para la salud de futuros pacientes y *iii* para la salud de los pacientes que participarán en el estudio. Los dos primeros tipos de beneficio son los que aquí llamaremos *hipotéticos beneficios no directos* (BND) y el tercer tipo *hipotéticos beneficios directos* (BDst). Los BND también

son llamados beneficios indirectos, sociales o incluso de utilidad social. De todos los estudios clínicos se esperan BND, y no se aprueba ninguno que no aporte nuevos conocimientos a la medicina.

No hay duda de que cuando se habla de hipotéticos beneficios (directos y no directos) y de riesgos, se habla de beneficios y riesgos clínicos. Sin embargo, es obvio que en un estudio clínico no solamente se ponen en juego este tipo de beneficios y riesgos, sino también los económicos, curriculares, de prestigio o incluso de autoestima o amor por el enigma científico: los promotores invierten dinero y los investigadores tiempo –y a veces dinero–, de lo cual esperan obtener progresos para la ciencia y beneficios para los pacientes, pero en la mayoría de las ocasiones también dinero, reconocimiento o ver satisfechas sus inquietudes. Asimismo, estos hipotéticos beneficios y riesgos –y también molestias– afectan, en un sentido amplio, a muchos más actores o sectores. Entenderemos por *ámbito de afectación* las personas, sectores o instituciones sobre los cuales se pueden hacer efectivos los posibles beneficios y los posibles riesgos y molestias de un estudio clínico. Los más fáciles de identificar son: los pacientes que participarán en el estudio, sus cuidadores, los futuros pacientes, la ciencia, los investigadores, los promotores y el centro sanitario en el que se realiza el estudio. Todo esto constituye, como se sabe, una red de intereses a veces contrapuestos. En la Tabla 1 se han considerado los ámbitos de afectación más frecuentes en las investigaciones clínicas.

Tabla 1: Ámbito de afectación

	Estudios clínicos con BDst		Estudios clínicos solo con BND	
	Hipotéticos beneficios	Riesgos y molestias previstos	Hipotéticos beneficios	Riesgos y molestias previstos
Pacientes reclutados	X	X		X
Cuidadores	X	X	X	X
Futuros pacientes	X		X	
Ciencia	X		X	
Investigadores	X	X	X	X
Promotores	X	X	X	X
Centro sanitario	X	X	X	X

El diferente ámbito de afectación y el diferente tipo de beneficios, riesgos y molestias, hacen que deba extremarse la precaución cuando se comparan magnitudes de naturaleza bien distinta. Por ejemplo, cuando se comparan los hipotéticos BND para la ciencia y para los futuros pacientes con los riesgos y las molestias para los pacientes reclutados, se corre el riesgo de multiplicar los BND por una $n1$ extraordinariamente alta (todas las personas afectadas presentes y futuras que se beneficiarán de los resultados de la investigación), y en cambio, los riesgos y las molestias previstos por una $n2$ muy baja («solo»

las personas que participarán en la investigación). En definitiva, puede pasar que por un criterio utilitarista se considere que puesto que los beneficios calculados son muy superiores a los riesgos y las molestias previstos, aunque estos sean elevados para las personas que participan en el estudio, merece la pena realizarlo. Como se sabe, este factor ha justificado ensayos clínicos éticamente aberrantes.

En este sentido hay que tener mucho cuidado con la interpretación de algunas pautas que establecen una proporcionalidad entre los beneficios potenciales, sin concretar si son solo no directos o también directos, y los riesgos y las molestias clínicos previstos, que siempre lo son para los pacientes. La proporcionalidad de la que se habla puede ser muy mal interpretada puesto que los ámbitos de afectación son, como se ha dicho, distintos. Por ejemplo, el artículo 21 de la Declaración de Helsinki, que dice: «La investigación médica en seres humanos solo debe realizarse cuando la importancia de su objetivo es mayor que el riesgo inherente y los costes para la persona que participa en la investigación»; o el artículo 16 del Convenio de Oviedo, que dice: «Que los riesgos en que pueda incurrir la persona no sean desproporcionados con respecto a los beneficios potenciales del experimento» o el artículo 6.1 del Protocolo adicional al convenio sobre los derechos humanos y la biomedicina, relativo a la investigación biomédica (2005), que dice: «La investigación no tiene que suponer para el ser humano un riesgo o restricción desproporcionado con respecto a los beneficios potenciales».

10. DETERMINACIÓN, EVALUACIÓN Y COMPARACIÓN DE LOS BENEFICIOS, LOS RIESGOS Y LAS MOLESTIAS *

Además de identificar o describir los hipotéticos beneficios y los riesgos y las molestias previstos, el protocolo del estudio clínico debería evaluarlos y compararlos con el riesgo mínimo y el beneficio máximo; el CEI debería validarlo o corregirlo; y si el estudio fuera aprobado, la hoja de información debería informar de ello al paciente, tutor, curador, representante elegido o guardador de hecho, advirtiéndole del factor subjetivo que interviene en esta valoración.

10. 1 La ecuación beneficios/riesgos y molestias

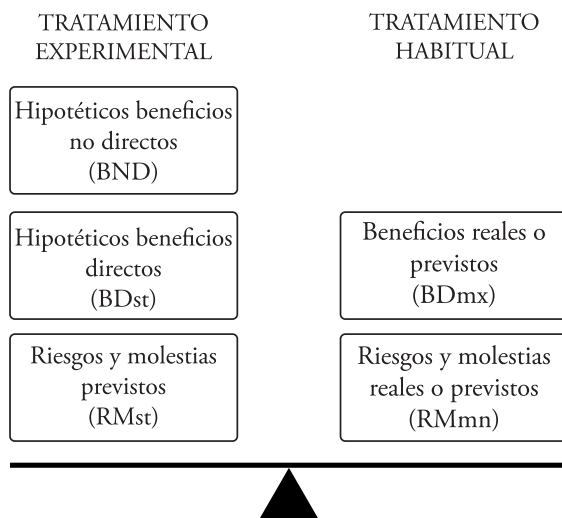
En ética de la investigación clínica hay dos cuestiones muy delicadas: la ponderación de la ecuación entre los hipotéticos beneficios (directos y no directos) y los riesgos y las molestias previstos, y el proceso de consentimiento informado. En cuanto a la ponderación de la relación entre los beneficios y los

riesgos y las molestias, en estudios clínicos en fase II y III hay que determinar y hacer comparaciones entre, al menos, estos cinco factores:

- i. Las características y la probabilidad de los hipotéticos beneficios para la ciencia y para futuros pacientes, es decir, los hipotéticos beneficios no directos del estudio (BND).
- ii. Las características y la probabilidad de los hipotéticos beneficios para la salud de los pacientes que participen en el estudio, es decir, los beneficios directos del estudio (BDst).
- iii. Las características y la probabilidad de los daños y las molestias previstos para los pacientes que participen en el estudio (RMst).
- iv. Las características y la probabilidad de que se produzcan los beneficios reales o previstos para la salud de los pacientes siguiendo la mejor práctica clínica habitual, validada y disponible, para la patología en general o para el paciente en particular, es decir, el beneficio directo máximo (BDmax).
- v. Las características y la probabilidad de que se produzcan los daños y las molestias reales o previstos para los pacientes siguiendo la mejor práctica clínica habitual, validada y disponible, para la patología en general o para el paciente en particular, es decir, el riesgo y las molestias mínimos (RMmin).

Estos cinco factores se articulan en una especie de balanza que los investigadores, promotores, miembros de los CEI, pacientes, tutores, curadores, representantes elegidos o guardadores de hecho deben ponderar a la hora de decidir si la investigación prospera o, en el caso de los últimos, si participan en ella. No es necesario insistir en la complejidad de esta tarea.

Gráfico 1



Asimismo, las directrices internacionales y la legislación vigente señalan que un estudio clínico solo se puede realizar si los riesgos y las molestias previstos se han sopesado y no son desproporcionados en relación con los beneficios potenciales, y que corresponde al CEI hacer esta ponderación. Por ejemplo, el artículo 18 de la Declaración de Helsinki (2008) dice que «Todo proyecto de investigación médica en seres humanos debe ser precedido de una cuidadosa comparación de los riesgos y los costos para las personas y las comunidades que participan en la investigación, en comparación con los beneficios previsibles para ellos y para otras personas o comunidades afectadas por la enfermedad que se investiga». El artículo 12.2.c de la Ley española 14/2007 de Investigación biomédica, que una de las funciones de los CEI es «Ponderar el balance de riesgos y beneficios anticipados dimanantes del estudio». Y el artículo 3.5 del Real Decreto 223/2004, que «tanto el umbral de riesgo como el grado de incomodidad deben ser definidos de manera específica y monitorizados durante el ensayo, especialmente cuando los sujetos del ensayo sean menores, adultos incapaces o constituyan una población especialmente vulnerable debido a su situación económica, médica o social».²

A pesar de la complejidad de determinar y hacer comparaciones entre los cinco factores antes señalados y del mandato ético y legislativo de hacerlo, no disponemos de indicadores ni orientaciones consensuados que faciliten esta

² Ver también el art. 20 de la Declaración Universal de Bioética y Derechos Humanos (2005); la consideración 4 y los art. 3.2.a y 5.f de la Directiva 2001/20/CE; el art. 14 de la Ley española 14/2007; y el art. 3.c del RD 223/2004.

tarea. Esta pauta 10 aborda dicha cuestión y propone una escala de Beneficios, Riesgos y Molestias en Estudios Clínicos (BRIMEC).

10.2 Indeterminación clínica o equilibrio clínico (*clinical equipoise*)

Benjamin Freedman³ incorporó el concepto clínico equipoise en la bioética, y lo consideró imprescindible para la corrección ética en los estudios clínicos aleatorizados. Se da una situación de indeterminación, incertidumbre o equilibrio clínico, que es de las diferentes formas como ha sido traducido *clinical equipoise*, cuando los miembros de la comunidad científica, basándose en argumentos coherentes y contrastados, no se ponen de acuerdo con cuál de las diferentes estrategias de tratamiento (la mejor práctica clínica habitual, el tratamiento experimental o el placebo) puede resultar más beneficiosa o perjudicial para las personas que participen. O dicho de otra manera: todos los posibles tratamientos tienen la misma incertidumbre, o equilibrio, en la valoración de la magnitud y probabilidad de los hipotéticos beneficios directos y de los riesgos y las molestias previstos.

Se considera que solo pueden autorizarse investigaciones clínicas aleatorizadas en fase II y III si se da una situación de indeterminación clínica. Si hubiera el convencimiento contrastado de que una estrategia de tratamiento es mejor que otra, la participación aleatoria no se consideraría éticamente correcta.

10.3 Los hipotéticos beneficios directos

Se puede considerar que en la valoración ética de los estudios clínicos no se debería hablar de posibles beneficios para los pacientes que participan en ellos, ni, por tanto, tenerlos en cuenta en la valoración, porque este no es el objetivo principal de la investigación clínica y, sobre todo, porque hacerlo puede llevar a una falsa idea terapéutica (*therapeutic misconception*). Una muestra de la necesidad de evitar este peligro podría ser, por ejemplo, que la distinción entre «investigación terapéutica» (que supone un beneficio directo para el paciente que participa) e «investigación no terapéutica» (sin beneficio individual directo) que establecía la Declaración de Helsinki en la versión del 1964, desapareció en la revisión realizada en Edimburgo el año 2000.

Es cierto que, en un sentido estricto, ninguna investigación puede ser considerada terapéutica, precisamente porque se encuentra en una fase experimental cuyo objetivo es demostrar o refutar hipótesis, no producir beneficios en los pacientes reclutados. Y también que hay que estar atentos al

3 FREEDMAN, B. (1987): *Equipoise and the Ethics of Clinical Research*, N. Engl J Med, Vol. 317, No 3 – 16 July 1987, pp. 141-5.

hecho de que hablar de posibles beneficios para la salud del paciente pueda ser explotado por promotores o investigadores con pocos escrúpulos a la hora de captar pacientes. Ahora bien, hay al menos dos razones para considerar la necesidad de hablar y determinar los hipotéticos beneficios de un estudio clínico en la salud de los pacientes que participen en él:

- i. Las declaraciones internacionales establecen la necesidad de considerar los beneficios potenciales de los estudios clínicos, entre los que también se incluyen los que pueden repercutir en la salud de los pacientes que participen en ellos. El rechazo de la Declaración de Helsinki del concepto «investigación terapéutica», que, por ejemplo, no invalida que el artículo 18 de esta misma Declaración considere que «Todos los proyectos de investigación médica con seres humanos deben estar precedidos por una cuidadosa comparación de los riesgos y cargas para las personas de las comunidades que participan, en comparación con los beneficios que se prevén para ellos y para otras personas o comunidades afectadas por la enfermedad que se investiga». O que el artículo 7.b de la Declaración Universal sobre Bioética y Derechos Humanos (2005) diga que «Las actividades de investigación que no entrañen un posible beneficio directo para la salud solo se llevaran a cabo de manera excepcional».
- ii. Es un hecho que en fases II y III de un estudio clínico se puedan esperar o no beneficios para la salud de los pacientes que participen en él, y esta es una información que los miembros del CEI, y sobre todo los pacientes, tutores, curadores, representantes elegidos o guardadores de hecho deben conocer. Y esto no solamente por una cuestión de veracidad y transparencia, sino porque en muchos estudios clínicos no es suficiente identificar los riesgos y las molestias (RMst) y compararlos con los de la mejor práctica clínica habitual, validada y disponible, para la patología o para el paciente en particular (RMmin), sino que también es necesario identificar los hipotéticos beneficios que la participación en el estudio clínico pueden tener en la salud de los pacientes (BDst) y compararlos con los beneficios reales o esperados de la mejor práctica clínica habitual, validada y disponible, para la patología en general o para el paciente en particular (BDmax). En algunas ocasiones puede ocurrir, por ejemplo, que los riesgos y las molestias del estudio sean superiores a los riesgos y las molestias mínimos, y sin embargo los investigadores, los miembros del CEI y los pacientes, tutores, curadores, representantes elegidos o guardadores de hecho consideren que son unos riesgos y unas molestias que vale la pena asumir porque los hipotéticos beneficios del estudio clínico son muy superiores a los de la mejor práctica clínica habitual, validada y disponible, para la patología en general o para el paciente en particular.

Así pues en esta Guía diferenciaremos entre hipotéticos beneficios directos (BDst), que son los que pueden influir positivamente en la salud de la persona que participa en el estudio clínico, e hipotéticos beneficios no directos (BND), que son los que pueden repercutir en el bien de la ciencia y de futuros pacientes.

Hablaremos de beneficios *hipotéticos* porque en un estudio clínico los beneficios que se esperan siempre son inciertos, posibles. Precisamente por eso se hace el estudio: para poder determinar con precisión los resultados y anular esa incertidumbre. Es evidente que cualquier investigación clínica se inicia porque hay expectativas fundadas de que el tratamiento experimental es mejor, pero una expectativa o hipótesis fundamentada no es, todavía, un conocimiento contrastado. Los resultados de un estudio clínico exitoso deben ser suficientemente convincentes para sacar a la comunidad científica de la situación de incertidumbre clínica que había al comienzo del estudio.

En cambio, si nos referimos al tratamiento o a la atención sanitaria habitual hablaremos de beneficios reales o previstos. «Reales» porque puede ser que el paciente ya reciba el tratamiento habitual, y, por tanto, ya se sepa cuáles son los beneficios que obtiene y también cuáles son las reacciones adversas y las molestias que el tratamiento le provoca. Y hablaremos de «previstos» porque puede ocurrir que el paciente aún no haya iniciado el tratamiento habitual, pero, de hacerlo, los resultados que se esperarían ya no serían tan inciertos como los del tratamiento experimental, puesto que el tratamiento habitual ha pasado por un ensayo clínico, y además se dispone de la experiencia obtenida con muchos otros pacientes a través de la vigilancia postcomercialización o farmacovigilancia.

10.4 Comparación de los hipotéticos beneficios directos del estudio (BDst) con los beneficios directos máximos (BDmax)

Como se ha señalado, se deben conocer y tener en cuenta los hipotéticos beneficios directos que el estudio clínico puede comportar para el paciente. Sin embargo, esto no es suficiente. Estos hipotéticos beneficios directos deben disponer de un comparador. Y este comparador debe ser el beneficio que obtienen o pueden obtener las personas siguiendo la mejor práctica clínica habitual, validada y disponible, para la patología en general o para el paciente en particular, que llamaremos *beneficio directo máximo* (BDmax), porque es el máximo beneficio que los pacientes puede obtener hasta que los resultados del estudio clínico no demuestren lo contrario. Y en caso de que no hubiera práctica clínica habitual o fuera fútil y sin ninguna incidencia en la salud de los pacientes ni en la calidad de vida de ellos y su entorno, el comparador debería ser la vida cotidiana, teniendo en cuenta que también puede incluir exámenes médicos o psicológicos para el seguimiento de la salud del paciente.

Que el máximo beneficio que los pacientes obtienen o pueden obtener sea la mejor práctica clínica habitual, validada y disponible, para la patología en general o para el paciente en particular no significa que, en determinadas circunstancias, no pueda considerarse de forma hipotética pero fundamentada y razonada que los beneficios directos esperados de un estudio clínico sean superiores al beneficio máximo y que pueda ser recomendable participar en él.

10.5 Comparación de los riesgos y las molestias previstos del estudio (RMst) con los riesgos y las molestias mínimos (RMmin)

El concepto «riesgo mínimo» (*minimal risk*) es importante para considerar si un estudio clínico es éticamente viable o no. El artículo 17 del Protocolo adicional al Convenio sobre los derechos humanos y la biomedicina relativo a la investigación biomédica (2005) dice: «(1) A los efectos del presente Protocolo, se considera que una investigación tiene un riesgo mínimo cuando, con respecto a la naturaleza y al alcance de la intervención, se puede esperar que comporte, en el mejor de los casos, un impacto negativo muy débil y temporal sobre la salud de la persona afectada. (2) Se considera que una investigación tiene una carga mínima si se puede esperar que la incomodidad será, como máximo, temporal y muy ligera para la persona afectada. Llegado el caso, en el momento de la evaluación de la carga, se puede acudir a una persona de confianza de la persona afectada para que la evalúe». Asimismo, el artículo 3.º de la Ley española 14/2007 de investigación biomédica hace la siguiente definición: «Riesgo y carga mínimos»: los impactos en la salud y las molestias que puedan sufrir los sujetos participantes en una investigación, y cuyos efectos solo podrán ser de carácter leve y temporal».

Sin embargo, estas concepciones del riesgo mínimo, que se pueden considerar absolutas en tanto que se refieren solo a una situación, resultan insuficientes, porque los riesgos previstos para las personas que participen en el estudio no se comparan con ninguna otra situación posible, con lo que puede pasar, por ejemplo, que aunque se consideren mínimos porque tienen un «impacto negativo muy débil y temporal sobre la salud de la persona», sean superiores al riesgo con que se encontraría el paciente si no participara. Es decir, que haya situaciones con un «riesgo mínimo» superior a una situación de riesgo mínimo que no se considera.

El *Report and Recommendations. Research Involving Children* de la National Commission de los Estados Unidos de América (1977), uno de los primeros documentos que habla del concepto «riesgo mínimo», sí establece un comparador. Considera que «el riesgo mínimo es la probabilidad y la magnitud del daño físico o psicológico que se da en la vida cotidiana o en un examen médico o psicológico de rutina en niños sanos». Y a partir de esta definición establece una escala de riesgos de cuatro posibilidades de estudios clínicos

con niños, cada una de ellas con diferentes exigencias para ser consideradas éticamente correctas: *i* investigaciones con un riesgo inferior al riesgo mínimo; *ii* investigaciones con un riesgo superior al mínimo, con posibles beneficios directos para el paciente; *iii* investigaciones con un riesgo ligeramente superior al mínimo, sin posibles beneficios directos; y *iv* investigaciones con un riesgo superior al mínimo, sin posibles beneficios directos pero con significativos beneficios para el conocimiento de la enfermedad que padece el niño.⁴ En esta línea, el Department of Health and Human Services (2009) de los Estados Unidos de América considera que un riesgo es mínimo cuando «la probabilidad y la magnitud de los daños y las molestias anticipados de la participación en el estudio no son por sí mismos superiores a aquellos con los que se encuentra esa persona en la vida cotidiana, mientras hace un ejercicio físico rutinario, una exploración psicológica o un test» y más adelante, al referirse a los presos, añade «en un examen médico de rutina, dental o psicológico de personas sanas».⁵

Que la situación con la cual se compara sea la vida cotidiana o un examen médico o psicológico de rutina, es un buen indicador en investigaciones clínicas con personas sanas, pero con pacientes a los cuales se invita a participar en estudios clínicos en fase II o III y que, por lo tanto, padecen la patología sobre la que se realiza la investigación, resulta claramente insuficiente. En este tipo de investigaciones clínicas se debe tener en cuenta que puede haber un tratamiento o no, que el paciente lo puede recibir o no, que puede responder positivamente o no, y que si no hay tratamiento o no responde adecuadamente puede recibir una atención de cuidado, apoyo y acompañamiento o no.

El artículo 32 de la Declaración de Helsinki (2008), en cambio, dice que la comparación debe hacerse «con la mejor intervención probada existente».⁶ Este concepto aparece también en la introducción de las Pautas éticas internacionales para la investigación biomédica en seres humanos (2002), que dice: «El término usado comúnmente para describir el comparador éticamente preferible en ensayos clínicos controlados es el de *la mejor intervención existente*.» Sin embargo, advierte la OMS, en muchos casos hay más de una intervención y los expertos clínicos no concuerdan en cuál es la mejor; y en otros se ponen de acuerdo pero prescriben otra porque la que es mejor no está disponible, o

4 NATIONAL COMMISSION FOR THE PROTECTION OF HUMAN SUBJECTS OF BIOMEDICAL AND BEHAVIORAL RESEARCH (EUA) (1977): *Report and Recommendations Research Involving Children*, Septiembre de 1977, definición de «riesgo mínimo» y recomendaciones 3, 4, 5 y 6.

5 DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES (EUA) (2009): *Code of Federal Regulation, Title 45 Public Welfare. Part 46, Protection of Human Subjects*, §46.102 *i* y §46.303 *(d)*, respectivamente.

6 «Los posibles beneficios, riesgos, costes y eficacia de todo procedimiento nuevo deben ser evaluados mediante su comparación con la mejor intervención probada existente [...]».

tiene un coste prohibitivo, o es inadecuada para las características de ciertos pacientes de adherirse a un régimen complejo y riguroso. Finalmente, la pauta 11 de las Pautas éticas internacionales para la investigación biomédica en seres humanos (2002) se decanta por el término «intervención de efectividad comprobada» y considera que, en algunos casos, un comité de evaluación ética puede determinar que es éticamente aceptable utilizar como elemento de comparación una intervención de efectividad comprobada aunque no sea la mejor intervención actual.

En esta Guía:

- i. Se utiliza el concepto *mejor práctica clínica habitual para la patología en general o para el paciente en particular*. La mejor práctica clínica habitual incluye aquellas situaciones en las cuales no es recomendable ningún tipo de tratamiento pero el paciente recibe una atención de cuidado, apoyo y acompañamiento que mejora su calidad de vida. La consideración «para la patología en general» debe tenerse en cuenta cuando los riesgos y las molestias se refieran a poblaciones; y la consideración «para el paciente en particular» cuando se concreten en la persona a la cual se invita o pretende invitar a participar en un estudio clínico, puesto que puede ocurrir que la mejor práctica clínica habitual para la patología que sufre no tenga eficacia en ella.
- ii. Atendiendo a aquello señalado en la pauta 8, se habla de *riesgos y molestias* mínimos (RMmin).
- iii. Se considera más acertado que el riesgo y la molestia mínimos (RMmin) se refieran a una situación distinta a la del estudio clínico y con la que sea posible comparar los riesgos y las molestias propias del estudio clínico (RMst). En esta Guía se considera que el riesgo y la molestia mínimos (RMmin) son los daños, las molestias y la probabilidad de que se produzcan recibiendo la mejor práctica clínica habitual, validada y disponible, para la patología en general o para el paciente en particular. Y en aquellas situaciones en las cuales no la hay o, en caso de haberla, es fútil y no tiene ninguna incidencia en la salud de los pacientes ni en la calidad de vida de ellos o de su entorno, se considerará que el riesgo y la molestia mínimos (RMmin) son los daños, las molestias y la probabilidad de que se produzcan en la vida cotidiana de las personas afectadas, teniendo en cuenta que también puede incluir exámenes médicos o psicológicos para el seguimiento de su salud.

Esto, como iremos viendo, permite un análisis más preciso y, sobre todo, permite no perder de vista que, de momento y hasta que el estudio clínico no lo modifique, el riesgo y la molestia mínimos de un tratamiento son los que han sido contrastados por los estudios clínicos finalizados, por

los estudios de farmacovigilancia y por la práctica clínica habitual. Lo cual no impide que no se pueda determinar, de forma hipotética pero fundamentada y razonada, que los riesgos y las molestias de un estudio clínico (RMst) puedan ser inferiores, iguales o superiores al riesgo y molestia mínimos (RMmin).

10.6 Daños y molestias propios del estudio (DMst)

En los apartados anteriores se han comparado los riesgos y las molestias previstos en el estudio clínico con los riesgos y las molestias mínimos. Sin embargo con esta información aún no es posible abordar correctamente la ecuación beneficios/riesgos y molestias, puesto que también es necesario valorar la gravedad de los daños y las molestias de un estudio clínico en sí mismos, es decir, el impacto que puedan tener sobre la salud y la vida cotidiana de los pacientes.

Puede ocurrir, por ejemplo, que un estudio clínico tenga unos hipotéticos beneficios directos sin diferencias significativas con los beneficios directos máximos ($BD_{st} \approx BD_{max}$), unos riesgos y molestias moderadamente superiores a los mínimos ($RM_{st} \gg RM_{min}$) y, a pesar de esto, se considere que es éticamente correcto realizarlo porque los daños del estudio clínico son en sí mismos muy leves y momentáneos ($D_{st} \downarrow \downarrow i$). Esto que se acaba de decir y atendiendo al lenguaje formalizado señalado en las Tablas 2 y 3, puede representarse así:

$$(BD_{st} \approx BD_{max}) \wedge (RM_{st} \gg RM_{min}) \wedge (D_{st} \downarrow \downarrow i)$$

Sin embargo, podría ocurrir que un estudio clínico coincidiera con el anterior en dos de las tres características señaladas y difiriera en que los daños fueran muy elevados y permanentes ($D \uparrow \uparrow p$), con lo cual se consideraría que, a diferencia del primero, este último no es éticamente correcto realizarlo. Esto que se acaba de decir puede representarse así:

$$(BD_{st} \approx BD_{max}) \wedge (RM_{st} \gg RM_{min}) \wedge (D_p)$$

10.7 Escala de Beneficios, Riesgos y Molestias de los Estudios Clínicos (BRIMEC)

Debería ser posible determinar de cada estudio clínico las características sobre los hipotéticos beneficios, riesgos y molestias que se señalan en la escala BRIMEC de la Tabla 3. Esto permitiría:

- i. Un lenguaje formalizado de las características de los estudios clínicos respecto a la ecuación beneficios/riesgos y molestias [por ejemplo el señalado anteriormente $(BD_{st} \approx BD_{max}) \wedge (RM_{st} \gg RM_{min}) \wedge (D \uparrow \uparrow p)$]. Este lenguaje formalizado utilizaría, aparte de los signos y procedimientos de la lógica formal que requiere, los siguientes símbolos:

Tabla 2: Glosario de símbolos y conceptos

BND	Hipotético beneficio no directo del estudio. Las características y la probabilidad de que se produzcan los hipotéticos beneficios para la ciencia y para futuros pacientes de un estudio clínico. También son llamados beneficios indirectos, sociales o de utilidad social.
BDst	Hipotético beneficio directo del estudio. Las características y la probabilidad de que se produzcan los hipotéticos beneficios para la salud de los pacientes que participen en un estudio clínico.
BDmax	Beneficio directo máximo real o previsto. Las características y la probabilidad de que se produzcan los beneficios reales o previstos para la salud de los pacientes siguiendo la mejor práctica clínica habitual, validada y disponible, para la patología en general o para el paciente en particular. Si no hay práctica clínica habitual o es fútil y sin ninguna incidencia en la salud de los pacientes ni en la calidad de vida de ellos y de su entorno, BDmax son las características y la probabilidad de que se produzcan los beneficios reales o previstos en la vida cotidiana, teniendo en cuenta que también puede incluir exámenes médicos o psicológicos para el seguimiento de la salud del paciente.
RMst	Riesgos y molestias del estudio previstos. Las características y la probabilidad de que se produzcan los daños y las molestias previstos para los pacientes que participen en el estudio clínico.
RMmin	Riesgos y molestias mínimos reales o previstos. Las características y la probabilidad de que se produzcan los daños y las molestias previstos para los pacientes recibiendo la mejor práctica clínica habitual, validada y disponible, para la patología en general o para el paciente en particular. Si no hay práctica clínica habitual o es fútil y sin ninguna incidencia en la salud de los pacientes ni en la calidad de vida de ellos y su entorno, RMmin son las características y la probabilidad de que se produzcan los daños y las molestias reales o previstos para los pacientes en la vida cotidiana, teniendo en cuenta que también puede incluir exámenes médicos o psicológicos para el seguimiento de su salud.
Dmin Rmin	Daños mínimos y molestias mínimas. Puesto que el concepto <i>riesgo</i> incluye las características de los daños y la probabilidad de que se produzcan, cuando sea necesario diferenciar estos dos componentes se hablará de daños mínimos (Dmin) y de molestias mínimas (Rmin).
DM	Daños y molestias propios. Gravedad de los posibles daños y las molestias previstas en un estudio clínico, valoración del impacto que tendrán los daños y las molestias en la salud y la vida cotidiana de las personas afectadas (muy-muy leves, muy leves, leves, moderados/as, ligeramente elevados/as, elevados/as, muy elevados/as) y determinación de la duración de los daños (momentánea, horas, días, semanas, meses, años, permanentes).

- ii. Avanzar en el establecimiento de una valoración compartida entre los distintos investigadores, promotores y miembros de los CEI respecto a la ecuación beneficios/riesgos y molestias de los estudios clínicos.
- iii. Avanzar en el establecimiento de unas orientaciones sobre la relación que debe establecerse entre la ecuación beneficios/riesgos y molestias del estudio clínico y las características de los pacientes para que pueda considerarse éticamente correcto.
- iv. Facilitar la valoración y decisión de los pacientes, tutores, curadores, representantes elegidos o guardadores de hecho a los cuales se invita a participar en un estudio clínico.

Tabla 3. Escala de Beneficios, Riesgos y Molestias en Estudios Clínicos (BRIMEC)

BENEFICIOS NO DIRECTOS

1. Los hipotéticos **beneficios no directos** del estudio clínico son:

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
↓↓↓	↓↓	↓	—	↑	↑↑	↑↑↑
Muy-muy leves	Muy leves	Leves	Moderados	Ligeramente elevados	Elevados	Muy elevados

BENEFICIOS DIRECTOS

2. ¿Se prevén hipotéticos **beneficios directos**?

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
No	Si

3. Los hipotéticos **beneficios directos** son, respecto a los beneficios máximos :

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<<<	<<	<	≈	>	>>	>>>
Muy inferiores	Moderadamente inferiores	Ligeramente inferiores	Sin diferencias significativas	Ligeramente superiores	Moderadamente superiores	Muy superiores

4. La **probabilidad** de que se produzcan los beneficios directos es, respecto a la probabilidad de se produzcan los beneficios máximos :

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<<<	<<	<	≈	>	>>	>>>
Muy inferior	Moderadamente inferior	Ligeramente inferior	Sin diferencias significativas	Ligeramente superior	Moderadamente superior	Muy superior

RIESGOS

5. ¿Hay **riesgos** para los pacientes que participen en el estudio clínico?

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
No	Si

6. Los posibles **daños** del estudio son, respecto a los daños mínimos:

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<<<	<<	<	≈	>	>>	>>>
Muy inferiores	Moderadamente inferiores	Ligeramente inferiores	Sin diferencias significativas	Ligeramente superiores	Moderadamente superiores	Muy superiores

7. La **probabilidad** de que se produzcan los daños del estudio clínico es, respecto a la probabilidad de los daños mínimos:

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<<<	<<	<	≈	>	>>	>>>
Muy inferior	Moderadamente inferior	Ligeramente inferior	Sin diferencias significativas	Ligeramente superior	Moderadamente superior	Muy superior

8. En términos absolutos, los posibles **daños** son:

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
↓↓↓	↓↓	↓	—	↑	↑↑	↑↑↑
Muy-muy leves	Muy leves	Leves	Moderados	Ligeramente elevados	Elevados	Muy elevados

9. Los **daños** pueden tener una duración:

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
i	h	d	s	m	a	p
Momentánea	Horas	Días	Semanas	Meses	Años	Permanentes

MOLESTIAS

10. ¿Se prevén **molestias** para los pacientes, tutores, curadores, representantes elegidos o guardadores de hecho?

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
No	Si

11. Las posibles **molestias** son, respecto a las molestias mínimas:

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<<<	<<	<	≈	>	>>	>>>
Muy inferiores	Moderadamente inferiores	Ligeramente inferiores	Sin diferencias significativas	Ligeramente superiores	Moderadamente superiores	Muy superiores

10.8 El protocolo de investigación, el CEI y la hoja de información deberían ponderar la relación entre beneficios, riesgos y molestias

Actualmente, los protocolos de investigación y las hojas de información al paciente, tutor, curador, representante elegido o guardador de hecho se limitan a identificar o describir los hipotéticos beneficios (directos y no directos) y los daños y las molestias previstos y, en algunas ocasiones, la probabilidad de padecerlos. Esto supone que la valoración de la relación y proporcionalidad entre estos factores, que los investigadores y los miembros del CEI han realizado y que forzosamente también han de realizar los pacientes, tutores, curadores, representantes elegidos o guardadores de hecho, permanece indeterminada. En este sentido, sería recomendable que:

- i. El protocolo definiera las características del estudio clínico atendiendo los once parámetros de la escala BRIMEC.
- ii. Que esta clasificación e información figuraran en la hoja de información al paciente, tutor, curador, representante elegido o guardador de hecho, advirtiéndoles del factor subjetivo que interviene en esta valoración (por ejemplo, que un mismo daño o molestia puede ser valorada de diferente manera por diferentes personas) y aconsejándoles cumplimentar la escala BRIMEC con su propia valoración.
- iii. Que el CEI validara o corrigiera la escala BRIMEC hecha por el investigador, después de su propio análisis.

II. ESTUDIOS CLÍNICOS SIN HIPOTÉTICOS BENEFICIOS DIRECTOS DIRIGIDOS A PERSONAS MENORES DE EDAD O ADULTAS SIN PLENA CAPACIDAD DE CONSENTIMIENTO ► *

Actualmente, las condiciones para realizar estudios clínicos de los que no se esperan beneficios directos para el paciente y sí riesgos y molestias y que van dirigidos a personas menores de edad o adultas sin plena capacidad de consentimiento, son, además de aquellas exigibles a cualquier estudio, las siguientes: i la investigación no se puede realizar con eficacia equiparable con personas capaces de dar el consentimiento; ii la investigación contribuye a obtener un beneficio para otras personas del mismo grupo de edad o que padezcan la misma enfermedad o condición; iii la persona no se opone a la participación o no se manifestó en contra previamente; iv los riesgos y las molestias a los que se expone el paciente son mínimos; y v la autorización de la investigación debe ponerse en conocimiento del Ministerio Fiscal.

En cuanto a la tercera condición, no debería ser suficiente que la persona no se haya manifestado en contra antes de perder la plena capacidad de decisión. En las patologías en las que es posible prever esta pérdida, sería necesario que el paciente hubiera autorizado su participación en este tipo de estudios clínicos a través del documento de voluntades anticipadas.

En cuanto a la cuarta condición, no debería ser suficiente que los riesgos y las molestias sean mínimos. La participación en un estudio sin hipotéticos beneficios directos no debería comportar ningún riesgo ni, por lo tanto, ningún daño (por ejemplo, que el paciente dejase de recibir alguna atención clínica o socio-sanitaria que incida o pueda incidir positivamente en su salud o calidad de vida), y las molestias deberían ser, como máximo, ligeramente superiores a las molestias mínimas y, en términos absolutos, muy-muy leves.

En cuanto a la quinta condición, no hay buenas razones para considerar que los estudios clínicos con menores de edad deban ponerse en conocimiento del Ministerio Fiscal y no las realizadas con adultos sin plena capacidad de decisión.

Los códigos deontológicos sanitarios y la legislación vigente establecen, entre otras, tres condiciones para los estudios clínicos:⁷

- i. Que el bienestar del paciente siempre prevalezca sobre los intereses de la ciencia y de la sociedad.
- ii. Que los riesgos y las molestias a los que se expone la persona no sean desproporcionados en relación con los hipotéticos beneficios de la investigación.
- iii. Que solo se pueda realizar una intervención sanitaria en una persona sin plena capacidad de decisión cuando pueda suponer un beneficio real y directo para su salud.

Sin embargo, respecto a esta última condición se establecen situaciones de excepcionalidad en las cuales se permiten estudios clínicos sin hipotéticos

⁷ Art. 6.1, 16.ii y 17.1.ii del Convenio para la protección de los derechos humanos y la dignidad del ser humano respecto de las aplicaciones de la biología y la medicina (Convenio de Oviedo 1997/1999). Consideraciones 3 y 4 y art. 4 y 5 de la Directiva 2001/20/CE del Parlamento Europeo y del Consejo. Art. 9.5 de la Ley española 41/2002. Art. 5.b del RD 223/2004. Art. 3, 5, 6, 15 y 17 del Protocolo adicional al convenio sobre los derechos humanos y la biomedicina, relativo a la investigación biomédica (2005). Art. 3 y 7 de la Declaración Universal sobre Bioética y Derechos Humanos (2005). Art. 79 del Código de deontología del Consejo de Colegios de Médicos de Cataluña (2005). Art. 2.b y 20.1 de la Ley española 14/2007 de investigación biomédica. Art. 3, 4, 6, 17, 27 y 28 de la Declaración de Helsinki (2008).

beneficios directos con personas sin plena capacidad de decisión, siempre que se cumplan los siguientes requisitos:

- i. La investigación no se puede realizar, con eficacia equiparable, con personas capaces de dar el consentimiento.⁸
- ii. La investigación tiene como objetivo contribuir a lograr en un determinado plazo resultados que permitan obtener un beneficio para la persona afectada o para otras personas del mismo grupo de edad o que padezcan la misma enfermedad o trastorno, o presenten las mismas características.⁹
- iii. El paciente no se opone a la participación o no se ha manifestado previamente en contra de este tipo de estudios clínicos.¹⁰
- iv. El estudio clínico representa para el paciente un riesgo o un inconveniente mínimo.¹¹
- v. La autorización de la investigación se ha puesto en conocimiento del Ministerio Fiscal.¹²

De estas cinco condiciones, la *iii*, *iv* y *v* requieren matizaciones y, en algunos casos, correcciones. Veámoslas una a una.

-
- 8 Art. 17.1.*iii* del Convenio de Oviedo (1997/1999). Art. 20.1.*b* de la Ley española 14/2007 de investigación biomédica. Norma 4.8.14.*a* de la Guía de buena práctica clínica CPMP/ICH/135/95. Consideración 3 de la Directiva 2001/20/CE. Comentario a la Pauta 13 de las Pautas éticas internacionales para la investigación biomédica en seres humanos (2002).
 - 9 Norma 4.8.14 de la Guía de buena práctica clínica CPMP/ICH/135/95. Art. 17.2.*i* del Convenio de Oviedo (1997/1999). Artículo 4.*e* de la Directiva 2001/20/CE. Comentario a la Pauta 13 de las Pautas éticas internacionales para la investigación biomédica en seres humanos (2002). Art. 5.*a* y 6.*c* del RD 223/2004. Art. 15.2.*i* del Protocolo adicional al convenio sobre los derechos humanos y la biomedicina, relativo a la investigación biomédica (2005). Art. 7 de la Declaración Universal sobre Bioética y Derechos Humanos (2005). Art. 20.2.*a* de la Ley española 14/2007 de investigación biomédica.
 - 10 Art. 17.1.*v* del Convenio de Oviedo (1997/1999). Art. 9.3 de la Ley española 41/2002. Art. 5.*c* y 7.3 del RD 223/2004. Art. 7 de la Declaración Universal sobre Bioética y Derechos Humanos (2005). Art. 15.*v* del Protocolo adicional al convenio sobre los derechos humanos y la biomedicina, relativo a la investigación biomédica (2005). Art. 20.1.*d* de la Ley española 14/2007 de investigación biomédica.
 - 11 Norma 4.8.14.*b* de la Guía de buena práctica clínica CPMP/ICH/135/95. Art. 17.2.*ii* del Convenio de Oviedo (1997/1999). Artículo 4.*g* de la Directiva 2001/20/CE. Art. 6.2.*a* del RD 223/2004. Art. 7 de la Declaración Universal sobre Bioética y Derechos Humanos (2005). Art. 15.2.*ii* del Protocolo adicional al convenio sobre los derechos humanos y la biomedicina, relativo a la investigación biomédica (2005). Art. 20.2.*b* de la Ley española 14/2007 de Investigación Biomédica.
 - 12 Art. 20.2.*c* de la Ley española 14/2007 de Investigación Biomédica.

11.1 Respeto a la cuestión «que el paciente no se haya manifestado en contra».

En las patologías en las que es posible prever la pérdida de capacidad de decisión, debería exigirse la voluntad previa de participar en este tipo de estudios clínicos manifestada a través del documento de voluntades anticipadas

En estudios clínicos sin hipotéticos beneficios directos y con riesgos y molestias en los que participan personas sin plena capacidad de decisión, no basta con que estas no se hayan manifestado en contra. Sería necesario que en las patologías en las que es posible prever la pérdida de autogobierno (por ejemplo, la enfermedad de Alzheimer), uno de los criterios de reclutamiento sea que el paciente haya autorizado, antes de la incapacidad y a través de un documento de voluntades anticipadas, su participación en este tipo de estudios clínicos.

Esto, no hay duda, tiene repercusiones en algunas líneas de investigación. Para paliarlo, la inclusión de esta nueva condición en nuestro ordenamiento jurídico (que en aquellas patologías en las cuales es posible prever la pérdida de capacidad de decisión, el paciente haya autorizado previamente su participación en estudios clínicos sin beneficios directos) podría incluir una moratoria prudente de las condiciones actuales. Esto daría un tiempo para adaptarse a las nuevas condiciones e impulsaría y convertiría en una práctica habitual la invitación a redactar un documento de instrucciones previas al inicio de las enfermedades de las que se espera una pérdida de la plena capacidad de decisión (véase la pauta 32).

Algunos autores señalan que la mayoría de personas estudiadas no tendrían inconveniente en ser reclutadas en un estudio clínico sin posibles beneficios directos y con daños y molestias (por ejemplo, extracciones de sangre o punciones lumbares).¹³ Sin embargo, eso no diluye el problema ético del consentimiento por representación ni justifica no tener que disponer del consentimiento anticipado cuando ha habido posibilidad de obtenerlo.

13 KARLAWISH, J.; RUBRIGHT J.; CASARETT, D.; CARY, M.; TEN HAVE, T.; SANKAR, P. [«Older adults' attitudes toward enrollment of non-competent subjects participating in Alzheimer's research», *American Journal of Psychiatry* (febr. 2009), 166 (2), p. 182-188 (Epub 2008, 15 oct.)] entrevistaron a 538 personas mayores de 65 años para conocer su opinión sobre las personas con enfermedad de Alzheimer que participan en estudios clínicos, sobre el hecho de otorgar a un representante la potestad para autorizar la participación y sobre el margen de maniobra de este para contradecir la voluntad del paciente. Los resultados fueron que la mayoría (83%) estaban dispuestos a otorgar consentimiento previo a estudios que comportaran una extracción de sangre, y casi la mitad (48%), a estudios con extracción de sangre y punción lumbar. La mayoría (96%) estaban dispuestos a nombrar un representante, y la mayoría, a concederle poderes de decisión (un 81% para la extracción de sangre y un 70% para la extracción de sangre y punción lumbar).

11.1.1 Las razones que justifican esta propuesta son las siguientes

a) Dignidad de la persona

A pesar del carácter polisémico de la palabra dignidad,¹⁴ de la variedad de fundamentaciones que ha tenido y tiene,¹⁵ de la diversidad de aspectos que abraza según los contextos culturales y las personas que la reclaman, o incluso del hecho de que algunos autores lo juzgan un concepto inútil o incluso estúpido,¹⁶ hay buenas razones para considerar necesario disponer de él para designar el valor que otorgamos a los seres humanos. Dignidad es el concepto que señala la «sacralidad», que puede ser laica, que otorgamos a los seres humanos, que nos hace merecedores de un respeto especial y que impide actos que podrían llegar a estar justificados por los principios o las consecuencias. En el caso que nos ocupa, hay estudios clínicos que por más beneficios que se esperen para la humanidad, no están justificados si atentan contra el bienestar de la persona que no puede dar o no ha dado su autorización.

El principio según el cual el bienestar de la persona tiene que prevalecer sobre los intereses de la ciencia y de la sociedad, es heredero del imperativo kantiano sobre el cual se ha construido la moralidad moderna y la dignidad: «Obra de tal modo que uses a la humanidad, tanto en tu persona como en la persona de cualquier otro, siempre al mismo tiempo como fin y nunca simplemente como medio».¹⁷ La dignidad, por lo tanto, está relacionada con aquello que tiene un

14 NORDENFELT, L. (2004): «The Varieties of Dignity», *Health Care Analysis*, 12, p. 69-81.

15 TORRALBA, F. (2005): *¿Qué es la dignidad humana? Ensayo sobre Peter Singer, Hugo Tristram Engelhardt y John Harris*, Herder, Barcelona.

16 MACKLIN, R. (2003): «Dignity is a useless concept. It means no more than respect for persons or their autonomy», *British Medical Journal*, vol. 327, Londres, 2003, p. 1419-1420. PINKER, S. (2008): «The Stupidity of Dignity. Conservative bioethics' latest, most dangerous ploy», *The New Republic* (28 de mayo de 2008). En «Dignity is a useless concept», Ruth Macklin defiende que el concepto *dignidad* no aporta ningún otro significado o valor que no se exprese en estos cinco: *i* respeto a la persona, *ii* consentimiento informado, *iii* confidencialidad, *iv* evitar la discriminación y *v* evitar las prácticas abusivas. El concepto *dignidad* engloba, efectivamente, todos estos significados y seguramente más. Ahora bien, a Macklin le falta explicar por qué considera que debemos respetar a las personas, pedirles permiso, ser cuidadosos con sus datos y evitar la discriminación y las prácticas abusivas. Hay buenas razones para considerar que lo tenemos que hacer precisamente porque les reconocemos la dignidad.

17 KANT, I. (1785): *Grundlegung zur Metaphysik der Sitten*, A66-A67 (trad. castellana de R. R. Aramayo: *Fundamentación para una metafísica de las costumbres*, Alianza Editorial, Madrid, 2002). En *Metafísica de las costumbres* lo expresa así: «La misma humanidad es una dignidad; porque el hombre no puede ser utilizado únicamente como medio por ningún hombre (ni por otros, ni tan solo por él mismo), sino siempre a la vez como un fin, y en esto consiste precisamente su dignidad» [KANT, I. (1797): *Metaphysik der Sitten*, II §38 (trad. castellana de A. Cortina y J. Conill: *La metafísica de las costumbres. Segunda parte. Principios metafísicos de la doctrina de la virtud*, Tecnos, Madrid, 2002)].

valor en sí mismo y no puede ser sustituido por ninguna otra cosa ni puede ser utilizado simplemente como un fin. Se ha observado que el «simplemente» del imperativo kantiano («nunca simplemente como medio») es absolutamente necesario, porque muchas veces las personas actuamos o somos tratadas también como medio, por ejemplo, cuando participamos voluntariamente en un estudio clínico, lo cual no afecta a nuestra dignidad.

b) La dignidad de la persona está relacionada con la autonomía y con la bondad de las acciones que le permite realizar

Cuando una persona decide participar en un estudio clínico que no le comporta ningún beneficio, su autonomía y la bondad del acto hacen que el hecho de convertirse en un medio no suponga, ni mucho menos, perder la dignidad. Todo lo contrario: solemos considerarlo un acto muy digno, porque acepta riesgos y molestias sin ningún otro beneficio que ayudar a futuros enfermos. Es la dignidad propia de aquellos actos que, cuando traspasan un cierto umbral, consideramos heroicidades. En cambio, si se le obligase a participar en contra de su voluntad, o engañándole, o los motivos que le impulsaran a participar no fueran buenos (por ejemplo, porque lo hace únicamente para conseguir notoriedad o para hacer sufrir a alguien), lo consideraríamos indigno.

La voluntad libre y consciente de la persona de participar en un estudio clínico sin beneficios directos y con riesgos y molestias, pero que se considera bueno para la ciencia y la humanidad es, por lo tanto, primordial: señala la diferencia entre respetar su dignidad, o no hacerlo.

Se suele decir que una lectura estricta del principio «el bienestar de la persona debe prevalecer sobre los intereses de la ciencia y de la sociedad» impediría cualquier investigación en la cual no haya potenciales beneficios directos para la persona que participa en ella;¹⁸ por ejemplo, todos los

18 El Comité Consultatif National d'Éthique français, en el Aviso núm. 73 sobre los ensayos de fase I en Oncología (04/09/2002) señaló esta incoherencia de la Declaración de Helsinki (2000): «Los datos de la literatura científica muestran que en los ensayos en fase I en Oncología —que siguen siendo indispensables— la relación beneficio/riesgo se inclina claramente del lado del riesgo. Estas pruebas están, por tanto, en contradicción con la Declaración de Helsinki, que las investigaciones clínicas deben atender. En la versión de octubre de 2000, esta declaración indica que «en la investigación médica en seres humanos, el bienestar de los sujetos siempre debe tener prioridad sobre los intereses de la ciencia y la sociedad». En el marco preciso de los ensayos en fase I en oncología, el término «bienestar de los sujetos» es abstracto y no aclara el alcance de la calidad de vida de los pacientes. Esta declaración considera que una investigación solo estaría justificada si la población estudiada pudiera sacar un beneficio de ella. La distinción entre ensayos «con» y «sin beneficio directo» solo existe en Francia. Y tendrá que ser suprimida después de la adaptación y publicación en Francia, antes del 1 de mayo de 2003, de las disposiciones necesarias para avenirse a la Directiva europea 2001/20/CE del 4 de abril de 2001. La supresión de la noción «sin beneficio individual directo» es una simplificación deseable pero que podría llevar a una deriva de los ensayos

estudios en fase I,¹⁹ que por definición se realizan con voluntarios sanos. En este sentido, hay que destacar que la norma de prevalencia del bienestar de las personas sobre los intereses de la ciencia y la sociedad no es dogmática, sino un precepto *prima facie*. En el caso de estudios clínicos en fase I, se considera que la libertad de la persona (principio de autonomía) prevalece sobre el posible malestar que le pueda ocasionar (principios de beneficencia y no maleficencia en la tipología establecida por Beauchamp y Childress).

c) La donación voluntaria por solidaridad o amor es algo que solo puede decidir, salvo casos excepcionales, la persona afectada

Se puede justificar la participación en una investigación clínica de una persona incapaz de dar su consentimiento diciendo que, aunque no lo ha decidido libremente, la participación no atenta contra su dignidad porque los fines que se persiguen son buenos (el progreso de la medicina y el bienestar de pacientes futuros), y los riesgos y las molestias relativamente pequeños.

Pero la donación voluntaria por solidaridad o amor en un estudio clínico del cual no se prevén beneficios directos y sí riesgos y molestias es algo que solo puede decidir, salvo en casos excepcionales, la persona afectada. A las personas con una patología progresiva posible de diagnosticar antes de la pérdida de plena capacidad de decisión, ha habido la oportunidad de pedirles este acto de donación voluntaria. Y si no se ha hecho, esta negligencia u olvido no se debería paliar con la suplantación por parte del tutor de la autodonación voluntaria.

S.Y.H. Kim y otros han realizado un estudio con una muestra representativa de norteamericanos mayores de 51 años a los que situaron en la hipótesis de no tener capacidad de decisión y en cuatro escenarios de investigación de diferentes grados de riesgo y de beneficio potencial: un ensayo clínico con punciones lumbares, uno de control de medicamentos, un estudio sobre vacunas o un estudio genético. Se les pidieron tres cuestiones: *i* si se debe permitir el consentimiento por sustitución a la familia; *ii* si participarían en este tipo de estudio, y *iii* si darían

en fase I hacia riesgos para los pacientes. La redacción actual de esta directiva europea es ambigua y podría prohibir todos los ensayos de fase I en Oncología, ya que el párrafo 2 del artículo 3 dice que «un ensayo clínico solo se podrá iniciar si, en particular, (a) los riesgos e inconvenientes previsibles han sido sopesados en función del beneficio personal esperado por el sujeto que participa en el ensayo y para otros pacientes actuales o futuros» [...]».

19 En investigación clínica farmacéutica se diferencian cuatro etapas. La *fase I* se realiza con adultos sanos. La *fase II*, con un pequeño grupo de personas que sufren la enfermedad estudiada. La *fase III*, con un gran grupo de personas que sufren la enfermedad estudiada. Y la *fase IV*, también conocida como *estudios de farmacovigilancia*, se realiza después de que el producto haya conseguido permiso de comercialización y persigue recoger información sobre la seguridad del fármaco tras un uso prolongado y la detección de toxicidad o reacciones adversas que no hayan sido detectadas anteriormente.

completa libertad de acción a su representante. La mayoría consideró *i* que debe permitirse el consentimiento por sustitución en estos tipos de estudios (del 67,5% al 82,5%, dependiendo del escenario), *ii* que ellos querrían participar en el ensayo (del 57,4% al 79,7%) y *iii* que darían una parte de libertad o libertad completa de decisión a sus representantes (del 54,8% al 66,8%), aunque este último resultado estaba relacionado con aquellos que estaban dispuestos a participar en la investigación.²⁰ A pesar de estos resultados, o precisamente por estos resultados, hay que encontrar fórmulas para respetar la voluntad de las personas que no deseen o no deseaban participar en este tipo de estudios.

d) Algunas pautas internacionales van en esta dirección

La posición 6 de la *Position Statement Informed Consent for Research on Human Subjects with Dementia American Geriatrics Society Ethics Committee* dice: «Los protocolos de investigación que no ofrezcan una expectativa razonable de beneficio directo a los sujetos que participan en ella, y que les exponga a un incremento de los riesgos mínimos, tendrían que ofrecerse solo a los sujetos con capacidad para tomar decisiones o bien a los que lo han autorizado previamente. Debería establecerse un mecanismo nacional para examinar, caso por caso, los posibles proyectos de investigación que deben autorizarse, porque son muy prometedores, con sujetos que no tienen capacidad para tomar decisiones y no han manifestado voluntades anticipadas».

El comentario sobre la pauta 6 de las Pautas éticas internacionales para la investigación biomédica en seres humanos (2002) dice: «Habría que identificar la población que, probablemente, desarrollará la condición que será estudiada. Esto se puede hacer fácilmente, por ejemplo, si se trata de una condición que se repite periódicamente en los individuos, como en el caso de convulsiones epilépticas o embriaguez. En estos casos, debería contactar con los sujetos potenciales mientras sean plenamente capaces de otorgar el consentimiento informado e invitarlos a participar en la investigación en futuros periodos de incapacidad».

e) El argumento «él/ella hubiera querido participar en el ensayo» o «si él/ella pudiera, escogería participar», es un argumento lleno de dificultades que solo se puede aceptar en casos excepcionales

El argumento de elegir lo que escogería el paciente si fuera capaz de hacerlo por sí mismo puede ser tan correcto como erróneo, y en la incertidumbre, lo más sensato es optar por la decisión más protectora. En casos excepcionales, este argumento puede ser válido siempre que se dé en un contexto de cuidado y estima al paciente. En todo caso, la decisión siempre tiene que estar de acuerdo con los valores que el paciente manifestó.

20 KIM, S.Y.H [*et al.*] (2009): «Surrogate consent for dementia research. A national survey of older Americans», *Neurology*, 2009, 72, p. 149-155.

f) El peligro de las «patologías huérfanas» no justifica menospreciar la dignidad de las personas

A veces también se argumenta que no realizar estudios de los que no se esperan beneficios directos para los pacientes que participan pero sí para el tratamiento, provoca que algunas enfermedades se conviertan en «patologías huérfanas», con lo que las personas a las que se les diagnostica entrarían a formar parte de un grupo con dificultades para beneficiarse de la investigación clínica.

El desarrollo tecnocientífico ha hecho que, a partir del siglo XX, desconfiemos de la relación directa que desde los griegos —y con algunos altibajos— habíamos establecido entre el bien, la verdad y el progreso científico. Nos hemos dado cuenta de que no todo lo que se puede hacer técnica y científicamente es bueno hacerlo y, en el caso que nos ocupa, que algunos estudios clínicos aumentarían enormemente el progreso biomédico y, por lo tanto, la lucha contra las enfermedades, pero que lo harían de un modo inmoral e indigno, sin el respeto debido a las personas. Es por ello que es fundamental la evaluación de los beneficios, riesgos y molestias, y que cuando no se esperen hipotéticos beneficios directos del estudio pero sí riesgos y molestias, sea necesaria la autorización directa de la persona afectada o a través de un documento de voluntades anticipadas, salvo en aquellas situaciones en las que la patología no lo hizo posible, y siempre cumpliendo las condiciones señaladas por la ley y por la buena práctica clínica.

11.1.2 Posibilidad o no de expresar las voluntades anticipadas

En cuanto a la posibilidad o no de expresar en un documento de voluntades anticipadas si se quiere participar en estudios clínicos, hay que diferenciar tres supuestos:

- i. Personas con una patología progresiva que es posible diagnosticar antes de la pérdida de la plena capacidad de decisión (por ejemplo, la enfermedad de Alzheimer). Permite prever con seguridad la situación de pérdida de la plena capacidad de decisión.
- ii. Personas con una pérdida brusca de la capacidad de decisión (por ejemplo, que han sufrido un traumatismo craneoencefálico). En caso de haber expresado las voluntades anticipadas, se ha hecho de una forma contingente.
- iii. Personas que presentan un grado variable de retraso mental y que nunca han tenido plena capacidad de decisión (por ejemplo, personas con síndrome de Down o síndrome X frágil). No permite expresar de ninguna manera voluntades anticipadas.

11.1.3 Investigaciones en situaciones clínicas de emergencia

Algunas veces los protocolos se diseñan para investigar patologías que se dan de una manera súbita, por ejemplo, trauma cerebral, parada cardiopulmonar o accidente vascular encefálico. El artículo 21.3 de la Ley española 14/2007 de investigación biomédica define las investigaciones de emergencia como «aquellas en las que la persona no se encuentre en condiciones de otorgar su consentimiento y, a causa de su estado y de la urgencia de la situación, sea imposible obtener a tiempo la autorización de los representantes legales del paciente o, de carecer de ellos, de las personas que convivieran con aquel».

Los protocolos de buenas prácticas y nuestro ordenamiento jurídico establecen, respecto a los estudios clínicos en situaciones de emergencia, lo siguiente:

- i. Que solo se pueden realizar cuando no sea posible hacerlos con eficacia comparable en personas que no se encuentren en esa situación de emergencia (art. 21 Ley española 14/2007).
- ii. Que cuando no se prevean hipotéticos beneficios directos para el paciente, el estudio clínico tenga el propósito de contribuir a mejorar de forma significativa la comprensión de la enfermedad o condición del paciente, con el objetivo de beneficiar a otras personas con la misma enfermedad o condición, siempre que conlleve el mínimo riesgo e incomodidad para el paciente (art. 21 Ley española 14/2007).
- iii. Los riesgos no deben ser superiores a un examen clínico de rutina (comentario sobre la pauta 6 de las Pautas éticas internacionales para la investigación biomédica en seres humanos, 2002).
- iv. Que se respetará cualquier objeción conocida expresada previamente por el paciente (art. 21 Ley española 14/2007).
- v. Los pacientes, o en su caso sus representantes legales, deberán ser informados a la mayor brevedad posible. Asimismo se deberá solicitar el consentimiento para continuar participando en la investigación, en cuanto el paciente se halle en condiciones de prestarlo (art. 21 Ley española 14/2007 y norma 4.8.15 de la Guía de buena práctica clínica CPMP/ICH/135/95).
- vi. Que siempre que sea posible debe intentarse localizar a las personas que, probablemente, desarrollarán la condición que será estudiada (por ejemplo, las convulsiones epilépticas o la embriaguez) y pedirles el consentimiento informado con antelación. Que si esto no es posible y siempre que sea oportuno, deben difundirse en la comunidad a la cual se dirigirá la investigación las características de esta, y disponer de un apoyo sustancial de la comunidad afectada (comentario sobre la pauta 6 de las Pautas éticas internacionales para la investigación biomédica en seres humanos (2002)).

- vii. Que la autorización de la investigación se ponga en conocimiento del Ministerio Fiscal (art. 21.c Ley española 14/2007).

Hay razones para considerar que el artículo 21.1.b de la Ley española 14/2007 de investigación biomédica, la norma 4.8.15 de la Guía de buena práctica clínica CPMP/ICH/135/95 y el comentario sobre la pauta 6 de las Pautas éticas internacionales para la investigación biomédica en seres humanos (2002), no garantizan suficientemente la dignidad y los derechos de los posibles participantes, porque deberían especificar que:

- i. La inclusión de un paciente en un estudio clínico en una situación de urgencia clínica, requiere que haya probabilidades fundamentadas de que el paciente obtenga beneficios terapéuticos razonables que no se pueden conseguir de ninguna otra manera.
- ii. Los estudios clínicos de los cuales no se esperan beneficios directos para los pacientes solo deberían autorizarse cuando uno de los criterios de reclutamiento sea que el paciente haya autorizado previamente participar en este tipo de estudios.

11.1.4 Personas que nunca han tenido plena capacidad de decisión

En aquellas situaciones en las que no podemos recurrir al consentimiento informado o a las voluntades anticipadas que, como hemos dicho, en algunas situaciones señala la diferencia entre respetar la dignidad del paciente o no hacerlo, y no se prevén beneficios directos para el paciente y sí riesgos y molestias, hay que hacer las siguientes apreciaciones:

- i. Son situaciones excepcionales y hay que velar para que lo sean. Se debe extremar, por lo tanto, el cumplimiento de la pauta 2 con respecto al hecho de que la investigación clínica persiga, sin ningún tipo de dudas, beneficios para las personas que tienen la misma patología, que esté científicamente justificada y bien planteada, y que sea imposible, con los conocimientos del momento, hacer el estudio con eficacia comparable con pacientes capaces de dar el consentimiento.
- ii. Hay que extremar también todas las pautas de esta guía que son pertinentes, especialmente aquellas que hacen referencia a la ponderación de los riesgos y las molestias.
- iii. Es importante que la autorización de los representantes legales se dé en una situación de cuidado y estima al paciente. En estas situaciones, debería comprobarse que la persona que da el consentimiento por sustitución es una persona «éticamente adecuada», es decir, sensata, que ha mantenido o mantiene una relación de confianza con el paciente, que

conocía o conoce sus valores, que lo cuida y lo ama.²¹ Hay que alejar cualquier posibilidad de que la inclusión forme parte de una situación de abandono o que se antepongan los propios valores o intereses a los del enfermo.

- iv. Deberían extremarse las medidas de seguimiento del estudio clínico (ver capítulo *VII. Seguimiento*).

11.2 Respetto a la condición «que la participación solo represente para el paciente un riesgo o una molestia mínimo y proporcional a los hipotéticos beneficios no directos».

Los estudios clínicos con pacientes menores de edad o sin plena capacidad de decisión, no deberían suponer ningún riesgo para ellos ni, por lo tanto, ningún daño (por ejemplo, dejar de recibir alguna atención clínica o sociosanitaria que incida o pueda incidir positivamente en su salud o calidad de vida), y las molestias deberían ser, como máximo, ligeramente superiores a las molestias mínimas y, en términos absolutos, muy-muy leves

Hemos visto que la ley y las pautas de buena práctica clínica permiten, en situaciones excepcionales, estudios clínicos sin hipotéticos beneficios directos en los cuales se recluten pacientes menores de edad o adultos sin plena capacidad de decisión si, entre otras condiciones, el estudio clínico solo representa un riesgo o un inconveniente mínimo.

Tal como se ha señalado en § 10.5, hay dos formas de considerar el riesgo mínimo: de forma absoluta o de forma comparada. De entre las formas absolutas de considerar el riesgo mínimo se ha citado el artículo 17 del Protocolo adicional al convenio sobre los derechos humanos y la biomedicina relativo a la investigación biomédica (2005), que «considera que una investigación tiene un riesgo mínimo cuando, con respecto a la naturaleza y al alcance de la intervención, se puede esperar que comporte, en el mejor de los casos, un impacto negativo muy débil y temporal sobre la salud de la persona afectada» y que tienen una molestia o carga mínima «si se puede esperar que la incomodidad será, como máximo, temporal y muy ligera para la persona afectada». También se ha hecho referencia al artículo 3.u de la Ley española 14/2007 de investigación biomédica, que considera que un riesgo y carga son mínimos cuando «los impactos en la salud y las molestias que puedan sufrir los sujetos participantes en una investigación, y cuyos efectos solo podrán ser de carácter leve y temporal».

21 La posición 4 de la Position Statement Informed Consent for Research on Human Subject with Dementia American Geriatrics Society Ethics Committee (2007) habla de «sustitutos tradicionales» (traditional surrogates), en la mayoría de los casos, familiares o personas que aman y conocen la persona y su sistema de valores.

En este sentido, el art. 6.2 del RD 223/2004 considera que se pueden autorizar estudios clínicos sin hipotéticos beneficios directos con pacientes menores de edad o adultos sin plena capacidad de decisión, si «se adoptan las medidas necesarias para garantizar que el riesgo sea mínimo» y «que las intervenciones a las que van a ser sometidos los sujetos del ensayo son equiparables a las que corresponden a la práctica médica habitual en función de su situación médica, psicológica o social». Asimismo, la pauta 9 de las Pautas éticas internacionales para la investigación biomédica en seres humanos (2002) considera que «el riesgo de intervenciones propias de la investigación que no proporcionen la posibilidad de beneficio directo para el sujeto individual no debe ser mayor que el riesgo asociado a un examen médico o psicológico de rutina de tales personas. Pueden permitirse incrementos leves o menores por encima de tal riesgo cuando exista una fundamentación científica o médica superior para tales incrementos y cuando un comité de evaluación ética los haya aprobado.»

11.3 Respecto al distinto tratamiento entre los menores de edad y los adultos sin plena capacidad de decisión respecto a informar al Ministerio Fiscal

En una primera aproximación y si nos atenemos al artículo 7.3.a del RD 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, parece que en investigación clínica hay una menor protección jurídica de las personas adultas incapacitadas legalmente respecto de los menores de edad. Efectivamente, el mencionado artículo dice que en los casos en que la persona del ensayo sea un menor de edad «el promotor informará al Ministerio Fiscal sobre las autorizaciones de ensayos clínicos que incluyan menores en su población»; y, en cambio, esta medida de protección no se prevé en el artículo 7.3.b del mismo Real Decreto, dedicado a los casos en que la persona sea un adulto sin capacidad para otorgar su consentimiento informado.

Esta diferencia fue parcialmente corregida en la Ley española 14/2007 de investigación biomédica. Parcialmente corregida porque así como el RD 223/2004 obliga a informar al Ministerio Fiscal de cualquier investigación con menores de edad, la Ley 14/2007 considera que en el caso de personas adultas sin plena capacidad de consentimiento solo debe informarse de aquellos estudios clínicos de los cuales no se esperan beneficios directos (art. 20.2.c) o se dan en situaciones de emergencia (art. 21.1.c).

Si consideramos que las personas sin plena capacidad para otorgar su consentimiento informado requieren el mismo grado de protección que la infancia y la adolescencia, este tratamiento diferenciado se podría justificar no en términos de mayor o menor protección, sino debido a que la tutoría de una persona incapacitada legalmente ha sido otorgada en un proceso judicial

que ha evaluado la idoneidad del tutor, un proceso que no sigue la paternidad natural. Sin entrar a considerar que en el ámbito de la infancia esto también se produce (por ejemplo, en la adopción), sin que sea motivo de excepción, hay que advertir que los tutores pueden sufrir, como todas las personas, procesos de transformación, y que se podría dar el caso de tutores que no velaran por los intereses de la persona incapaz.

12. ESTUDIOS CLÍNICOS CON SUBESTUDIOS

En estudios clínicos que contengan subestudios, el protocolo, la hoja de información al paciente y la hoja de consentimiento del paciente deberían diferenciar los potenciales beneficios, riesgos y molestias directamente asociados al tratamiento experimental, de los potenciales beneficios, riesgos y molestias derivados de los subestudios.

Esto permitiría *i* que el CEI pudiera evaluar y aprobar o rechazar, por un lado, el tratamiento experimental y, por el otro y si lo hay, el subestudio, y *ii* que el paciente pudiera autorizar su participación en el estudio del tratamiento experimental y rechazar, si así lo considera, su participación en los subestudios.

12.1 Diferenciación entre tratamiento experimental y subestudio

Algunos estudios clínicos incluyen intervenciones de control que no están directamente relacionadas con el tratamiento experimental, sino con subestudios (farmacocinéticos, farmacogenéticos, farmacoeconómicos, de calidad de vida, etc.) que persiguen proporcionar conocimientos complementarios.

Puede ocurrir que en un mismo estudio clínico se incluyan riesgos y molestias directamente asociados al tratamiento experimental del cual, por ejemplo, se prevén beneficios para el paciente (RMBD), pero también riesgos y molestias asociados exclusivamente a las pruebas complementarias del subestudio, del cual no se espera ningún posible beneficio para el paciente (RMBND). Un ejemplo de riesgos y molestias asociados a pruebas complementarias son los ensayos en los cuales se prevén punciones lumbares para evaluar interacciones farmacológicas o metabólicas en el líquido cefalorraquídeo para conocer el funcionamiento del nuevo fármaco en el sistema nervioso central, sin que el facultativo que realiza la intervención con el paciente disponga de los resultados y, por lo tanto, sin que esta intervención influya en el tratamiento del usuario. En estas situaciones, dice Karlawish, «queda claro que el estudio consta de dos elementos distintos: un elemento son las intervenciones que constituyen tanto un riesgo como una posible ventaja (por ejemplo, el nuevo fármaco), y otro

elemento son las intervenciones que representan un riesgo pero que no aportan ninguna ventaja a los pacientes (por ejemplo, la punción lumbar)». Y añade: «Para justificar de forma coherente los riesgos de un estudio deben analizarse por separado los riesgos de estos elementos. Los riesgos de los elementos con posibles ventajas solo son justificables por sus posibles ventajas. Los riesgos de los elementos que no ofrecen ninguna ventaja están justificados por la importancia o el valor de la información que razonablemente pueda obtenerse con este estudio».²²

En este sentido, las intervenciones o pruebas de control de subestudios que conlleven riesgos o molestias para el paciente, deberán disponer de una hoja de información y de consentimiento aparte, a fin de resaltar su especificidad y la posibilidad de no autorizarlas.²³

12.2 Evaluación y aprobación diferenciada por parte del CEI

En estudios clínicos con riesgos y molestias derivados del tratamiento experimental y con riesgos y molestias derivados de subestudios, el CEI los debería de evaluar y aprobar por separado. Actualmente esto no es posible porque los CEI no pueden emitir dos dictámenes sobre un mismo protocolo de investigación. El RD 223/2004 no lo prevé y el Sistema Informático de Conexión de CEI (SIC-CEIC) —que es la aplicación informática de gestión de los estudios clínicos— solo permite un único dictamen por protocolo de investigación, que puede ser «favorable», «denegado» o «aclaraciones». Debería corregirse este punto.

22 KARLAWISH, J. (2004): «Ethics of research in dementia» (traducción castellana: «Ética en la investigación sobre la demencia», o.c., p. 154-155).

23 Esta propuesta es contraria a la formulada por DAL-RÉ, R., ARRIBAS, R., TORRES, C., LUQUE, R.: «Consentimiento informado en ensayos clínicos y subestudios de farmacogenética», *Med Clin* 2011; 136 (3): 132-136. En este artículo, los autores defienden un mismo documento de información y de consentimiento para los estudios clínicos con subestudios.

III. PLACEBO O AUSENCIA DE TRATAMIENTO EN EL GRUPO CONTROL

13. PLACEBO O AUSENCIA DE TRATAMIENTO EN EL GRUPO CONTROL ► *

En estudios clínicos con pacientes con plena capacidad de decisión, el uso de placebo o la ausencia de tratamiento en el grupo control es éticamente admisible cuando, además de cumplirse todas aquellas condiciones exigibles a cualquier estudio, se cumple la siguiente: *i* no hay una intervención de efectividad comprobada y, por lo tanto, los pacientes no deben renunciar a ninguna práctica clínica o socio-sanitaria que incida o pueda incidir positivamente en su salud o calidad de vida. Y cuando la hay, *ii* se pueden hacer excepciones siempre que la omisión de la intervención clínica de efectividad comprobada exponga a los pacientes, como máximo, a un retraso reversible de meses en el alivio de los síntomas.

En estudios clínicos con pacientes menores de edad o sin plena capacidad de decisión, rigen las condiciones señaladas en la pauta 11.

La pauta 11 de las Pautas éticas internacionales para la investigación biomédica en seres humanos (2002) dice: «Por regla general, los sujetos de investigación en el grupo control de un ensayo de diagnóstico, terapia o prevención, debieran recibir una intervención de efectividad comprobada. En algunas circunstancias, puede ser éticamente aceptable usar un control alternativo, tal como placebo o ausencia de tratamiento. El placebo puede usarse: (a) cuando no existe una intervención de efectividad comprobada; (b) cuando la omisión de una intervención de efectividad comprobada expondría a los sujetos, a lo sumo, a una molestia temporal o a un retraso en el alivio de los síntomas; (c) cuando el uso de una intervención de efectividad comprobada como control no produciría resultados científicamente confiables y el uso de placebo no añadiría ningún riesgo de daño serio o irreversible para los sujetos».

El artículo 32 de la Declaración de Helsinki (2008) dice: «Los posibles beneficios, riesgos, costos y eficacia de toda intervención nueva deben ser evaluados mediante su comparación con la mejor intervención probada existente, excepto en las siguientes circunstancias: (a) El uso de un placebo,

o ningún tratamiento, es aceptable en estudios para los que no hay una intervención probada existente. (b) Cuando por razones metodológicas, científicas y apremiantes, el uso de un placebo es necesario para determinar la eficacia y la seguridad de una intervención que no implique un riesgo, efectos adversos graves o daño irreversible para los pacientes que reciben el placebo o ningún tratamiento. Se debe tener muchísimo cuidado para evitar abusar de esta opción».

El artículo 79 del Código deontológico del Consejo de Colegios de Médicos de Cataluña dice: «El médico no privará ni interrumpirá una terapéutica eficaz reconocida para ensayar nuevos tratamientos, a menos que después de una cuidadosa información, el enfermo dé su consentimiento expreso».

El artículo 24 de la Ley española 14/2007 de investigación biomédica dice: «1. La investigación no deberá retrasar o privar a los participantes de los procedimientos médicos preventivos, diagnósticos o terapéuticos que sean necesarios para su estado de salud. 2. En el caso de investigaciones asociadas con la prevención, diagnóstico o tratamiento de enfermedades, deberá asegurarse que los participantes que se asignen a los grupos de control reciban procedimientos probados de prevención, diagnóstico o tratamiento. [...] 3. Podrá recurrirse al uso de placebo solo si no existen métodos de eficacia probada, o cuando la retirada de estos métodos no presente un riesgo o perjuicio inaceptable para el paciente».

Se entiende que estas condiciones se refieren a estudios clínicos en los cuales se reclutan pacientes con plena capacidad para otorgar el consentimiento informado. A pesar de que se puede considerar la posibilidad de que «el efecto placebo» proporcione algún beneficio a algunos pacientes, los estudios clínicos con pacientes menores de edad o adultos sin plena capacidad de decisión en los cuales se use placebo o el grupo control no reciba tratamiento, se entenderá como un estudio sin hipotéticos beneficios directos y se regirá por las condiciones de la pauta 11.

13.1 Argumentos incorrectos para el uso de placebo en algunos estudios clínicos

A continuación se señalan algunos de los argumentos a los que a veces se recurre para justificar el uso del placebo en estudios clínicos y que hay motivos para considerar que no respetan la dignidad y los derechos del paciente, o que tienen poco rigor científico:

- i. Por criterios de eficiencia, porque los estudios con placebo son más baratos y rápidos (necesitan una muestra más reducida) que los que se comparan con el fármaco convencional (diseño *head to head*), lo que

permite que los productos estudiados puedan ser evaluados y aprobados más rápidamente y que la población enferma que los necesita se pueda beneficiar.

- ii. Por criterios metodológicos, porque comparar dos fármacos puede mostrar que uno es mejor que el otro, pero si no se compara con placebo podría ser que ninguno de los dos fuera suficientemente efectivo para demostrar diferencias significativas.
- iii. Cuando el tratamiento experimental no persigue tener más eficacia que el convencional, sino disponer de una gama terapéutica más amplia para una misma patología y así poder hacer frente a las diferentes idiosincrasias de los pacientes, que a veces no toleran bien el tratamiento convencional. Los medicamentos de la misma clase que otro ya reconocido pero que necesitan pasar por un ensayo clínico para lograr ser autorizados se suelen llamar «medicamentos *me-too*».¹

1 BOFILL, X.; URRUTIA, G.; ALONSO, P.; ROURA, M. (2007): «La participación de los pacientes en los ensayos clínicos», *Humanitas. Humanidades Médicas*, núm. 17, julio 2007.

IV. CAPACIDAD DEL PACIENTE PARA TOMAR DECISIONES

14. LA PLENA CAPACIDAD DE DECISIÓN DE UNA PERSONA ADULTA SIEMPRE SE PRESUPONE ►

Ética y jurídicamente la plena capacidad de decisión de una persona adulta siempre se presupone, la incapacidad debe demostrarse y en caso de duda prevalece la presunción de capacidad.

La carga de la prueba sobre la incapacidad de hecho para autorizar o rechazar la participación en un estudio clínico recae en el investigador responsable del reclutamiento. Una persona solo puede ser considerada incapaz de tomar una decisión después de haberla ayudado a tomarla y, en caso de duda, de haber evaluado su capacidad.

15. DETERMINAR LA CAPACIDAD DE DECISIÓN DE UNA PERSONA ►

Evaluar la capacidad de una persona para dar el consentimiento es una tarea de mucha responsabilidad profesional y moral: *i* en ética, la capacidad de decisión no es algo dicotómico, sino un continuum. Se debe evaluar cada caso concreto utilizando la pericia profesional y procedimientos reconocidos; y *ii* la capacidad de decisión requerida para autorizar la participación en un estudio clínico varía en función de las características de la ecuación beneficios/riesgos y molestias.

En un estudio clínico, evaluar la capacidad de una persona para consentir o rechazar participar en un estudio clínico es una tarea del investigador responsable del reclutamiento. El artículo 9.3. de la Ley 41/2002 básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica dice que son situaciones de otorgamiento del consentimiento por sustitución «cuando el paciente no sea

capaz de tomar decisiones, a criterio del médico responsable de la asistencia, o su estado físico o psíquico no le permita hacerse cargo de su situación».

15.1 En ética, la capacidad de decisión no es dicotómica, sino gradual

Jurídicamente, la capacidad para tomar la decisión de participar o no en un estudio clínico es categórica: una persona es capaz de tomar una decisión, o no lo es; es competente, o no lo es. En ética y en la práctica clínica, en cambio, la capacidad de decisión es gradual, y el abanico de posibilidades que se despliega solo puede ser acotado valorando cada una de las situaciones concretas. La capacidad de decisión muy pocas veces se muestra como un rasgo dicotómico e inalterable, en el sentido de que uno sea o no capaz de tomar decisiones «completamente», en todas las situaciones y para siempre, sino que las personas piden opiniones, dudan, asienten o rechazan en un continuo que puede variar según el contexto, las circunstancias y el tiempo.

En la evaluación de la capacidad de decisión de una persona deberían tenerse en cuenta estos cinco factores:

- i. La dificultad de la decisión (ecuación beneficios/riesgos y molestias).
- ii. Que la decisión se tome en condiciones de razonable libertad y equilibrio emocional (libertad y estado emocional).
- iii. Que la información se haya dado sin prisas y veraz, precisa, comprensible y adaptada a las condiciones y circunstancias de las personas a las cuales va dirigida (información y soporte).
- iv. Que la persona tenga la capacidad cognitiva necesaria (entender, retener, comprender, razonar y elegir) para el tipo de decisión que ha de tomar (capacidad cognitiva).
- v. Que la persona tenga el tiempo y la convicción que requiere su situación y el tipo de decisión que ha de tomar (tiempo y convicción).¹

15.2 Determinar si una persona es capaz de tomar una decisión o no

Las características del ejercicio de la autonomía personal han ocupado sobradamente a filósofos y estudiosos en general, pero no ha sido hasta la aparición de la bioética y del reconocimiento efectivo de la autonomía del paciente que ha sido necesario disponer de parámetros objetivos para determinar la capacidad de una persona para tomar decisiones clínicas. Sin embargo, aunque la evaluación de la capacidad de decisión es un aspecto

1 CANIMAS, J. (2013): *Ética aplicada a la intervención social, psicoeducativa y sociosanitaria*. En prensa.

primordial en el proceso de consentimiento informado y de peritaje, es una cuestión todavía no resuelta satisfactoriamente. Actualmente disponemos de diversos protocolos para evaluar la capacidad de consentimiento, pero ninguno de ellos dispone del reconocimiento unánime de la comunidad científica.

La incapacidad de una persona para dar el consentimiento no es un parámetro que se pueda determinar únicamente con un cuestionario o entrevista de 10 o 20 minutos. Siempre es necesario disponer del historial clínico y evaluarlo, y tener en cuenta el contexto en el que los agentes toman la decisión. Sin embargo, en cualquier escala valorativa hay una zona intermedia de incertidumbre o penumbra en la que se hace más difícil determinar si la persona es capaz de tomar una decisión o no lo es. Es por todo ello que, además de los procedimientos reconocidos, hay que recurrir a la pericia profesional (que considerará las variables que aparecen en el historial clínico) y, cuando proceda, a la decisión con apoyo y compartida (véase la pauta 16).

Para ejercer la autonomía no basta con las capacidades cognitivas, sino que también hacen falta unas condiciones comunicativas y del entorno. A diferencia de los paradigmas individualistas de la autonomía personal, las versiones relacionales consideran que la plena autonomía solo se alcanza en condiciones sociales de reconocimiento y apoyo. La teoría del reconocimiento de Axel Honneth, por ejemplo, ha destacado la importancia del autorrespeto, la autoconfianza y la autoestima para ejercer la autonomía y la necesidad de estar atentos a las situaciones de relación en las que la autonomía es vulnerable.² En la valoración de la capacidad de decisión de un paciente y en el proceso de información y de consentimiento para participar en un estudio clínico, por lo tanto, es imprescindible no solo un conocimiento de su situación cognitiva y emocional, sino también relacional y social.

En 1977, Roth, Meisel y Lidz publicaron lo que se suele considerar el primer artículo explícitamente dedicado a la evaluación de la capacidad de decisión. En este trabajo se revisaban los criterios utilizados en la práctica habitual del mundo clínico y judicial, se proponía un test con cinco criterios para evaluar y se abordaba la relación entre el «balance de los beneficios y riesgos» (que podía ser favorable o desfavorable) y si la decisión era de consentimiento o de rechazo al tratamiento. Sobre esta última cuestión, los autores consideraban que es necesaria una baja capacidad psíquica para aceptar un tratamiento favorable y para rechazar uno desfavorable y, en cambio, una capacidad alta para rechazar

2 ANDERSON, J.; HONNETH, A. (2004): «Autonomy, vulnerability and justice», en CHRISTMAN, J.; ANDERSON, J. (ed.): *Autonomy and the challenges to liberalism*, Cambridge University Press, Cambridge, p. 127-149. HONNETH, A. (1992): *Kampf um Anerkennung* (trad. castellana de M. Ballester: *La lucha por el reconocimiento. Por una gramática moral de los conflictos sociales*, Crítica, Barcelona, 1997).

un tratamiento favorable y aceptar uno desfavorable.³ Unos años más tarde, esta cuestión fue reanudada por la Escala Móvil de Capacidad.

Los protocolos existentes para evaluar la capacidad de consentimiento⁴ se suelen agrupar en dos grandes bloques: *i* instrumentos para evaluar la capacidad de dar el consentimiento para recibir un tratamiento y *ii* instrumentos para evaluar la capacidad de dar el consentimiento para participar en un estudio clínico. En el momento de redactar estas líneas, no hay ninguno en lengua catalana o castellana.

- i. El instrumento más utilizado para evaluar la capacidad de dar el consentimiento para recibir un tratamiento es el *MacArthur Competence Assessment Tool-Treatment* (McCAT-T).⁵ Requiere una entrevista en la cual se valoran cuatro apartados: (1) «entender» (capacidad de comprender el significado de la información enviada); (2) «apreciar» (capacidad de identificar la manera de aplicar la información recibida a la propia situación personal); (3) «razonar» (capacidad de comparar opciones —razonamiento comparativo— y de deducir las consecuencias de estas opciones —razonamiento consecutivo—),

3 ROTH, L.H.; MEISEL, A.; LIDZ, C. W. (1977): «Test of Competency to Consent to Treatment», *American Journal of Psychiatry*, 1977, 134 (3), p. 279-286.

4 Para una revisión de la defensa y críticas de los diferentes protocolos de evaluación de la capacidad, véase STURMAN, E.D. (2005): «The capacity to consent to treatment and research: a review of standardized assessment tools», *Clinical Psychology Review*, 2005, 25, p. 954-974. MOYE, J. [et al.] (2006): «Empirical advances in the assessment of the capacity to consent to medical treatment. Clinical implications and research needs», *Clinical Psychology Review*, 2006, 26, p. 1054-1077.

5 APPELBAUM, T.L.; GRISSO T. (1986): *A history and theory of informed consent*, Oxford, Oxford University Press, p. 274-297. (1988): «Assessing patient's capacities to consent to treatment», *New England Journal of Medicine* (NEJM), 1988, 319 (25), p. 1635-8. (1995): «The MacArthur treatment competence study», *Law and Human Behavior*, 19, p. 105-174. (1998): *Assessing competence to consent to treatment: a guide for physicians and other health professionals*, Oxford, Oxford University Press. (2001): *MacCAT-CR: MacArthur Competence Assessment Tool for Clinical Research*, Sarasota (Florida), Professional Resource Press. También hay la *MacArthur Competence Assessment Tool-Criminal Adjudication* (McCAT-CA).

KARLAWISH ha resumido y adaptado las preguntas de la escala *Mac-Arthur Competency Assessment Tool for Clinical Research* para evaluar la capacidad de saber entender, apreciar, razonar y elegir en «Ethics of research in dementia» (traducción castellana: «Ética en la investigación sobre la demencia», en GAUTHIER, S. [et al.]: *Enfermedad de Alzheimer y trastornos relacionados*, Barcelona, Ars Medica, 2006, p. 147). En cuanto a la contrastación empírica de la *MacArthur Competency Assessment Tool for Clinical Research*, KARLAWISH J.; KIM S.Y.; KNOPMAN, D.; VAN DYCK, C.H.; JAMES, B.D.; MARSON, D. (2008): «Interpreting the clinical significance of capacity scores for informed consent in Alzheimer disease clinical trials», *American Journal of Geriatric Psychiatry* (julio 2008), 16 (7), p. 568-574 (Epub, 12 junio 2008).

y (4) «elegir» (capacidad de dar a conocer de manera coherente una decisión). Algunos estudios comparativos consideran que otras escalas pueden ser iguales o mejores en determinadas situaciones.⁶ De estas otras escalas cabe destacar las siguientes: *Aid to Capacity Evaluation* (ACE),⁷ *Capacity Assessment Tool* (CAT),⁸ *Competency to Consent to Treatment Instrument* (CCTI),⁹ *Decision Assessment Measure* (DAM),¹⁰ *Hopemont Capacity Assessment Interview* (HCAI),¹¹ *Competency Interview Schedule* (CIS),¹² *Ontario Competency Questionnaire* (OCQ),¹³ *Fitten's Clinical Vignettes* (FCV),¹⁴ *Hopkins Competency Assessment Tool* (HCAT)¹⁵ y *Structured Interview for Competency and Incompetency Assessment and Ranking Inventory* (SICIATRI).¹⁶

-
- 6 DUNN, L. B. [et al.] (2006): «Assessing decisional capacity for clinical research or treatment: A review of instruments». *American Journal of Psychiatry* (agosto 2006), 163, p. 1323-1334.
 - 7 ETCHELLS, E. [et al.] (1999): «Assessment of patients capacity to consent to treatment», *Journal of General Internal Medicine*, 1999, 14, p. 27-34.
 - 8 CARNEY, M. [et al.] (2001): «The development and piloting of a Capacity Assessment Tool», *The Journal of Clinical Ethics*, 2001, 12, p. 17-23.
 - 9 MARSON, D.C. [et al.] (1995): «Neuropsychological predictors of competency in Alzheimer's disease using a rational reason legal standard», *Archives of Neurology*, 1995, 52, p. 955-959.
 - 10 WONG, J.G. [et al.] (2000): «The capacity of people with a mental disability to make a health care decision», *Psychological Medicina*, 2000, 30, p. 295-306.
 - 11 EDELSTEIN, B. (1999): *Hopemont Capacity Assessment Interview Manual and Scoring Guide*, Mongantown, W.V., West Virginia University, 1999.
 - 12 BEAN, GR. [et al.] (1994): «The psychometric properties of the competency interview schedule», *Canadian Journal of Psychiatry*, 39, p. 368-376.
 - 13 DRAPER, R.J.; DAWSON, D. (1990): «Competence to consent to treatment: A guide for the psychiatrist», *Canadian Journal of Psychiatry*, 35, p. 285-289.
 - 14 FITTEN, L.J.; WAITE, M. S. (1990): «Impact of medical hospitalization on treatment decision-making capacity in the elderly», *Archives of Internal Medicine*, 150, p. 1717-1721.
 - 15 JANOFSKY, J.S.; MCCARTHY, R.J.; FOLSTEIN, M. F. (1992): «The Hopkins Competency Assessment Test: A brief method for evaluating patients' capacity to give informed consent», *Hospital and Community Psychiatry*, 43, p. 132-136.
 - 16 TOMODA, A. [et al.] (1997): «Validity and reliability of structured interview for competency incompetency assessment testing and ranking inventory», *Journal of Clinical Psychology*, 53, p. 443-450.

Es interesante la aportación de la Escala Móvil de Capacidad defendida y desarrollada por James Drane¹⁷ y Allen Buchanan y Dan Brock.¹⁸ En esta escala se considera que el umbral por debajo del cual la persona es incapaz de tomar una decisión es variable y depende de la importancia y gravedad de la decisión. Una persona puede tener capacidad para dar el consentimiento a tratamientos o estudios clínicos de bajo riesgo y mucho beneficio, pero no de alto riesgo y complicados. Esta escala móvil se divide en tres niveles que dependen del balance beneficio/riesgo, de tal manera que se exige más capacidad para tomar decisiones cuanto mayor es el riesgo y mayor el posible mal, y en estos casos, también se exige mayor certeza en la valoración. De entre las críticas que ha recibido la Escala Móvil de Capacidad hay que destacar las de Wilks, Cale y Demarco¹⁹, Wicclair²⁰ y Beauchamp y Childress.²¹

- ii. Los instrumentos más utilizados para evaluar la capacidad de dar el consentimiento para participar en un estudio clínico son los siguientes:
 - *MacArthur Competence Assessment Tool-Clinical Research* (McCAT-CR).²² El más utilizado y reconocido para evaluar la capacidad de dar el consentimiento informado en un estudio clínico. El tiempo de administración es de 15 a 30 minutos, y el formato, una entrevista semiestructurada.

-
- 17 DRANE, J. (1984): «Competency to give an informed consent. A model for making clinical assessments», *JAMA (The Journal of the American Medical Association)*, vol. 252, nº 7, p. 925-927. (1985): «The many faces of competency», *The Hastings Center Report*, vol. 15, nº 2, p. 17-21.
 - 18 BUCHANAN, A.; BROCK, D.W. (1989): *Deciding for others. The ethics of surrogate decision-making*, Nueva York, Oxford University Press. BUCHANAN, A. (2004): «Mental capacity, legal competence and consent to treatment», *Journal of de Royal Society of Medicine*, nº 97, p. 415-420.
 - 19 WILKS, I. (1997): «The debate over risk-related standards of competence», *Bioethics*, 11, p. 419-420. (1999): «Asymmetrical competence» *Bioethics*, 13, p. 154-159. CALE, GR. S. (1999): «Risk-related standards of competence: Continuing the debate over risk-related standards of competence», *Bioethics*, 13, p. 131-148. DEMARCO, J.P. (2002): «Competence and paternalism», *Bioethics*, 16 (3), p. 231-245.
 - 20 WICCLAIR, M. R. (1991): «Patient decision-making capacity and risk», *Bioethics*, vol. 5, nº 2, p. 95. (1991): «A response to brock and skene», *Bioethics*, vol. 5, nº 2, p. 120.
 - 21 BEAUCHAMP, T.L.; CHILDRESS, J.F. (1994): *Principles of Biomedical Ethics (Fourth Edition)* (trad. castellana de Gracia, T., Júdez F.J. y Feito, L.: *Principios de ética biomédica*, Masson, Barcelona 1998, p. 130-134).
 - 22 APPELBAUM, T.L.; GRISSO T. (2001): *MacArthur Competence Assessment Tool for Clinical Research*, Sarasota (Florida), Professional Resource Press.

- *Evaluation to Sign Consent (ESC)*.²³ El tiempo de administración es de 5 a 10 minutos y el formato es un cuestionario de 5 temas después de haber realizado el proceso de información.
- *Quality of Informed Consent (QuIC)*.²⁴ El tiempo de administración es inferior a 10 minutos y tiene una parte objetiva de diversas opciones y una parte subjetiva de comprensión.
- *Deaconess Informed Consent Comprehension Test (DICCT)*.²⁵ El tiempo de administración es inferior a 10 minutos, y el formato, una entrevista estructurada.
- *Two-part Consent Form*.²⁶ Una parte autoadministrada y una entrevista semiestructurada.
- *California Scale of Appreciation (CSA)*.²⁷ El tiempo de administración es de 10 a 20 minutos y el formato es una entrevista estructurada.
- *Competency Assessment Interview (CAI)*.²⁸ Entrevista estructurada, con viñetas.
- *Informed Consent Survey (ICS)*.²⁹ El tiempo de administración es de unos 15 minutos, y el formato, una entrevista estructurada.

23 DERENZO, E.G.; CONLEY, R.R; LOVE, R.C. (1998): «Assessment of capacity to give consent to research participation: State of the art and beyond», *The Journal of Health Care Law and Policy*, 1, p. 66-87.

24 JOFFE, S. [et al.] (2001): «Quality of informed consent: A new measure of understanding among research subjects», *Journal of the National Cancer Institute*, 93, p. 139-147.

25 MILLER, C.K. [et al.] (1996): «The Deaconess Informed Consent Comprehension Test: An assessment tool for clinical research subjects», *Pharmacotherapy*, 16, p. 872-878.

26 ROTH, L.H. [et al.] (1982): «Competency to decide about treatment or research: An overview of some empirical data», *International Journal of Law and Psychiatry*, 5, p. 29-50. MILLER, R.; WILLNER, H.S. (1974): «The Two-part Consent Form: a suggestion for promoting free and informed consent», *New England Journal of Medicine*, 290, p. 964-966.

27 SAKS, E.R. (2002): «The California Scale of Appreciation: A new instrument to measure the appreciation component of capacity to consent to research», *American Journal of Geriatric Psychiatry*, 10, p. 166-174.

28 STANLEY, B. [et al.] (1984): «The elderly patient and informed consent: empirical findings», *JAMA*, 252, p. 1302-1306.

29 WIRSHING, D.A. [et al.] (1998): «Informed consent: Assessment of comprehension», *American Journal of Psychiatry*, 155, p. 1508-1511.

- *Brief Informed Consent Test (BICT)*.³⁰ El tiempo de administración es de 5 a 10 minutos y el formato es un cuestionario de 11 ítems a los que hay que responder sí o no.
- *Vignette methods described by Schmand et al.*³¹ y *Sachs et al.*³² El tiempo de administración es de unos 15 minutos y el formato es una entrevista estructurada.
- *University of California, San Diego Brief Assessment of Capacity to Consent (UBACC)*.³³

15.3 No hay una necesaria relación entre trastorno mental e incapacidad para la toma de decisiones

Algunos estudios indican que no hay una correlación necesaria entre los valores de las escalas de valoración de la capacidad para tomar decisiones y las escalas de medición del trastorno mental³⁴, lo que también señala que no hay una relación necesaria entre trastorno mental e incapacidad para la toma de decisiones, y que es aconsejable hacer un examen de capacidad de decisión individualizado.³⁵

-
- 30 BUCKLES, V.D. [et al.] (2003): «Understanding of informed consent by demented individual», *Neurology*, 61, p. 1662-1666.
- 31 SCHMAND, B. [et al.] (1999): «Assessment of mental competency in community-dwelling elderly», *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 13, p. 80-87.
- 32 SACHS, G. [et al.] (1994): «Ethical aspects of dementia research: informed consent and proxy consent», *Journal of Clinical Research*, 42, p. 403-412.
- 33 DILIP, V.; JESTE, M.D. [et al.] (2007): «A new brief instrument for assessing decisional capacity for clinical research», *Archives of General Psychiatry*, 64 (8), p. 966-974.
- 34 Cabe destacar, entre otros: DILIP, V.; JESTE, M.D.; SAKS, E.S. (2006): «Decisional capacity in mental illness and substance use disorders: empirical database and policy implications», *Behavioral Sciences and the Law*, 24, p. 607-628. BARTON, W.; PALMER, PH.D. [et al.] (2005): «Assessment of capacity to consent to research among older person with schiphrenia, Alhzeimer disease, or diabetes mellitus», *Archives of General Psychiatry*, vol. 62, juliol 2005. LUI, V.W.C. [et al.] (2009): «Capacity to make treatment decisions in Chinese older persons with very mild dementia and mild Alzheimer disease», *American Journal of Geriatric Psychiatry*, 17 (5), p. 428-436. SIMÓN-LORDA, P. (2008): «La capacidad de los pacientes para tomar decisiones: una tarea todavía pendiente», o.c.
- 35 El estudio de WARNER, J.; MCCARNEY, R.; GRIFFIN, M.; HILL, K.; FISHER, P. [«Participation in dementia research: rates and correlates of capacity to give informed consent», *Journal of Medical Ethics* (març 2008), 34(3), p. 167-170], por ejemplo, indica que las pruebas cognitivas son insuficientes para evaluar la capacidad de decisión. Sobre la capacidad de tomar decisiones, véase BOADA ROVIRA, M.; ROBLES BAYÓN, A. (ed.) (2009): *Document Sitges 2009. Capacitat per prendre decisions durant l'evolució d'una demència: reflexions, drets i propostes d'avaluació*, Editorial Glosa, Barcelona, 2009.

Un diagnóstico de demencia no confiere automáticamente la incapacidad en la toma de decisiones, tal como señala la posición segunda del American Geriatrics Society Ethics Committee. Especialmente en las primeras etapas de la demencia, muchas personas siguen siendo capaces de tomar decisiones, incluida la de decidir si participan o no en una investigación.³⁶

Sin embargo, no hay duda de que la gravedad de algunas patologías mantiene una clara concordancia con la capacidad de tomar decisiones, por ejemplo, una enfermedad de Alzheimer grave (GDS-FAST ≥ 6), un retraso mental profundo (CI < 20) o una sintomatología psicótica grave.

36 AMERICAN GERIATRICS SOCIETY ETHICS COMMITTEE (2007): *Position Statement Informed Consent for Research on Human Subjects with Dementia AGS Ethics Committee*.

V. INFORMACIÓN

16. EL «CONSENTIMIENTO INFORMADO» ES UN PROCESO VOLUNTARIO DE INFORMACIÓN, DELIBERACIÓN, DECISIÓN Y, SI PROCEDE, AUTORIZACIÓN

Debe darse una información oral sin prisas, veraz, precisa, comprensible, continuada y adaptada a las condiciones y circunstancias de las personas a las cuales va dirigida. En estudios clínicos con riesgos y molestias, por pequeños que sean, debe dejarse un intervalo de tiempo razonable entre la información y el consentimiento.

Asimismo, el contenido de la hoja de información y de consentimiento debe ser veraz, preciso, comprensible y adaptado a las condiciones y circunstancias de las personas a las cuales va dirigida.

Hay que tener especial cuidado con la capacidad de comprensión de los pacientes, sobre todo si se hallan en una situación de vulnerabilidad, y también con la del tutor, curador, representante elegido o guardador de hecho, y asegurarse de que han entendido las características del estudio y las consecuencias de participar en él. En situaciones de especial vulnerabilidad, es fundamental que la decisión cuente con el apoyo necesario.

El consentimiento informado es un proceso de información, conversación, consulta, reflexión, decisión y, si procede, autorización que se plasma en un documento de consentimiento que firma el paciente o tutor y que acompaña la hoja de información. «El consentimiento éticamente válido es un proceso compartido de toma de decisiones basado en el respeto mutuo y la participación, no un ritual en el cual se recita el contenido de un formulario que detalla los riesgos de un tratamiento».¹

1 PRESIDENT'S COMMISSION FOR THE STUDY OF ETHICAL PROBLEMS IN MEDICINE AND BIOMEDICAL AND BEHAVIORAL RESEARCH (1982): *Making Health Care Decisions. The Ethical and Legal Implications of Informed Consent in the Patient-Practitioner Relationship*, Vol. 1, p. 2.

El investigador principal es el responsable de facilitar este proceso y de garantizar su excelencia ética y científica. Cuando el proceso de reclutamiento no lo pueda realizar el investigador principal, lo delegará a investigadores de su equipo que posean la formación y capacitación requeridas, el nombre de los cuáles figurará también en la hoja de consentimiento.

16.1 La calidad de la información

Según las declaraciones internacionales y la legislación vigente, y como norma general, no se puede hacer ninguna intervención en una persona en materia de salud sin su consentimiento informado y libre. La información debe darse en una entrevista, en condiciones y formatos accesibles y apropiados a las capacidades y necesidades de la persona afectada, y también por escrito. Debe darse sin prisa y debe ser veraz, precisa, comprensible, continuada y adaptada a las condiciones y circunstancias de las personas a las cuales va dirigida.²

Algunos déficits de comprensión están relacionados con la baja calidad del procedimiento y de la información que se da. Hay mucha literatura que describe el éxito de métodos para aumentar la capacidad de comprensión y decisión; por ejemplo, estructurar bien la información, preparar las entrevistas informativas, hacer buenos resúmenes, disponer de tiempo para la entrevista, reforzar la explicación con apoyo gráfico (vídeos, diapositivas, fotografías, dibujos), retroalimentación, etc.³

-
- 2 Art. 7 del Pacto internacional de los derechos civiles y políticos (1966/1976). Norma 4.8.7 de la Guía de buena práctica clínica CPMP/ICH/135/95. Art. 4 y 5 de la Directiva 2001/20/CE. Art. 4, 5 y 8 de la Ley española 41/2002. Comentario sobre la pauta 4 de las Pautas éticas internacionales para la investigación biomédica en seres humanos (2002). Art. 7 del RD 223/2004. Art. 13.1 del Protocolo adicional al convenio sobre los derechos humanos y la biomedicina, relativo a la investigación biomédica (2005). Art. 6 de la Declaración Universal sobre Bioética y Derechos Humanos (2005). Art. 4, 15 y 20.1 de la Ley española 14/2007. Art. 24 de la Declaración de Helsinki (2008).
 - 3 SIMÓN LORDA, P. (2004): «El consentimiento informado: alianza y contrato, deliberación y decisión», en COUCEIRO, A. (2004): *Ética en cuidados paliativos*, Triacastela, Madrid, p. 79-108. Una recopilación bibliográfica se puede encontrar en el capítulo “Métodos para aumentar la capacidad” del artículo de DILIP, V.; JESTE, M.D.; SAKS, E.S. (2006): «Decisional capacity in mental illness and substance use disorders: Empirical database and policy implications», o.c. Sobre la eficacia de la mejora de los procedimientos de autorización (*enhanced consent procedures*) y del consentimiento con experiencia (*experienced consent*), MITTAL, D.; PALMER, B.W.; DUNN, L.B.; LANDAS, R.; GHORMLEY, C.; BECK, C.; GOLSHAN, S.; BLEVINS, D.; JESTE, D.V. (2007): «Comparison of two enhanced consent procedures for patients with mild Alzheimer disease or mild cognitive impairment», *American Journal of Geriatric Psychiatry* (febrero 2007), 15 (2), p. 163-167, y OLDE RIKKERT, M. GR. M.; VAN DEN BERCKEN, J.H.L. (1997): «Experienced consent in geriatrics research: a new method to optimize the capacity to consent in frail elderly subjects», *Journal of Medical Ethics*, 1997, 23, p. 271-276.

El investigador que informa de las características del estudio clínico e invita a los afectados a participar debe comprobar, con respeto y tacto, que sus interlocutores han entendido aquello que les ha comunicado y que están en condiciones de tomar una decisión. Asimismo, debe adquirir el compromiso de informar sobre los hechos relevantes que se produzcan durante el transcurso del estudio y que puedan influir en la decisión de continuar participando en la investigación.

16.2 La importancia de la información oral

Sobre la importancia de la información oral, el Tribunal Supremo ha dicho lo siguiente: «La doctrina de esta Sala ha declarado con reiteración que la exigencia de la constancia escrita de la información tiene, para casos como el que se enjuicia, mero valor *ad probationem* (SSTS 2 octubre 1997; 26 enero y 10 noviembre 1998; 2 noviembre 2000; 2 julio 2002; 29 julio 2008), garantizar la constancia del consentimiento y de las condiciones en que se ha prestado, pero no puede sustituir a la información verbal, que es la más relevante para el paciente, [...]». También «ha declarado reiteradamente que la información clínica al paciente ha de ser puntual, correcta, veraz, leal, continuada, precisa y exhaustiva, es decir, que para la comprensión del destinatario se integre con los conocimientos a su alcance para poder entenderla debidamente y también ha de tratarse de información suficiente que permita contar con datos claros y precisos para poder decidir si se somete a la intervención que los servicios médicos le recomiendan o proponen».⁴

16.3 En estudios clínicos con riesgos o molestias, es imprescindible dar tiempo entre el momento de la invitación e información y el momento del consentimiento

A pesar de que las hojas de consentimiento dicen que la persona ha dispuesto del tiempo necesario para pensárselo y consultarlo con otras personas, en demasiadas ocasiones la invitación, la información y el consentimiento se realizan en la misma sesión. Si a esto le añadimos que el profesional sanitario que atiende al paciente es la persona responsable del reclutamiento, las posibilidades de coerción circunstancial aumentan (ver la pauta 19).

Como norma general, entre el momento de la invitación e información y el momento de la firma de la hoja de consentimiento, debería haber un tiempo prudencial para que el paciente, tutor, curador, representante elegido o

4 Tribunal Supremo. Sala Civil: STS 2/2009, de 21 de enero de 2009 (sentencia sobre responsabilidad civil médica) y STS 7752/2007, Resolución nº 1216/2007, de 28 de noviembre de 2007 (sentencia sobre responsabilidad médica), respectivamente.

guardador de hecho pudieran digerir la información, consultar a otras personas y valorar la conveniencia o no de participar en el estudio clínico.

El consentimiento para la participación en estudios clínicos sin riesgos ni molestias, por ejemplo, la administración de un test o entrevista, se pueden obtener en una misma sesión, pero advirtiendo, con palabras y gestos, del carácter absolutamente voluntario y que la negativa, en caso de producirse, no afectará en absoluto la relación.

16.4 La hoja de información y la hoja de consentimiento

El documento de consentimiento informado puede tener dos partes diferenciadas: la hoja de información y la hoja de consentimiento. La hoja de información suele tener más de una página y recoge, como hemos visto en las pautas anteriores, todo aquello significativo del estudio de forma veraz, precisa, comprensible y adaptada a las condiciones y circunstancias de las personas a las cuales va dirigida. En la hoja de consentimiento por escrito, que suele tener solo una página, el paciente —o si tiene una modificación legal de la capacidad de obrar, su representante legal— declara y firma que ha sido informado correctamente y que autoriza la participación en el estudio clínico (véanse las pautas del capítulo *VI. Consentimiento*). Además de la hoja de información, se debe facilitar al paciente o a su representante legal una copia de la hoja de consentimiento debidamente firmada por todas las partes.⁵

Según la legislación vigente, la hoja de información al paciente o a su tutor debe dar toda la información necesaria y debe estar redactada de manera veraz, precisa, comprensible y adaptada a las capacidades y condiciones de las personas a las cuales va dirigido.⁶

16.5 «Principio de diseño para todos», hojas de información adaptadas o con material de soporte para personas sin plena capacidad de decisión

El artículo 2 de la Ley española 51/2003 de igualdad de oportunidades, no discriminación y accesibilidad universal de las personas con discapacidad, dice que se inspira, entre otros, en los principios de accesibilidad universal y diseño para todos. El principio de accesibilidad universal hace referencia a «la condición que deben cumplir los entornos, procesos, bienes, productos y servicios, así como los objetos o instrumentos, utilizables y practicables por todas las personas en

⁵ Norma 4.8.11 de la Guía de buena práctica clínica CPMP/ICH/135/95.

⁶ Art. 1j, 3.2d, 4b y 5b de la Directiva 2001/20/CE del Parlamento Europeo y del Consejo. Art. 4, 5 y 8 de la Ley española 41/2002. Art. 4.1 de la Ley española 14/2007.

condiciones de seguridad y comodidad y de la forma más autónoma y natural posible», lo cual «presupone la estrategia de “diseño para todos” y se entiende sin perjuicio de los ajustes razonables que deban adoptarse». Y el principio de diseño para todos se refiere a «la actividad por la que se concibe o proyecta, desde el origen, y siempre que ello sea posible, entornos, procesos, bienes, productos, servicios, objetos, instrumentos, dispositivos o herramientas, de tal forma que puedan ser utilizados por todas las personas, en la mayor extensión posible».

Y el nuevo artículo 2.*m* del Real Decreto 223/2004 (modificado por el Real Decreto 1276/2011 de adaptación normativa a la Convención Internacional sobre los Derechos de las Personas con Discapacidad) dice lo siguiente: «Cuando quien haya de otorgar el consentimiento sea una persona con discapacidad, la información se le ofrecerá en formatos adecuados, según las reglas marcadas por el principio de diseño para todos, de manera que le resulte accesible y comprensible, y se arbitrarán las medidas de apoyo pertinentes para favorecer que pueda prestar por sí su consentimiento».

En algunas ocasiones, sin embargo, puede ser necesario que además de la hoja de información para los tutores, curadores, representantes elegidos o guardadores de hecho, disponer de una hoja de información o cualquier otro medio (por ejemplo, un vídeo) adaptado a las características y capacidades del paciente, que sirva de apoyo a la explicación oral y deje constancia de ella. En este sentido, el artículo 4.1 de la Ley española 14/2007 de investigación biomédica dice: «La información se prestará a las personas con discapacidad en condiciones y formatos accesibles apropiados a sus necesidades». Corresponde al promotor del estudio facilitar los procedimientos y los instrumentos que permitan a los investigadores y tutores hacerlo posible.

17. NO ES ADMISIBLE EL ENGAÑO U OCULTAMIENTO DE INFORMACIÓN

En estudios clínicos en fase II y III no es admisible el engaño o la ocultación de información significativa para el paciente de la cual no se le haya informado previamente.

La pauta 6 de las Pautas éticas internacionales para la investigación biomédica en seres humanos (2002) señala que mentir a los participantes es una táctica poco utilizada en la investigación biomédica y más usual en investigadores sociales y conductuales, que algunas veces informan expresamente de manera engañosa a los participantes para estudiar sus actitudes y comportamiento.

Las condiciones que se señalan para poder realizar este tipo de estudios, que son excepcionales, son las siguientes:

- i. No es posible ningún otro método de investigación.
- ii. No hay ningún tipo de riesgo ni molestia para los participantes.
- iii. Debe analizarse cuidadosamente el hecho de que los participantes puedan ofenderse por no haber sido informados al enterarse de que han participado en un estudio con condiciones falsas.
- iv. Hay fundamentos razonables de que se obtendrán avances significativos para la ciencia gracias a la investigación.
- v. El estudio clínico reúne las condiciones científicas y metodológicas requeridas.
- vi. Nada de lo que se omite en la información ocasionaría, si se supiera, que una persona razonable rehusara participar en él.
- vii. Una vez acabado el proceso con cada una de las personas, se les informará adecuadamente del engaño.
- viii. Se debe considerar la desaprobación de las personas que han sido engañadas como efectos adversos que pueden aconsejar suspender el estudio.
- ix. La persona puede no autorizar que el investigador use la información obtenida.

Sin embargo, hay razones éticas y jurídicas para considerar que en las fases II y III de un estudio clínico no es admisible ningún tipo de engaño u ocultación de información significativa para el paciente de la cual no se le haya informado previamente, aunque se cumplan escrupulosamente todas las condiciones señaladas anteriormente. El uso de placebo, por ejemplo, es una ocultación de información de la cual se ha informado previamente que se producirá y, por lo tanto, es éticamente admisible en algunas circunstancias.

Sin entrar a valorar si es éticamente correcto o no el engaño o la ocultación de información significativa para los participantes en investigadores sociales y conductuales, hay dos factores propios de los estudios clínicos en fase II y III que cabe tener en cuenta y que justifican esta pauta 17:

- i. Los pacientes a los que se recluta en estas fases padecen una enfermedad relacionada con el estudio clínico, lo cual los pone en una situación de condicionamiento y vulnerabilidad. Los motivos por los cuales participan en un estudio clínico no son, o no únicamente, la diversión, el aprendizaje, la solidaridad o la compensación económica, factores que suelen motivar la participación de personas sanas en ensayos clínicos, sino la necesidad de luchar contra la enfermedad. Garantizar la primera de las nueve condiciones antes señaladas (que los participantes no se puedan ofender cuando sepan la verdad o dispongan de toda la información), parece que no es posible con esta

motivación de participación y condición de vulnerabilidad, aunque se cumplan todas las otras.

- ii. La deontología profesional y la buena práctica clínica con los pacientes obliga a decir la verdad. También lo establece la ley, por ejemplo, el artículo 4.2 de la Ley española 41/2002 básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica («La información clínica forma parte de todas las actuaciones asistenciales, será verdadera, se comunicará al paciente de forma comprensible y adecuada a sus necesidades y le ayudará a tomar decisiones de acuerdo con su propia y libre voluntad»), y la Sentencia 7752/2007 del Tribunal Supremo («Esta Sala ha declarado reiteradamente que la información al paciente ha de ser puntual, correcta, veraz, leal, continuada, precisa y exhaustiva»).

18. «FALSA IDEA TERAPÉUTICA»

Cuando no se espera ningún beneficio directo para el paciente, en el proceso de información oral hay que garantizar que las personas afectadas no tienen una «falsa idea terapéutica» o «equivoco terapéutico» (therapeutic misconception).

El profesional que da la información debe comprobar que en estudios en los que no se esperan beneficios para el paciente, este, el tutor, el curador, el representante elegido o el guardador de hecho no tienen una «falsa idea terapéutica» o «equivoco terapéutico» (*therapeutic misconception*), es decir, que consideren erróneamente que la participación en la investigación puede ser beneficiosa para el paciente.⁷

7 APPELBAUM, P. LOREN, H.R.; LIDZ, CH.W.; BENSON, P.; WINSLADE, W. (1987): «False hopes and best data: consent to research and the therapeutic misconception», *The Hasting Center Report*, vol. 12, nº 2, p. 20. JOFFE, S. [*et al.*] (2001): «Quality of informed consent in cancer clinical trials: a cross-sectional survey», *The Lancet*, vol. 358, p. 1772-1777. BERTOLI, A.M. (2007): «Lack of correlation between satisfaction and knowledge in clinical trials participants: A pilot study», *Contemporary Clinical Trials*, 23 de mayo de 2007.

19. SOBRE LAS POSIBLES RELACIONES DE DEPENDENCIA ENTRE PACIENTE E INVESTIGADOR

La mejor manera de garantizar que no haya relaciones de dependencia entre el investigador y el paciente, tutor, curador, representante elegido o guardador de hecho en el proceso de información y consentimiento de un estudio clínico (también llamado «conflicto de intereses» o «conflicto de fidelidades»), es que los profesionales sanitarios no participen en ninguna investigación en la cual se recluten pacientes que ellos atiendan.

Si esto no es posible, el proceso de información y consentimiento debería realizarlo otro investigador. Y si esto tampoco es posible, en el proceso de información debería advertirse de este peligro, dejar constancia en la hoja de consentimiento de que no se ha intervenido en la decisión y siempre dar tiempo al paciente para que valore y consulte su decisión.

El artículo 26 de la Declaración de Helsinki (2008) insiste en el hecho de que «Al pedir el consentimiento informado para la participación en la investigación, el médico debe poner especial cuidado cuando el individuo potencial está vinculado con él por una relación de dependencia o si consiente bajo presión. En una situación así, el consentimiento informado debe ser pedido por una persona calificada adecuadamente y que nada tenga que ver con aquella relación de dependencia».

La cuestión de la posible relación de dependencia es especialmente delicada, porque la exigible buena relación terapéutica entre el profesional sanitario y el paciente, tutor, curador, representante elegido o guardador de hecho genera, como es natural, una relación de confianza y agradecimiento. El consentimiento libre significa que no hay coacción de ningún tipo, ni siquiera un consentimiento motivado por el sentimiento de deuda o gratitud.

La mejor manera de evitar con garantías las relaciones de dependencia en el reclutamiento en estudios clínicos es que el profesional sanitario no participe en las investigaciones en las cuales sus pacientes puedan ser o hayan sido reclutados. Y no solo para alejar la posibilidad de «pacientes cautivos», sino también de «profesionales sanitarios cautivos» por la investigación. En este sentido, no es desmesurado considerar —y lamentablemente la historia de

la investigación clínica lo atestigua—⁸ que puede haber situaciones en las cuales el interés personal del profesional en el estudio clínico provoque un sesgo en su protección del paciente y en su independencia en el momento de presentar la investigación y aconsejar la participación o no.⁹ Ahora bien, eso requeriría un esfuerzo económico y organizativo desmesurado que disminuiría significativamente la investigación clínica. Mientras tanto, son buenas medidas preventivas las siguientes:

- i. Que el proceso de información y consentimiento lo realice un investigador que no sea el profesional sanitario que atiende habitualmente al paciente.
- ii. La transparencia (en inglés *full disclosure*): que el profesional sanitario informe al paciente, tutor, curador, representante elegido o guardador de hecho del posible conflicto de intereses o fidelidades. La hoja de información también debería advertir de la posibilidad de este peligro y la hoja de consentimiento dejar constancia de que no ha intervenido en la decisión.
- iii. Dejar tiempo entre la información y el consentimiento para que el paciente, tutor, curador, representante elegido o guardador de hecho pueda pensar y consultar su decisión (ver pauta 16). En este sentido, las asociaciones de afectados pueden ser una fuente de información y de contraste.

8 La literatura sobre los horrores en la historia de los estudios clínicos es muy amplia. A modo de ejemplo: BRODY, H. (1998): *The ethics of biomedical research*, Oxford, Oxford University Press. ROTHMAN, D. (1991): *Strangers at the bedside*, Nueva York, Basic Books. ANNA, G.; GRODIN, M. (1992): *The Nazi Doctors and the Nuremberg Code*, Oxford, Oxford University Press. LUNA, F. (2001): *Ensayos de bioética*. Reflexiones desde el Sur, México, Fontamara. Hay que destacar que las aberraciones de la época nazi solo son una parte de una larga historia de abusos, que llegan hasta la segunda mitad del siglo XX. Por ejemplo, en la obra de WEYERS, W. (2003): *The abuse of man. An illustrated history of dubious medical experimentation* (Ardor Scribendi, LTD, Nueva York), la medicina nazi ocupa 2 de los 26 capítulos del libro (73 páginas de las más de 750 que tiene la obra).

9 Sobre el interés desmesurado de algunos profesionales sanitarios por publicar, conseguir brillantes descubrimientos, aumentar el prestigio o recibir incentivos de la industria farmacéutica, véase: EMANUEL, E.; STEINER, D. (1995): «Institutional conflict of interest», *New England Journal of Medicine*, vol. 332, 1995, p. 262-267. WEATHERALL, D. (2000): «ACADEMIA AND INDUSTRY: INCREASINGLY UNEASY BEDFELLOWS», *THE LANCET*, VOL. 355, 2000, P. 1574. BODENHEIMER, TH. (2000): «Uneasy alliance. Clinical investigators and the pharmaceutical industry», *New England Journal of Medicine*, vol. 342, 2000, p. 1539-1544. Sobre las relaciones de dependencia y conflicto de fidelidades: MACKLIN, R. (2010): *La ética y la investigación clínica*, Cuadernos de la Fundació Víctor Grifols i Lucas, Barcelona.

20. POSIBLE SITUACIÓN DE DESAZÓN DEL TUTOR, CURADOR, REPRESENTANTE ELEGIDO O GUARDADOR DE HECHO ►

Cuando la ponderación de los hipotéticos beneficios directos y de los riesgos y las molestias previstos no es claramente a favor del paciente y el consentimiento es por representación, la información oral y escrita debería advertir que hay que prestar atención a la influencia que puede tener la posible desazón de impotencia ante la enfermedad o incluso de deuda con el paciente, y recordar la necesidad de una decisión adecuada a las circunstancias y proporcionada a las necesidades del paciente.

No solo no debe generarse una falsa idea terapéutica (véase la pauta 18), sino que también debe procurarse que el tutor, curador, representante elegido o guardador de hecho no se aferre incondicionalmente a la investigación clínica como consecuencia de la no aceptación de la enfermedad o la situación, o de una desazón de impotencia ante la enfermedad, o de un sentimiento de deber, o incluso de culpa o deuda no satisfecha con el paciente, por ejemplo, por no haber actuado en su momento, o para compensar otros déficits, o para tranquilizar remordimientos... En estas situaciones, sería conveniente que el investigador que da la información y realiza el reclutamiento y la hoja de información advirtiera del peligro de dejarse llevar por estos sentimientos. En situaciones como estas, los clínicos han de saber diferenciar entre falsas y buenas esperanzas.¹⁰

21. CUESTIONES SOBRE LAS CUALES ES IMPRESCINDIBLE INFORMAR ORALMENTE Y POR ESCRITO ►

Se informará oralmente y por escrito de las treinta y ocho cuestiones que se señalan en esta pauta que sean procedentes.

¹⁰ BROGGI, M.A. (2010): «El clínico y la esperanza del enfermo», *Med Clin (Barc)*. 2010; 134 (5): 218-221.

Según la deontología, las declaraciones internacionales y la legislación vigente, antes de obtener el consentimiento, debe proporcionarse al paciente, tutor, curador, representante elegido o guardador de hecho la información siguiente:¹¹

1. Que se le invita a participar en el estudio y las razones para hacerlo.
2. Que la participación es absolutamente voluntaria y que puede negarse a participar y retirarse del estudio en cualquier momento sin tener que dar explicaciones y sin que eso repercuta de ninguna manera en la calidad de su asistencia sanitaria.¹²
3. Que puede hacer todo tipo de preguntas relacionadas con la investigación al responsable o colaboradores del estudio.
4. Que si quiere, antes de dar el consentimiento se tome el tiempo necesario para consultarlo con otras personas (familiares, amigos, médico de cabecera...).
5. Los objetivos del estudio.
6. Identificar y explicar el procedimiento experimental (fármaco, intervención quirúrgica, grupo terapéutico, prueba pronóstica, entrevista clínica...).
7. La denominación genérica del producto de estudio, si procede.
8. El número de participantes previstos.
9. Las condiciones de inclusión, de exclusión y de finalización anticipada de la investigación.
10. Los centros y/o países que está previsto que participen en él.
11. El tipo y las características del diseño del estudio (por ejemplo, aleatoriedad, doble ciego, placebo...).
12. En estudios aleatorizados, la probabilidad de asignación en cada grupo de tratamiento.
13. En estudios con placebo, en qué consiste.

11 Pauta 3.3 de las Pautas para la buena práctica clínica (BPC) en ensayos con productos farmacéuticos (OMS-1995). Norma 4.8.10 de la Guía de buena práctica clínica CPMP/ICH/135/95. Art. 4 de la Ley española 41/2002. Art. 3.2 de la Directiva 2001/20/CE. Comentario sobre la pauta 4 y la pauta 5 de las Pautas éticas internacionales para la investigación biomédica en seres humanos (2002). Art. 7 del RD 223/2004. Art. 13.2 del Protocolo adicional al convenio sobre los derechos humanos y la biomedicina, relativo a la investigación biomédica (2005). Art. 21 de la Declaración Universal sobre Bioética y Derechos Humanos (2005). Art. 15 de la Ley española 14/2007. Art. 24 y 33 de la Declaración de Helsinki (2008).

12 Art. 7.5 del DR 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos. Art. 6 de la Declaración Universal sobre Bioética y Derechos Humanos (2005). Art. 4.3, 4.4 y 14.4 de la Ley española 14/2007. Art. 24 y 34 de la Declaración de Helsinki.

14. En estudios con placebo, la posible evolución de la patología durante el periodo en que el participante recibirá placebo.
15. Los beneficios directos que se esperan obtener.
16. Los beneficios no directos que se esperan obtener.
17. Las valoraciones de la ecuación beneficios/riesgos y molestias (ver escala BRIMEC). [Pendiente de revisión Guía-2015]
18. Las medidas previstas para reaccionar a eventuales acontecimientos adversos y a las preocupaciones de los participantes en la investigación, si procede.
19. Los procedimientos preventivos, diagnósticos y terapéuticos alternativos (habituales) disponibles y las ventajas e inconvenientes con respecto a lo que se propone en el estudio clínico, si procede.
20. Cuál es la duración esperada de la participación del paciente y, si procede, del acompañante.
21. Los procedimientos que requiere el estudio (número de visitas, tipo y número de exploraciones...) y las diferencias con la atención clínica habitual (si hay más visitas, más pruebas y/o si son diferentes...).
22. Las circunstancias y/o razones previsibles que pueden motivar la finalización de la participación en el estudio, si procede.
23. Si procede, que de acuerdo con la legislación vigente, después de la realización del ensayo clínico no se le podrá seguir administrando la medicación en estudio si ésta no ha sido autorizada por la Administración sanitaria como especialidad farmacéutica con esta indicación o condiciones de uso. Y que podría ocurrir que aunque esta medicación sea autorizada, el Sistema Nacional de Salud decida no financiar su uso.
24. Cuáles son las responsabilidades del tutor, curador, representante elegido o guardador de hecho y los deberes de colaboración del participante, si procede.
25. Las disposiciones tomadas para garantizar el respeto a la intimidad de las personas y la confidencialidad de los datos de carácter personal, de acuerdo con las exigencias previstas en la legislación, tanto en el propio país como en otros, en caso de transferencia de datos.
26. Del proceso de cancelación o destrucción de los datos de carácter personal cuando hayan dejado de ser necesarios o pertinentes para la finalidad para la cual fueron solicitados o registrados y en los plazos que establece la ley, si procede.
27. Las personas que tendrán acceso directo a los datos personales (monitores, auditores, CEI y autoridades competentes), si procede.

28. Que tiene derecho de acceso, rectificación, cancelación y oposición de sus registros de la base de datos del estudio, y la persona o lugar donde se tiene que dirigir para ejercerlo, si procede. Y que el ejercicio de este derecho no podrá tener eficacia retroactiva respecto a los datos que ya hubieran sido procesados hasta el momento.
29. Que se les informará de los hechos relevantes que surjan durante el transcurso del estudio que puedan influir en la decisión de continuar participando en la investigación y, si quieren, de los resultados finales siempre que sea posible y pertinente para la salud del participante, si procede.
30. Del compromiso que, cuando se publiquen los resultados, si el interesado quiere se le facilitará una copia o el acceso a dichos resultados.¹³
31. Cuál es la afiliación institucional de los investigadores, quiénes son los patrocinadores de la investigación, el origen de la financiación, la propiedad y, siempre que sea posible, la utilización posterior (sobre todo si es comercial) de los resultados de la investigación y de los datos o de los materiales biológicos.
32. En los estudios sin beneficios directos previstos para el paciente se suele apelar a la solidaridad, al progreso de la ciencia y al bienestar de la humanidad. En estos casos más que nunca, el paciente, tutor, curador, representante elegido o guardador de hecho debe ser informado si el estudio tiene, o no, intereses comerciales y de quién es la propiedad. No se puede permitir apelar a las motivaciones altruistas de los participantes sin explicar también las motivaciones de los promotores.
33. Si el participante recibirá o no una compensación económica y las condiciones de esta (el reintegro de los gastos extraordinarios o pérdidas de productividad que se prevean por la participación en el estudio). (Véase la pauta 23).
34. Si el centro sanitario y/o los profesionales recibirán, o no, alguna compensación económica por la tarea realizada en el estudio clínico.
35. En caso de ensayo clínico, referencia a la contratación y cobertura de una póliza de seguro de responsabilidad civil por los posibles perjuicios

13 Art. 27.2 de la Ley española 14/2007 de Investigación Biomédica. Hay que mencionar aquí el artículo 5.5 de esta Ley, que dice: «Si no fuera posible publicar los resultados de una investigación sin identificar a la persona que participó en la misma o que aportó muestras biológicas, tales resultados solo podrán ser publicados cuando haya mediado el consentimiento previo y expreso de aquella».

que pueda causar el ensayo (con el nombre de la compañía y el número de póliza).¹⁴

36. Los posibles conflictos de intereses.¹⁵

37. Si se obtienen muestras biológicas:

- de la *anonimización*, si procede;
 - que después de la *anonimización* ya no será posible ejercer el acceso, rectificación, cancelación y oposición;
 - que la muestra puede ser cedida o utilizada por terceros (por ejemplo, laboratorios externos) o no, y el proceso de autorización;
 - si se tiene previsto destruirlas cuando se acabe la investigación y, si no es así, los detalles sobre su almacenaje (dónde, cómo, por cuánto tiempo y su disposición final);
 - posible uso futuro, y que tienen el derecho de decidir sobre este uso futuro, de hacer destruir el material y de negarse a su almacenaje.
1. Que un Comité de Ética de la Investigación ha aprobado o autorizado el protocolo de investigación (con los datos de contacto) o la comisión de investigación o similar, si procede.
 2. El nombre del investigador principal del centro y los datos de contacto del responsable.

22. GUÍAS INFORMATIVAS SOBRE LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Los pacientes, tutores, curadores, representantes elegidos y guardadores de hecho deberían disponer, además de la hoja de información, de una guía que les explique qué es y qué significa participar en un estudio clínico y que les oriente y facilite el proceso de deliberación.

14 Tal como señala la Ley española 14/2007, «Las personas que hayan sufrido daños como consecuencia de su participación en un proyecto de investigación, recibirán la compensación que corresponda» (art. 18.1). «Se presume, salvo prueba en contrario, que los daños que afecten a la salud de la persona sujeta a la investigación, durante su realización y en el año siguiente a su terminación, se han producido como consecuencia de la investigación. Sin embargo, una vez concluido el año, el sujeto de aquélla estará obligado a probar el daño y el nexo entre la investigación y el daño producido» (art. 18.4).

15 El principal conflicto de intereses que se puede producir es el denominado «conflicto de fidelidades», cuando en un mismo profesional o equipo coinciden las funciones de asistencia sanitaria e investigación clínica (ver pauta 19). En este sentido es importante evitar conceptos como «su médico de estudio», que fusionen ambos roles.

La mayoría de las veces no es fácil decidir participar o no en una investigación clínica. Y en algunas ocasiones se convierte en una cuestión extraordinariamente difícil; por ejemplo, cuando sea decisión de otra persona y los beneficios esperados inciertos y los riesgos y las molestias elevados. La información científica que da el investigador y la hoja de información es importantísima, pero lo que situará las personas afectadas en una situación problemática no es, o no debería ser, la comprensión del estudio, sino la valoración de si vale la pena participar o no. Demasiado a menudo damos por hecho que las personas saben o tienen facilidad para entender qué es un estudio clínico, para qué sirve, qué significa participar y qué variables éticas intervienen y deben tenerse en cuenta, lo que no siempre es así.

Sin desmerecer en ningún momento la importancia del apoyo que debe dar el investigador y lo que pueden dar los profesionales sanitarios que atienden a los pacientes, sería muy conveniente que los pacientes, tutores, curadores, representantes elegidos o guardadores de hecho dispusieran de guías informativas sobre la investigación clínica y sobre los procesos de decisión.¹⁶

23. INCENTIVOS POR PARTICIPAR EN UN ESTUDIO CLÍNICO

No se puede dar ningún incentivo o estímulo económico; solo se pueden retribuir los gastos generados por participar en la investigación. Si en el transcurso del estudio se da algún regalo, en ningún caso puede tener un valor persuasivo y este gesto debería ser aprobado por el CEI.

23.1 La normativa

La legislación vigente prohíbe cualquier forma de estímulo económico por participar en un estudio clínico. Solo permite el reintegro de los gastos extraordinarios y pérdidas de productividad que deriven de la participación en el ensayo. El artículo 3.8 del RD 223/2004, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, dice así: «Los sujetos participantes en ensayos clínicos sin beneficio potencial directo para el sujeto en investigación recibirán del promotor la compensación pactada por las molestias sufridas. La cuantía de la compensación económica estará en relación con las características del ensayo, pero en ningún caso será tan elevada como para inducir a un sujeto a participar por motivos distintos del interés por el avance científico. La contraprestación que se hubiera pactado por la participación voluntaria en el ensayo se percibirá en

16 El Observatorio de ética aplicada a la intervención social ha realizado una guía de estas características: *Alzheimer i recerca clínica. Guia per a pacients i cuidadors convidats a participar en un estudi clínic*, que se puede consultar en <http://www.campusarнау.org/2009/downloads/guia-alzheimer-i-recerca-clinica.pdf>

todo caso, si bien se reducirá proporcionalmente según la participación del sujeto en la experimentación, en el supuesto de que decida revocar su consentimiento y abandonar el ensayo. En los casos extraordinarios de investigaciones sin beneficio potencial directo para el sujeto en investigación en menores e incapaces, para evitar la posible explotación de estos sujetos, no se producirá ninguna compensación económica por parte del promotor, a excepción del reintegro de los gastos extraordinarios y pérdidas de productividad que se deriven de la participación del sujeto en el ensayo». Y el 3.9 lo siguiente: «Los sujetos que participen en ensayos con un posible beneficio potencial directo para el sujeto de investigación o sus representantes legales únicamente podrán recibir del promotor el reintegro de los gastos extraordinarios y pérdidas de productividad que se deriven de su participación en el ensayo».¹⁷

23.2 Regalos

En algunas investigaciones los promotores hacen algún presente a las personas que participan en ellas. Estos actos tendrían que ser previamente autorizados por el CEI y en ningún caso pueden suponer un incentivo.

24. CONSENTIMIENTO INFORMADO DE ANÁLISIS GENÉTICOS

Si se pretende hacer un análisis genético, es necesario proporcionar información expresa y específica y el consentimiento correspondiente.

Tal como señala la legislación vigente, es necesario el consentimiento expreso y específico por escrito —y evidentemente oral— para la realización de un análisis genético.¹⁸

25. INFORMACIÓN A LAS ASOCIACIONES DE AFECTADOS

Las asociaciones de afectados deberían estar informadas de los estudios clínicos que se realizan y poder ofrecer así un servicio de apoyo a las personas que se plantean participar en ellos.

¹⁷ Ver también el artículo 5.d de la Directiva 2001/20/CE y el artículo 15 de la Declaración Universal sobre Bioética y Derechos Humanos (2005).

¹⁸ Art. 48.1 de la Ley española 14/2007.

Si las asociaciones de afectados estuvieran informadas de los estudios clínicos que se realizan en su ámbito de influencia, los pacientes, tutores, curadores, representantes elegidos o guardadores de hecho podrían disponer de otro punto de información y apoyo en el proceso de decisión. En este sentido, hay que recordar que la Directiva 2001/20/CE del Parlamento Europeo y del Consejo establece, después de decir que el participante en el ensayo o su representante legal deben recibir la información necesaria del investigador, que «los participantes deben disponer de un punto de contacto, donde puedan obtener más información» (art. 3.4).

VI. CONSENTIMIENTO

26. EL CONTENIDO DE LA HOJA DE CONSENTIMIENTO ►

Hay tres modalidades de hoja de consentimiento: i) pacientes mayores de edad con plena capacidad de decisión; ii) pacientes sin plena capacidad de decisión pero sin modificación legal de la capacidad de obra; y iii), para los tutores de personas con modificación legal de la capacidad de obrar o menores de edad.

Debería firmarse únicamente uno de estos documentos, cada uno de los cuales debería contener las cuestiones que se señalan en esta pauta.

26.1 Contenido de la hoja de consentimiento para pacientes mayores de edad con plena capacidad de decisión

1. Título del estudio clínico.
2. Yo (nombre y apellidos del paciente).
3. He sido informado oralmente, sin prisas y de un modo comprensible sobre el estudio por el investigador (nombre y apellidos del investigador).
4. He podido realizar todas las preguntas que he considerado necesarias.
5. He recibido la información suficiente y satisfactoria.
6. He leído y entendido la hoja de información.
7. He tenido tiempo suficiente para considerar mi participación en el estudio.
8. Entiendo que mi participación es voluntaria.
9. Entiendo que los riesgos y las principales molestias de mi participación en el estudio son... (Se propone introducir esta información a partir de aquello señalado en la pauta 27).
10. Entiendo que me puedo retirar del estudio:
 - Cuando quiera.
 - Sin tener que dar explicaciones.
 - Sin que esto repercuta en mi atención sanitaria.

11. Doy mi conformidad para participar en el estudio.
12. Firma del paciente y del investigador.
13. Lugar y fecha.

26.2 Contenido de la hoja de consentimiento para personas sin plena capacidad de decisión pero sin modificación legal de la capacidad de obrar

Igual que el anterior, menos el punto 12), que debería decir:

12. Firma del paciente, del representante elegido, guardador de hecho, o el testimonio y del investigador. Debería especificarse la relación que el guardador de hecho o el testigo mantienen con el paciente (por ejemplo, el grado de parentesco).

26.3 Contenido de la hoja de consentimiento para situaciones de personas incapacitadas legalmente o menores de edad

1. Título del estudio clínico.
2. Yo (nombre y apellidos del tutor).
3. En calidad de tutor de (nombre y apellidos del paciente).
4. Hemos sido informados oralmente, sin prisas y de un modo comprensible sobre el estudio por el investigador (nombre y apellidos del investigador).
5. Hemos podido realizar las preguntas que hemos considerado necesarias.
6. Hemos recibido la información suficiente y satisfactoria.
7. Hemos leído y entendido la hoja de información.
8. Hemos tenido tiempo suficiente para considerar la participación en el estudio.
9. Entendemos que la participación en el estudio es voluntaria.
10. Entendemos que los riesgos y las principales molestias que comporta la participación en el estudio son... (Se propone introducir esta información a partir de aquello señalado en la pauta 27).
11. Declaro que el paciente no se ha manifestado en contra de participar en estos tipos de investigación y que, por lo tanto, esta autorización tiene su asentimiento o representa su supuesta voluntad.
12. Entiendo que nos podemos retirar del estudio:
 - Cuando queramos.
 - Sin tener que dar explicaciones.
 - Sin que esto repercuta en nuestra atención sanitaria.

13. Doy mi conformidad para que la persona a la que tutelo participe en el estudio clínico.
14. Firma del representante elegido, si es posible del paciente dando su asentimiento (o si tiene más de doce años), y del investigador.
15. Lugar y fecha.

27. CONCRECIÓN DE LOS RIESGOS EN LA HOJA DE CONSENTIMIENTO

Cuando hay una hoja de información y una de consentimiento, en esta última deberían concretarse los principales riesgos a los que se somete el paciente.

La hoja de consentimiento por escrito es el documento probatorio de que el paciente o su representante legal han recibido toda la información pertinente y de una manera adecuada. Cuando hay una hoja de información y una de consentimiento, en esta última se reiteran algunos de los principales aspectos de procedimiento que ya figuran en la hoja de información, pero no los principales riesgos –y las principales molestias si son significativas– a los cuales se someterá el paciente. En tanto que documento probatorio, deberían figurar, puesto que es uno de los aspectos más importantes para el paciente y lo que puede ser motivo de litigio.

28. LA VOLUNTAD DE LAS PERSONAS SIN PLENA CAPACIDAD DE DECISIÓN PERO SIN MODIFICACIÓN LEGAL DE LA CAPACIDAD DE OBRAR ►

Cuando el paciente no tiene plena capacidad de decisión y no le ha sido modificada legalmente la capacidad de obrar, prevalece su decisión. En casos excepcionales en que se considerase que, por su bien, no es prudente atender su voluntad, debería intervenir el juez.

La legislación vigente señala que el consentimiento por representación solo es posible en los casos de modificación legal de la capacidad de obrar o de intervenciones indispensables y urgentes.¹ Si la persona no es plenamente capaz de dar el consentimiento pero no tiene una modificación legal de la capacidad de obrar, como criterio general debe respetarse su voluntad.

1 Art. 9 de la Ley española 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica.

Ahora bien, en situaciones excepcionales puede ocurrir que:

- i. El paciente quiera participar en un estudio, a pesar de que haya muchas posibilidades de que le sea perjudicial, y la persona o personas que lo cuidan consideren que no debería hacerlo.
- ii. El paciente quiera participar en un estudio en el que no es posible valorar si le será beneficioso o no, y la persona o personas que lo cuidan consideren que no debería hacerlo.
- iii. El paciente no quiera participar en un estudio con muchas posibilidades de que le sea beneficioso, y la persona o personas que lo cuidan consideren que sería bueno para él hacerlo.

En estas tres situaciones solo un juez puede romper la obligación de atender la voluntad de la persona afectada, porque solo el poder judicial puede suspender el ejercicio del derecho a la libertad. Por lo tanto, debería iniciarse un proceso de modificación legal de la capacidad de obrar y, si es necesario tomar una decisión rápida, pedir al juez la aplicación de medidas cautelares.²

29. EL CONSENTIMIENTO DADO POR LOS CUIDADORES PRINCIPALES ►

Cuando el paciente no tiene plena capacidad de decisión y no ha sido modificada legalmente su capacidad de obrar, se debe obtener también la autorización de las personas que lo cuidan, aunque esto a día de hoy no está previsto legalmente.

Cuando el paciente no tiene plena capacidad de comprensión y decisión para participar en un estudio clínico y no ha sido modificada legalmente su capacidad de obrar, la decisión de participar o no en un estudio clínico se debe extender al círculo de personas que lo cuidan. En estas situaciones, la «decisión compartida», la «toma de decisiones con apoyo» (*supported decision-making*) o las redes de apoyo (*support networks*) son muy importantes, tal y como señalan, entre otros, el artículo 12.3 de la Convención sobre los Derechos de las Personas con Discapacidad (2006) y el informe del Comisionado de los Derechos Humanos del Consejo de Europa *¿Quién decide? El derecho sobre la capacidad legal de las personas con discapacidad intelectual y psicosocial* (2012).

El art. 12.3 de la Convención dice que «Los Estados Partes adoptarán las medidas pertinentes para proporcionar acceso a las personas con discapacidad al apoyo que puedan necesitar en el ejercicio de su capacidad jurídica». Y el informe del Consejo de Europa recomienda revisar la legislación existente

² Art. 762 de la Ley de Enjuiciamiento Civil.

sobre la capacidad jurídica desarrollando formas de decisión alternativas y variadas para aquellas personas que necesitan ayuda, y cita la *Representation Agreement Act* (1966) de Canadá como un ejemplo de buenas prácticas.

Actualmente, la decisión compartida entre el paciente y el cuidador principal o persona de confianza ya se considera una buena práctica clínica. Es por ello que en algunas hojas de consentimiento se pide, al lado del espacio para la firma del paciente, la firma de la persona que lo cuida. Ahora bien, esta práctica no está prevista legalmente, porque jurídicamente la capacidad para tomar una decisión es categórica: una persona es competente o no lo es. En este sentido, sería necesario incorporar en el cuerpo legislativo la decisión compartida o con apoyo, o figuras como la persona nombrada o de confianza.

La ley prevé situaciones en las que si el paciente no está en condiciones de tomar una decisión y no tiene representante legal, el consentimiento lo puedan dar exclusivamente «familiares de este o de las personas que están vinculadas»³. Ahora bien, esta posibilidad solo se contempla en situaciones en que la intervención sea necesaria para la salud del paciente, lo que no suele ser el caso de la investigación clínica. Una muestra de ello es que la Ley española 14/2007 de Investigación biomédica solo contempla el consentimiento por representación cuando la persona esté incapacitada legalmente o sea menor de edad (art. 4.2).

30. LA VOLUNTAD Y ASENTIMIENTO DE LAS PERSONAS MENORES DE EDAD O CON MODIFICACIÓN LEGAL DE LA CAPACIDAD DE OBRAR ►

Cuando el paciente es menor de edad o tiene una modificación legal de la capacidad de obrar, debe obtenerse autorización de su representante legal.

El paciente debe intervenir tanto como sea posible en el proceso informativo y en la toma de decisiones y, siempre que sea posible, debe respetarse su voluntad. Esto debe reflejarse en la hoja de consentimiento. Si no es posible que exprese su voluntad, se debe tener en cuenta su presunta voluntad, a la cual la hoja de información también debe hacer referencia.

Según las declaraciones internacionales y la legislación vigente, cuando el paciente tiene una modificación legal de la capacidad de obrar:

3 Art. 9.3.a de la ley española 41/2002. Art. 7.4 del RD 223/2004.

- i. La autorización será dada por su representante legal, pero la persona afectada participará en la medida de lo posible y según su edad y capacidades en la toma de decisiones.⁴
- ii. El paciente no se debe oponer o no debe haberse manifestado en contra previamente y su voluntad se debe respetar siempre a no ser que existan motivos objetivos y razonables que aconsejen no hacerlo por su bien.⁵
- iii. El consentimiento debe reflejar la presunta voluntad del participante.⁶
- iv. La participación del paciente con modificación legal de la capacidad de obrar en el proceso de información y decisión se evidencia con la firma de este, cuando tiene capacidad para hacerlo y junto a la de su representante legal, de la hoja de consentimiento por escrito.⁷

4 Art. 3 de la Ley española 41/2002. Pauta 15 de las Pautas éticas internacionales para la investigación biomédica en seres humanos (2002). Art. 4.2 de la Ley española 14/2007

5 Art. 17.1v del Convenio de Oviedo (1997). Pauta 15 de las Pautas éticas internacionales para la investigación biomédica en seres humanos (2002). Art. 8 de la Ley 21/2000. Art. 11 de la Ley española 41/2002.

La posición 9 de la *Position Statement Informed Consent for Research on Human Subjects with Dementia American Geriatrics Society Ethics Committee* (2007) dice: «En general, la negativa de un sujeto (potencial), aunque haya perdido la capacidad de toma de decisiones, se debe respetar. La única excepción son los protocolos que cumplan las cuatro condiciones siguientes: 1) que haya un alto potencial de beneficio en relación con el riesgo; 2) que el acceso a este beneficio solo se pueda obtener a través de este estudio o investigación (por ejemplo, un prometedor fármaco experimental en agitación grave, en sujetos con demencia que no han obtenido resultados con los tratamientos convencionales); 3) que se obtenga consentimiento expreso por poderes, y 4) que se tengan en cuenta las precauciones adicionales señaladas por el comité de ética.»

El art. 3c de la Ley española 41/2002 dice que si el paciente es menor de edad: «[...] el consentimiento lo debe dar el representante legal del menor después de haber escuchado su opinión si tiene doce años cumplidos».

El art. 154 del Código Civil español dice: «Si los hijos tuvieren suficiente juicio deberán ser oídos siempre antes de adoptar decisiones que les afecten».

El art. 211-6 del Código Civil catalán que «2. El menor de edad, de acuerdo con su edad y capacidad natural y, en todo caso, si ha cumplido doce años, tiene derecho a ser informado y escuchado antes de que se tome una decisión que afecte directamente su esfera personal o patrimonial. 3. Para cualquier acto del representante que implique alguna prestación personal del menor, se requiere su consentimiento si ha cumplido doce años o si, teniendo menos, tiene suficiente conocimiento.»

6 Art. 5 de la Directiva 2001/20/CE

7 Norma 4.8.12 de la Guía de buena práctica clínica CPMP/ICH/135/95.

31. PERSONAS EN SITUACIÓN DE VULNERABILIDAD CULTURAL

Si la persona que debe dar el consentimiento se encuentra en una situación de vulnerabilidad cultural, por ejemplo porque es analfabeta, tiene que haber un testigo imparcial (respecto al estudio clínico) en todo el proceso de consentimiento informado.

No se debería reclutar ningún paciente con el cual no sea posible –con él o con su tutor, curador, representante elegido o guardador de hecho– una comunicación fluida, ya sea directamente o a través de un intérprete traductor o mediador cultural, si es necesario.

En situaciones de vulnerabilidad, por ejemplo, personas analfabetas, es necesario que al proceso de consentimiento informado asista un testimonio independiente del investigador y su equipo, por ejemplo, un familiar o amigo del potencial participante, para garantizar sus derechos e intereses. Este testigo también debería firmar y fechar la hoja de consentimiento para dejar constancia de su participación y acuerdo con el proceso.⁸ En este sentido, la norma 4.8.9 de la Guía de buena práctica clínica CPMP/ICH/135/95 dice que «si el sujeto o su representante legal no saben leer, deberá haber un testigo imparcial durante la información del consentimiento informado», que también deberá firmar la hoja de consentimiento. También el artículo 3.2.d de la Directiva 2001/20/CE. Y el artículo 4.1 de la Ley española 14/2007 de investigación biomédica que «si el sujeto de la investigación no puede escribir, el consentimiento lo puede dar por cualquier medio admitido en derecho que permita dejar constancia de su voluntad».⁹

Hay que estar muy alerta con los procesos de reclutamiento de personas de contextos culturales diferentes, con poca formación o con pocos recursos sociales o comunicativos. No se debería reclutar ninguna persona con la cual no sea posible, –con ella o con su tutor, curador, representante elegido o guardador de hecho– mantener una comunicación fluida, ya sea directamente o a través de un intérprete traductor. Puesto que la comunicación fluida no solo atañe a la lengua sino también a los parámetros culturales que puedan influir en el proceso de información, en determinadas ocasiones puede ser también

8 Así lo establece, por ejemplo, la Disposición 6677/2010 de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) de Argentina, y el Comité Independiente de Ética para Ensayos en Farmacología Clínica de la FEFYM. El nuevo artículo 2.m del Real Decreto 223/2004 (modificado por el Real Decreto 1276/2011 de adaptación normativa a la Convención Internacional sobre los Derechos de las Personas con Discapacidad) dice que «en el supuesto de que el sujeto tenga un impedimento para escribir, el consentimiento podrá otorgarse de forma oral en presencia de al menos un testigo».

9 Este artículo recoge lo señalado en el artículo 3.2.d de la Directiva 2001/20/CE del Parlamento Europeo y del Consejo.

necesaria la presencia de un mediador cultural. Tal como indica el comentario sobre la pauta 4 de las Pautas éticas internacionales para la investigación biomédica en seres humanos (2002), el investigador debe tener en cuenta que la capacidad de las personas para comprender la información necesaria para dar el consentimiento depende de la madurez, inteligencia, educación y sistema de creencias del individuo, y también de la capacidad del investigador y de su buena voluntad para comunicar con paciencia y sensibilidad.

32. INSTRUCCIONES PREVIAS SOBRE INVESTIGACIÓN CLÍNICA ►

Hay que promover las instrucciones previas también en temas de investigación, especialmente en aquellas patologías que derivan o pueden derivar en pérdida de la capacidad de decisión.

La legislación vigente prevé que las personas podamos expresar en un documento las instrucciones sanitarias que deben tenerse en cuenta cuando no sea posible hacerlo personalmente y designar a la persona o personas que queremos que sean nuestros tutores en caso de incapacidad para tomar decisiones (autotutela). En los estudios clínicos con personas que no tienen capacidad de decisión, la legislación ordena tener en cuenta los deseos u objeciones eventuales previamente expresados por la persona, siempre que estén de acuerdo con el ordenamiento jurídico o la buena práctica clínica.¹⁰ Las instrucciones previas van adquiriendo reconocimiento principalmente en el ámbito asistencial; sin embargo, en el de la investigación, su situación es, como señalan algunos autores, poco utilizada y hasta contradictoria.¹¹

Los profesionales sanitarios y sociosanitarios deben recomendar y promover, cuando sea posible y no añada dolor a las personas, la redacción del documento de instrucciones previas a los pacientes a los que se ha detectado una enfermedad que les llevará o puede llevar a perder la capacidad deliberativa.¹² Debería informárseles, con lenguaje comprensivo y sin prisas, que en el futuro podría darse la situación que se les pidiera, a ellos o a sus tutores, curadores,

10 Art. 11 de la Ley española 41/2002. Art. 15.*iv* del Protocolo adicional al convenio sobre los derechos humanos y la biomedicina, relativo a la investigación biomédica.

11 LÖTJÖNEN, S. (2006): «Medical research on patients with dementia. The role of advance directives in European legal instruments», *European Journal of Health Law* (setembre 2006), 13 (3), p. 235-261. WELIE, S.P.; BERGHMANS, R.L. (2006): «Inclusion of patients with severe mental illness in clinical trials: issues and recommendations surrounding informed consent», *CNS Drugs*, 20 (1), p. 67-83.

12 Así lo señala, por ejemplo, la posición 3 y la justificación de la posición 2 de la *Position Statement Informed Consent for Research on Human Subjects with Dementia American Geriatrics Society Ethics Committee* (2007).

representantes elegidos o guardadores de hecho, si quieren participar en una investigación clínica; del proceso que se sigue en estos casos; de las garantías que se ofrecen; de las dudas éticas que pueden surgir y, por tanto, de la conveniencia de redactar un documento de instrucciones previas. En este documento y por lo que respecta a la investigación clínica debería figurar: *i* su predisposición a participar o no en investigaciones clínicas, *ii* en el caso de que lo autorice, en que tipos de investigación sí y en cuales no (ver la Escala BRIMEC de la pauta 10); y *iii* que nombre a una persona de su confianza que lo represente en caso de pérdida de la capacidad de decisión. Muchas personas prefieren que, llegado el caso, la persona que los representa tenga en cuenta lo mejor para ellos, aunque esto, y dentro de unos límites, pueda suponer invalidar las instrucciones previas, cuando las haya. En todo caso, deberán atenderse siempre las particularidades de cada situación para preservar el bienestar del paciente. En este sentido, la ley, acertadamente, señala que «No serán aplicadas las instrucciones previas contrarias al ordenamiento jurídico, a la *lex artis*, ni las que no se correspondan con el supuesto de hecho que el interesado haya previsto en el momento de manifestarlas. En la historia clínica del paciente quedará constancia razonada de las anotaciones relacionadas con estas previsiones».¹³

En todo caso es absolutamente necesario estar alerta y denunciar las malas prácticas en los procesos de redacción del documento de voluntades anticipadas, como serían el poco cuidado en tratar esta cuestión, las presiones o coacciones, las prisas, la información deficiente, los intereses ocultos o las redacciones que se prestan a diferentes interpretaciones.

13 Art. 11 de la Ley española 41/2002. Pauta 7 de les Pautas éticas internacionales para la investigación biomédica en seres humanos (2002).

VII. SEGUIMIENTO

33. PROCEDIMIENTOS DE SUPERVISIÓN POR PARTE DEL CEI

El CEI debe establecer procedimientos para supervisar que se cumplen las condiciones y procedimientos establecidos en el protocolo del estudio clínico. Cuanto más elevados son los riesgos y las molestias previstos en un estudio clínico, más exigentes tienen que ser los mecanismos de seguimiento y control.

Las buenas prácticas clínicas y la legislación señalan que la investigación clínica debe ser objeto de evaluación y seguimiento por parte de los CEI, y que la periodicidad de este seguimiento debe ser proporcional al riesgo al que se exponen las personas que participan en ella.¹ También «tomará las medidas que sean oportunas con el fin de comprobar que la continuidad del proyecto está justificada a la luz de los nuevos conocimientos que se alcancen a lo largo de su ejecución».²

No todos los estudios clínicos requieren el mismo nivel de exigencia de los procesos de seguimiento y control de la investigación. Por ejemplo, y en general, los estudios clínicos con riesgos y molestias elevados requieren más atención que los que no tienen riesgos ni molestias.

34. CAMBIOS EN LAS CONDICIONES O PROCEDIMIENTOS DE UN ESTUDIO CLÍNICO

Cuando se producen cambios en las condiciones o procedimientos de un estudio clínico y también periódicamente en estudios de largo plazo, el investigador debe pedir de nuevo el consentimiento informado de los pacientes o tutores³.

1 Normas 3.1.4 y 4.10 de la Guía de buena práctica clínica CPMP/ICH./95. Art. 3.1 del Convenio de Oviedo (1997/1999). Art. 3.2.a de la Directiva 2001/20/CE del Parlamento Europeo y del Consejo. Art. 2.g de la Ley española 14/2007.

2 Art. 25.1 de la Ley española 14/2007 de investigación biomédica.

3 Pauta 3.3.i de las Pautas para la buena práctica clínica (BPC) en ensayos con productos

35. CONOCIMIENTO Y PUBLICACIÓN DE LOS RESULTADOS

Una vez concluida la investigación, el investigador debe hacer llegar al Comité de Ética de la Investigación un resumen de los resultados obtenidos. También le debería enviar la referencia del lugar donde se han hecho públicos los resultados.

El artículo 27 de la Ley 14/2007 de investigación biomédica dice que «1. Una vez concluida la investigación, el investigador responsable remitirá un resumen a la autoridad competente que dio la autorización y al Comité de Ética de la Investigación correspondiente. 2. Los resultados de la investigación se comunicarán a los participantes, siempre que lo soliciten. 3. Los investigadores deben hacer públicos los resultados generales de las investigaciones una vez concluidas, ateniendo a los requisitos relativos a los datos de carácter personal a que se refiere el artículo 5.5 de esta Ley y sin menoscabo de los correspondientes derechos de propiedad intelectual y industrial que puedan derivarse de la investigación.»

El investigador debería hacer llegar al Comité de Ética de la Investigación la referencia documental de la publicación de los resultados de la investigación, tanto si han sido positivos como negativos.

farmacéuticos (OMS-1995). Norma 4.8.2 y 4.8.11 de la Guía de buena práctica clínica CPMP/ICH./95. Comentario sobre la pauta 4 («Renovación del consentimiento») de las Pautas éticas internacionales para la investigación biomédica en seres humanos (2002). El art. 25.5 de la Ley 14/2007 de investigación biomédica considera que basta con informar al paciente o a su representante legal. Dice así: «Cualquier información relevante sobre la participación en la investigación tiene que ser comunicada a los participantes o, si procede, a sus representantes, con la máxima brevedad».

VIII. OBLIGACIONES POSTINVESTIGACIÓN

36. USO COMPASIVO DE MEDICAMENTOS Y USO DE MEDICAMENTOS EN CONDICIONES DIFERENTES A LAS AUTORIZADAS

Cuando el paciente al que se invita a participar en un estudio clínico sufre una enfermedad crónica, o gravemente debilitante, o que pone en peligro su vida, y no puede ser tratado satisfactoriamente con un medicamento autorizado y hay posibilidades de que el tratamiento experimental mejore su situación, se le debería informar de los siguientes aspectos: i que de acuerdo con la legislación vigente, tras la realización del ensayo clínico no se le podrá seguir administrando la medicación en estudio hasta que no sea autorizada por la administración sanitaria como especialidad farmacéutica en esta indicación o condiciones de uso; ii que existe la posibilidad de pedir a la administración sanitaria el uso compasivo del medicamento; iii que podría ocurrir que aunque la medicación fuera autorizada, el Sistema Nacional de Salud decidiera no financiar su uso; iv de si el promotor estaría o no dispuesto a suministrar el medicamento en el supuesto de que se quisiera pedir el uso compasivo, y las condiciones con que lo haría (de forma gratuita, en condiciones asequibles para el paciente, etc.).

36.1 Uso compasivo de medicamentos

Se entiende como uso compasivo de un medicamento la prescripción y aplicación de medicamentos no autorizados a pacientes no incluidos en un ensayo clínico para atender necesidades especiales de pacientes concretos. Según lo previsto en el Reglamento (CE) nº 726/2004 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 31 de marzo de 2004, por el que se establecen procedimientos comunitarios para la utilización del control de los medicamentos de uso humano y veterinario y por el que se crea la Agencia Europea de Medicamentos, sería aplicable en situaciones clínicas comprometidas, entendiéndose como tales las enfermedades crónicas, o gravemente debilitantes, o que se considera que ponen en peligro la vida del paciente, y que no pueden ser tratadas satisfactoriamente con un medicamento autorizado y comercializado. Por las características de estas situaciones, el uso compasivo se circunscribe al ámbito hospitalario.

El uso compasivo de un medicamento debe ser autorizado por la Agencia del Medicamento siempre que el promotor del ensayo clínico o el solicitante de la autorización de comercialización manifiesten su disposición a suministrar el medicamento.¹

36.2 Uso en condiciones distintas a las autorizadas

La ley prevé otras dos situaciones de disponibilidad especial de medicamentos, pero ya no los considera de uso compasivo: en condiciones distintas a las autorizadas y cuando no está autorizado en España.

En cuanto al uso de medicamentos en condiciones diferentes de las autorizadas, hay circunstancias excepcionales en que no hay alternativas terapéuticas autorizadas para un determinado paciente y, en cambio, se dispone de datos clínicos que avalan un determinado uso terapéutico no recogido en la ficha técnica de un medicamento ya autorizado. Este uso excepcional de medicamentos en condiciones diferentes a las autorizadas cae dentro de la esfera de la práctica clínica, y por tanto, en el ámbito de responsabilidad del médico prescriptor, y no se requiere una autorización caso por caso. El médico responsable del tratamiento lo deberá justificar convenientemente en la historia clínica. Sin embargo, hay situaciones en las que es aconsejable que la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios emita una recomendación basada en la evidencia disponible en materia de eficacia y seguridad.

El uso de medicamentos en condiciones diferentes de las autorizadas puede ser especialmente relevante en áreas terapéuticas en las que la actividad investigadora es muy intensa y el ritmo de evolución del conocimiento científico puede preceder los trámites necesarios para incorporar dichos cambios en la ficha técnica del medicamento. También hay condiciones de uso establecidas en la práctica clínica que no se recogen en la autorización del medicamento, a menudo por falta de interés comercial para la realización de los estudios necesarios para obtener la autorización de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.²

1 Reglamento (CE) nº 726/2004 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 31 de marzo de 2004, por el que se establecen procedimientos comunitarios para la autorización y el control de los medicamentos de uso humano y veterinario. Decreto español 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales.

2 Decreto español 1015/2009, de 19 de junio por el cual se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales.

36.2 Responsabilidades más allá de la investigación

Cuando a un paciente con una enfermedad crónica o gravemente debilitante, o que pone en peligro su vida y no puede ser tratado satisfactoriamente con un medicamento autorizado, se le propone participar en un estudio clínico, y hay posibilidades de que el tratamiento experimental mejore su situación, las responsabilidades del promotor hacia esta persona no terminan cuando finaliza la investigación. Una de estas responsabilidades post-investigación ya está contemplada por la ley: la compensación económica por los daños en la salud que se puedan producir como consecuencia de su participación, y durante un año tras la finalización del estudio clínico.³

Ahora bien, cuando el paciente sufre una enfermedad crónica, o gravemente debilitante, o que pone en peligro su vida y hay posibilidades de que el tratamiento experimental mejore su situación más de lo que lo hacen los tratamientos autorizados, hay más responsabilidades post-investigación que la de hacer frente a los posibles daños que puedan surgir.

Responsabilidad es poder y tener que responder a una situación, a un requerimiento. En este caso, supone responder adecuadamente al requerimiento de que pasará cuando se acabe el ensayo clínico y el tratamiento experimental sea positivo para la salud del paciente. En estas situaciones, se debería informar al paciente:

- i. que de acuerdo con la legislación vigente, después de la realización del ensayo clínico no se le podrá seguir administrando la medicación en estudio hasta que no sea autorizada por la Administración Sanitaria como especialidad farmacéutica en esta indicación o condiciones de uso;
- ii. que existe la posibilidad de pedir a la Administración Sanitaria el uso compasivo del medicamento;
- iii. que podría ocurrir que aunque la medicación fuera autorizada, el Sistema Nacional de Salud decidiera no financiar su uso;
- iv. de si el promotor estaría o no dispuesto a suministrar el medicamento en el supuesto de que se quisiera pedir el uso compasivo, y las condiciones con que lo haría (de forma gratuita, en condiciones asequibles para el paciente, etc.).

3 Art. 61 de la Ley española 29/2006 de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios.

BIBLIOGRAFÍA

- ANDERSON, J.; HONNETH, A. (2004): «Autonomy, vulnerability and justice», en Christman, J.; Anderson, J. (ed.): *Autonomy and the challenges to liberalism*, Cambridge University Press, Cambridge, p. 127-149.
- ANNA, G.; Grodin, M. (1992): *The Nazi Doctors and the Nuremberg Code*, Oxford, Oxford University Press.
- APPELBAUM, P.S. [*et al.*] (1987): «False hopes and best data: consent to research and the therapeutic misconception», *The Hasting Center Report*, vol. 12, nº 2, p. 20.
- APPELBAUM, T.L.; GRISSO T. (1986): *A history and theory of informed consent*, Oxford, Oxford University Press.
- (1988): «Assessing patient's capacities to consent to treatment», *New England Journal of Medicine (NEJM)*, 1988, 319 (25), p. 1635-8.
- (1995): «The MacArthur treatment competence study», *Law and Human Behavior*, 19, p. 105-174.
- (1998): *Assessing competence to consent to treatment: a guide for physicians and other health professionals*, Oxford, Oxford University Press.
- (2001): *MacCAT-CR: MacArthur Competence Assessment Tool for Clinical Research*, Sarasota (Florida), Professional Resource Press.
- ARRIOLA MANCHOLA, E.; IBARZÁBAL ARAMBERRI, X. (2007): «Fundamentos éticos de respeto al enfermo», en Martínez Lage, J.M.; Carnero Pardo, C. (editores): *Alzheimer 2007: recapitulación y perspectivas*, Madrid, Laboratorios Andrómaco, 2007.
- BARTON, W. [*et al.*] (2005): «Assessment of capacity to consent to research among older person with schiphrenia, Alhzheimer disease, or diabetes mellitus», *Archives of General Psychiatry*, vol. 62.
- BEAUCHAMP, T.L.; CHILDRESS, J.F. (1994): *Principles of Biomedical Ethics (Fourth Edition)* (trad. castellana de Gracia, T., Júdez F.J. y Feito, L.: *Principios de ética biomédica*, Barcelona, Masson, 1998, p. 130-134).

- BEAN, G. [et al.] (1994): «The psychometric properties of the competency interview schedule», *Canadian Journal of Psychiatry*, 39, p. 368-376.
- BERTOLI, A.M. (2007): «Lack of correlation between satisfaction and knowledge in clinical trials participants: A pilot study», *Contemporary Clinical Trials*, 23 de mayo de 2007.
- BOADA ROVIRA, M.; ROBLES BAYÓN, A. (ed.) (2009): *Documento Sitges 2009. Capacidad para tomar decisiones durante la evolución de una demencia: reflexiones, derechos y propuestas de evaluación*, Barcelona, Editorial Glosa.
- BODENHEIMER, TH. (2000): «Uneasy alliance. Clinical investigators and the pharmaceutical industry», *New England Journal of Medicine*, vol. 342, p. 1539-1544.
- BOFILL, X. [et al.] (2007): «La participación de los pacientes en los ensayos clínicos», *Humanitas. Humanidades Médicas*, núm. 17.
- BRODY, H. (1998): *The ethics of biomedical research*, Oxford, Oxford University Press.
- BROGGI, M.A. [et al.] (2011): *Aspectes ètics de la innovació clínica. La cirurgia com a exemple*, Barcelona, Comitè de Bioètica de Catalunya.
- BUCHANAN, A.; BROCK, D.W. (1989): *Deciding for others. The ethics of surrogate decision-making*, Oxford, Oxford University Press.
- BUCHANAN, A. (2004): «Mental capacity, legal competence and consent to treatment», *Journal of the Royal Society of Medicine*, nº. 97, p. 415-420.
- BUCKLES, V.D. [et al.] (2003): «Understanding of informed consent by demented individual», *Neurology*, 61, p. 1662-1666.
- CALE, G.S. (1999): «Risk-related standards of competence: Continuing the debate over risk-related standards of competence», *Bioethics*, 13, p. 131-148.
- CANIMAS, J.; MONSERRAT, S. (coord.) (2009): *Proposta d'elaboració d'uns criteris de consens entre els CEIC de Catalunya per a l'avaluació de la correcció ètica, metodològica i legal de projectes de recerca clínica amb medicaments*, Institut d'Assistència Sanitària – Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya.
- CANIMAS, J.; MONSERRAT, S. (2012): «Proposta d'uns criteris de consens entre els CEIC de Catalunya per a l'avaluació ètica, jurídica i metodològica de projectes de recerca clínica amb medicaments». Barcelona: *Butlletí del Comitè de Bioètica de Catalunya*, 6.
- CANIMAS, J. (2013): *Ètica aplicada a la intervenció social, psicoeducativa y sociosanitaria*. En prensa.
- CARNEY, M. [et al.] (2001): «The development and piloting of a Capacity Assessment Tool», *The Journal of Clinical Ethics*, 2001, 12, p. 17-23.
- DAL-RÉ, R. [et al.] (2011): «Consentimiento informado en ensayos clínicos y subestudios de Farmacogenética», *Medicina Clínica*, 136 (3), p. 132-136.

- DEMARCO, J.P. (2002): «Competence and paternalism», *Bioethics*, 16 (3), p. 231-245
- DERENZO, E.G.; CONLEY, R.R; LOVE, R.C. (1998): «Assessment of capacity to give consent to research participation: State of the art and beyond», *The Journal of Health Care Law and Policy*, 1, p. 66-87.
- DILIP, V. [et al.] (2007): «A new brief instrument for assessing decisional capacity for clinical research», *Archives of General Psychiatry*, 64 (8), p. 966-974.
- DILIP, V.; JESTE, M.D.; SAKS, E.S. (2006): «Decisional capacity in mental illness and substance use disorders: empirical database and policy implications», *Behavioral Sciences and the Law*, 24, p. 607-628.
- DRANE, J. (1984): «Competency to give an informed consent. A model for making clinical assessments», *JAMA (The Journal of the American Medical Association)*, vol. 252, núm. 7, p. 925-927.
- (1985): «The many faces of competency», *The Hastings Center Report*, vol. 15, nº. 2, p. 17-21.
- DRAPER, R.J.; DAWSON, D. (1990): «Competence to consent to treatment: A guide for the psychiatrist», *Canadian Journal of Psychiatry*, 35, p. 285-289.
- DUNN, L. B. [et al.] (2006): «Assessing decisional capacity for clinical research or treatment: A review of instruments». *American Journal of Psychiatry*, 163, p. 1323-1334.
- EDELSTEIN, B. (1999): *Hopemont Capacity Assessment Interview Manual and Scoring Guide*, Mongantown, W.V., West Virginia University.
- ELLEBERG, S.S.; TEMPLE, R. (2000): «Placebo controlled trials and active control trials in the evaluation of new treatment. II: practical issues and specific cases», *Annals of Internal Medicine*, 133, p. 464-470.
- EMANUEL, E.; STEINER, D. (1995): «Institucional conflict of interest», *New England Journal of Medicine*, vol. 332, p. 262-267.
- ETCHELLS, E. [et al.] (1999): «Assessment of patients capacity to consent to treatment», *Journal of General Internal Medicine*, 14, p. 27-34.
- EUROPEAN FORUM FOR GOOD CLINICAL PRACTICE (2009): *Impact on Clinical Research of European Legislation (ICREL)*.
- EUROPEAN PATIENTS' FORUM (2011): *Review of the EU Clinical Trials Directive (Directive 2011/20/EC)*.
- FITTEN, L.J.; WAITE, M.S. (1990): «Impact of medical hospitalization on treatment decision-making capacity in the elderly», *Archives of Internal Medicine*, 150, p. 1717-1721.
- GAUTHIER, S. [et al.] (2006): *Alzheimer's Disease and Related Disorders* (trad. castellana de E. Carreras: *Enfermedad de Alzheimer y trastornos relacionados*, Barcelona, Ars Medica, 2006).

- HONNETH, A. (1992): *Kampf um Anerkennung* (trad. castellana de M. Ballester: *La lucha por el reconocimiento. Por una gramática moral de los conflictos sociales*, Barcelona, Crítica, 1997).
- INSTITUTO NACIONAL DE SALUD (PERÚ) (2010): *Aspectos éticos, legales y metodológicos de los ensayos clínicos para su uso por los Comités de Ética*, Lima, Instituto Nacional de Salud, Ministerio de Salud.
- JANOFSKY, J.S.; MCCARTHY, R.J.; FOLSTEIN, M.F. (1992): «The Hopkins Competency Assessment Test: A brief method for evaluating patients' capacity to give informed consent», *Hospital and Community Psychiatry*, 43, p. 132-136.
- JOFFE, S. [et al.] (2001): «Quality of informed consent in cancer clinical trials: a cross-sectional survey», *The Lancet*, vol. 358, p. 1772-1777.
- (2001): «Quality of informed consent: A new measure of understanding among research subjects», *Journal of the National Cancer Institute*, 93, p. 139-147.
- KANT, I. (1785): *Grundlegung zur Metaphysik der Sitten* (trad. castellana de R. R. Aramayo: *Fundamentación para una metafísica de las costumbres*, Madrid, Alianza Editorial, 2002).
- (1797): *Metaphysik der Sitten, II §38* (trad. castellana de A. Cortina y J. Conill: *La metafísica de las costumbres. Segunda parte. Principios metafísicos de la doctrina de la virtud*, Madrid, Tecnos, 2002).
- KARLAWISH, J. (2004): «Ethics of research in dementia» (traducción castellana: «Ética en la investigación sobre la demencia», en Gauthier, S. [et al.]: *Enfermedad de Alzheimer y trastornos relacionados*, Barcelona, Ars Medica, 2006).
- KARLAWISH J. [et al.] (2008): «Interpreting the clinical significance of capacity scores for informed consent in Alzheimer disease clinical trials», *American Journal of Geriatric Psychiatry*, 16 (7), p. 568-574 (Epub 12 junio 2008).
- (2009): «Older adults' attitudes toward enrollment of non-competent subjects participating in Alzheimer's research», *dins American Journal of Psychiatry*, 166 (2), p. 182-188 (Epub 15 octubre 2008).
- KIM, S.Y.H [et al.] (2009): «Surrogate consent for dementia research. A national survey of older Americans», *Neurology*, 72, p. 149-155.
- LEVINEM, R.J. (1999): «The need to revise the Declaration of Helsinki», *New England Journal of Medicine*, 341, p. 531-534.
- LÖTJÖNEN, S. (2006): «Medical research on patients with dementia. The role of advance directives in European legal instruments», *European Journal of Health Law*, 13 (3), p. 235-261.

- LUI, V.W.C. [et al.] (2009): «Capacity to make treatment decisions in Chinese older persons with very mild dementia and mild Alzheimer disease», *American Journal of Geriatric Psychiatry*, 17 (5), p. 428-436.
- LUNA, F. (2001): *Ensayos de bioética. Reflexiones desde el Sur*, México, Fontamara.
- LYONS, D.J. (1999): «Use and abuse of placebo in clinical trials», *Drug Information Journal*, 33, p. 261-264.
- MACKLIN, R. (2003): «Dignity is a useless concept. It means no more than respect for persons or their autonomy», *British Medical Journal*, vol. 327, p. 1419-1420.
- MARSON, D.C. [et al.] (1995): «Neuropsychological predictors of competency in Alzheimer's disease using a rational reason legal standard», *Archives of Neurology*, 52, p. 955-959.
- MILLER, C.K. [et al.] (1996): «The Deaconess Informed Consent Comprehension Test: An assessment tool for clinical research subjects», *Pharmacotherapy*, 16, p. 872-878.
- MILLER, R.; Willner, H.S. (1974): «The Two-part Consent Form: a suggestion for promoting free and informed consent», *New England Journal of Medicine*, 290, p. 964-966.
- MITTAL, D. [et al.] (2007): «Comparison of two enhanced consent procedures for patients with mild Alzheimer disease or mild cognitive impairment», *American Journal of Geriatric Psychiatry*, 15 (2), p. 163-167.
- MOYE, J. [et al.] (2006): «Empirical advances in the assessment of the capacity to consent to medical treatment. Clinical implications and research needs», *Clinical Psychology Review*, 26, p. 1054-1077.
- NORDENFELT, L. (2004): «The Varieties of Dignity», *Health Care Analysis*, 12, p. 69-81.
- OLDE RIKKERT, M.G.M.; VAN DEN BERCKEN, J.H.L. (1997): «Experienced consent in geriatrics research: a new method to optimize the capacity to consent in frail elderly subjects», *Journal of Medical Ethics*, 23, p. 271-276.
- PATIENT PARTNER (2011): *Policy Recommendations. Patient Involvement in Clinical Research*. 7th Framework Programme of the European Commission.
- PINKER, S. (2008): «The Stupidity of Dignity. Conservative bioethics' latest, most dangerous ploy», *The New Republic* (28 de mayo de 2008).
- ROTH, L.H.; Meisel, A.; Lidz, C.W. (1977): «Test of Competency to Consent to Treatment», *American Journal of Psychiatry*, 134 (3), p. 279-286.
- ROTH, L.H. [et al.] (1982): «Competency to decide about treatment or research: An overview of some empirical data», *International Journal of Law and Psychiatry*, 5, p. 29-50.

- ROTHMAN, D. (1991): *Strangers at the bedside*, New York, Basic Books.
- SACHS, G. [et al.] (1994): «Ethical aspects of dementia research: informed consent and proxy consent», *Journal of Clinical Research*, 42, p. 403-412.
- SAKS, E.R. (2002): «The California Scale of Appreciation: A new instrument to measure the appreciation component of capacity to consent to research», *American Journal of Geriatric Psychiatry*, 10, p. 166-174.
- SIMÓN LORDA, P. (2004): «El consentimiento informado: alianza y contrato, deliberación y decisión», en Couceiro, A. (2004): *Ética en cuidados paliativos*, Madrid, Triacastela, p. 79-108.
- (2008): «La capacidad de los pacientes para tomar decisiones: una tarea todavía pendiente», *Revista de la Asociación Española de Neuropsiquiatría*, vol. xxviii, n.º. 102, p. 325-348.
- STANLEY, B. [et al.] (1984): «The elderly patient and informed consent: empirical findings», *JAMA (The Journal of the American Medical Association)* 252, p. 1302-1306.
- STURMAN, E.D. (2005): «The capacity to consent to treatment and research: a review of standardized assessment tools», *Clinical Psychology Review*, 25, p. 954-974.
- TEMPLE, R.; ELLENBERG, S.S. (2000): «Placebo controlled trials and active control trials in the evaluation of new treatment. I: ethical and scientific issues», *Annals of Internal Medicine*, 133, p. 455-463.
- TOMÀS D'AQUINO (1272?): *Super Epistolas S. Pauli lectura. Ad Romanos*.
- TOMODA, A. [et al.] (1997): «Validity and reliability of structured interview for competency incompetency assessment testing and ranking inventory», *Journal of Clinical Psychology*, 53, p. 443-450.
- TORRALBA, F. (2005): *¿Qué es la dignidad humana? Ensayo sobre Peter Singer, Hugo Tristram Engelhardt y John Harris*, Barcelona, Herder,
- WARNER, J. [et al.] (2008): «Participation in dementia research: rates and correlates of capacity to give informed consent», *Journal of Medical Ethics*, 34 (3), p. 167-170.
- WEATHERALL, D. (2000): «Academia and industry: increasingly uneasy bedfellows», *The Lancet*, vol. 355, p. 1574.
- Welie, S.P.; Berghmans, R.L. (2006): «Inclusion of patients with severe mental illness in clinical trials: issues and recommendations surrounding informed consent», *CNS Drugs*, 20 (1), p. 67-83.
- WEYERS, W. (2003): *The abuse of man. An illustrated history of dubious medical experimentation*, New York, Ardor Scribendi.
- WICCLAIR, M.R. (1991): «Patient decision-making capacity and risk», *Bioethics*, vol. 5, n.º. 2, p. 95.
- (1991): «A response to Brock and Skene», *Bioethics*, vol. 5, n.º. 2, p. 120.

- WILKS, I. (1997): «The debate over risk-related standards of competence», *Bioethics*, 11, p. 419-420.
- (1999): «Asymmetrical competence», *Bioethics*, 13, p. 154-159.
- WIRSHING, D.A. [et al.] (1998): «Informed consent: Assessment of comprehension», *American Journal of Psychiatry*, 155, p. 1508-1511.
- WONG, J.G. [et al.] (2000): «The capacity of people with a mental disability to make a health care decision», *Psychological Medicina*, 30, p. 295-306.

DECLARACIONES Y LEGISLACIÓN

1966. Pacto internacional de los derechos civiles y políticos (ICCPR). Aprobado por la Asamblea General de las Naciones Unidas en el año 1966 y ratificada por España en 1976.
1977. National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research (EUA): *Report and recommendations. Research Involving Children*.
1982. President's Commission for the Study of Ethical Problems in Medicine and Biomedical and Behavioral Research (1982): *Making Health Care Decisions. The Ethical and Legal Implications of Informed Consent in the Patient-Practitioners Relationship*.
1990. Tribunal Constitucional de España. Sentencia número 120/1990 (27 de junio de 1990).
1994. Tribunal Constitucional de España. Sentencia número 57/1994 (28 de febrero de 1994).
1995. Guía de buena práctica clínica CPMP/ICH/135/95 (Committee for Proprietary Medicinal Products/International Conference on Harmonisation) de la Agencia Europea de Medicina de la Comisión Europea.
1995. Ley española 10/1995, de 23 de noviembre, del Código Penal.
1995. Pautas para la buena práctica clínica (BPC) en ensayos con productos farmacéuticos (OMS-1995).
1997. 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). Aprobado por el Comité de Ministros del Consejo de Europa el 19 de noviembre de 1996. Abierto a la firma de los Estados el 4 de abril en Oviedo, y ratificado por las Cortes Generales Españolas el 5 de octubre de 1999. Convenio de Oviedo.
1999. Código de ética y deontología médica del Consejo General de Colegios Médicos de España.
2000. Ley española 1/2000, de 7 de enero, de Enjuiciamiento Civil.

2001. 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.
2002. Comité Consultatif National d'Éthique, aviso nº. 73 (4 de septiembre de 2002).
2002. Ley española 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica.
2002. Pautas éticas internacionales para la investigación biomédica en seres humanos. Preparadas por el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) en colaboración con la Organización Mundial de la Salud (OMS).
2004. Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos.
2004. Reglamento (CE) nº 726/2004 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 31 de marzo de 2004 por el que se establecen procedimientos comunitarios para la autorización y el control de los medicamentos de uso humano y veterinario y por el que se crea la Agencia Europea de Medicamentos.
2005. Código de deontología del Consejo de Colegios de Médicos de Cataluña.
2005. Declaración Universal sobre Bioética y Derechos Humanos (UNESCO).
2005. Protocolo adicional al convenio sobre los derechos humanos y la biomedicina, relativo a la investigación biomédica (Consejo de Europa).
2006. Decreto 406/2006, de 24 de octubre, por el se regulan los requisitos y el procedimiento de acreditación de los comités de ética de la investigación.
2006. Ley española 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios.
2007. Ley española 14/2007, de 3 de julio, de investigación biomédica.
2007. American Geriatrics Society Ethics Committee (2007): *Position Statement Informed Consent for Research on Human Subjects with Dementia AGS Ethics Committee*
2007. Sentencia del Tribunal Supremo. Sala Civil. STS 7752/2007, Nº Resolución 1216/2007, de 28 de noviembre de 2007, sobre responsabilidad médica.
2008. Declaración de Helsinki.
2009. Department of Health and Human Services (EUA) (rev. 2009): *Code of Federal Regulations, Title 45. Part 46, Public welfare. Protection of Human Subjects.*

2009. Sentencia del Tribunal Supremo. Sala Civil. STS 2/2009, de 21 de enero, sobre responsabilidad civil médica y la validez de la información oral y del consentimiento en una intervención quirúrgica.
2009. Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales.
2009. Ley española 1/2009, de 25 de marzo, de reforma de la Ley de 8 de junio de 1957, sobre el Registro Civil, en materia de incapacitaciones, cargos tutelares y administradores de patrimonios protegidos, y de la Ley 41/2003, de 18 de noviembre, sobre protección patrimonial de las personas con discapacidad y de modificación del Código Civil, de la Ley de Enjuiciamiento Civil de la normativa tributaria con esta finalidad.
2010. Disposición 6677/2010 de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) de Argentina.
2011. Real Decreto 1276/2011, de 16 de septiembre, de adaptación normativa a la Convención Internacional sobre los derechos de las personas con discapacidad.

