



**UNIVERSIDAD DE MURCIA**

**DEPARTAMENTO DE CIENCIAS  
SOCIOSANITARIAS**

**La Participación de los Menores de Edad  
en los Ensayos Clínicos de la Región de Murcia:  
Consideraciones Ético-Legales**

**D. Pablo Viguera Paredes**

**2014**

**UNIVERSIDAD DE  
MURCIA**



## **Facultad de Medicina**

Departamento de Ciencias Sociosanitarias

Área de Medicina Legal y Forense

**TESIS DOCTORAL**

# **LA PARTICIPACIÓN DE LOS MENORES DE EDAD EN LOS ENSAYOS CLÍNICOS DE LA REGIÓN DE MURCIA: CONSIDERACIONES ÉTICO-LEGALES**

**Pablo Vigueras Paredes**

**Realizada bajo la dirección de los doctores**

**D. Eduardo Osuna Carrillo de Albornoz**

**D. Juan Antonio Fernández Campos**

**Murcia, 2014**

*“Para decidir la virtud específica de una substancia es necesario reunir tantos hechos, tantos experimentos y observaciones como reúne a su favor la vacuna.”*

**Tomás García Suelto**

**Carta al autor sobre establecimiento de hospitales civiles en la capital.**

**Gaceta de Madrid de 23 y 25 de septiembre de 1810 (núm. 264 y 266).**

## **Dedicatoria**

Es mi deseo realizar la dedicatoria de esta tesis doctoral en primer lugar, a mi esposa, Estela, y a mis hijas, Estela y Paula, por estar siempre a mi lado. Con su inestimable comprensión he podido finalizarla, con la amarga sensación de que les he robado demasiado tiempo y no he podido satisfacer todas sus demandas. En segundo lugar, quiero dedicarla a mis padres, por el gran esfuerzo que han realizado para darme la educación que hoy me ha permitido llegar hasta aquí.

## **Agradecimientos**

A mis directores de tesis, los Dres. Eduardo Osuna Carrillo de Albornoz y Juan Antonio Fernández Campos, quienes de manera inestimable me han prestado todo su apoyo durante el desarrollo que he llevado a cabo, interesándose en todo momento por la evolución.

A los Directores Gerentes del Hospital Clínico Universitario “Virgen de la Arrixaca”, D. Domingo Coronado, José Vicente Albaladejo y D. Manuel Alcaraz por su apoyo y facilidades, así como por la confianza depositada.

A mis compañeros del Comité Ético de Investigación Clínica, especialmente a Rosario, M<sup>a</sup> Carmen y Guadalupe, que me han ayudado, con total desinterés, a obtener y explotar muchos de los datos del trabajo de campo.

A mis compañeros del Hospital, José Javier, Clara, Antonio, Rosario, Jorge y Pablo, porque siempre confiaron en mí.

A mis amigos y compañeros de otros centros, Conchita, Elena, Leticia, Consuelo y Charo por elevarme la moral.

A José Luis y a Pepe, por trabajar diariamente conmigo.

# INDICE

## PRIMERA PARTE. MARCO TEÓRICO.

### LA PARTICIPACIÓN DE LOS MENORES DE EDAD EN LOS ENSAYOS CLÍNICOS

<b>1. JUSTIFICACIÓN</b> .....	<b>12</b>
<b>2. ÉTICA E INVESTIGACIÓN CLÍNICA.</b> .....	<b>15</b>
<b>3. NOCIONES BÁSICAS SOBRE ENSAYOS CLÍNICOS.</b> .....	<b>28</b>
3.1 Clasificación .....	30
3.1.1 Según su finalidad o desarrollo .....	30
3.1.2 Según los centros que intervienen .....	30
3.1.3 Según su metodología .....	31
3.1.4 Según la asignación del tratamiento .....	32
3.1.5 Según el diseño del estudio .....	32
3.1.6 Otras clases de estudios clínicos .....	32
3.2 Antecedentes normativos de los ensayos clínicos en España. ....	35
<b>4. ENSAYOS CLÍNICOS Y MENORES DE EDAD.</b> .....	<b>46</b>
4.1 Introducción .....	46
4.2 El consentimiento informado. ....	70
4.2.1 La información .....	78
4.2.2 El proceso de comprensión.....	87
4.2.3 La voluntariedad en la toma de decisiones .....	89
4.2.4 El consentimiento .....	91
4.3 La doctrina del menor maduro .....	101
4.4 La mayoría de edad sanitaria.....	106
4.5 El consentimiento informado de los menores de edad en los EE.CC. ....	118
<b>5. INTIMIDAD, CONFIDENCIALIDAD Y PROTECCIÓN DE DATOS DE SALUD ....</b>	<b>139</b>
5.1 Consideraciones generales.....	139
5.2 La protección de datos personales en los ensayos clínicos.....	153
<b>6. DATOS SOBRE PARTICIPACIÓN DE LOS MENORES DE EDAD EN EL ÁMBITO DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS.</b> .....	<b>161</b>
<b>7. RECAPITULACIÓN</b> .....	<b>172</b>

## **SEGUNDA PARTE. ESTUDIO PRÁCTICO.**

### **CONSIDERACIONES ÉTICO-LEGALES EN RELACIÓN A LOS ENSAYOS CLÍNICOS PEDIÁTRICOS DE LA REGIÓN DE MURCIA.**

<b>1.</b>	<b>CONSIDERACIONES PREVIAS .....</b>	<b>175</b>
<b>2.</b>	<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>179</b>
<b>3.</b>	<b>METODOLOGÍA .....</b>	<b>180</b>
3.1	Ámbito espacial .....	181
3.2	Ámbito temporal .....	184
3.3	Población de referencia.....	184
3.4	Variables.....	185
3.4.1	Aspectos metodológicos previos.....	186
3.4.2	Evaluación ético-legal .....	189
3.4.3	Aspectos estadísticos. Tamaño muestral. Limitaciones de la investigación. .....	201
<b>4.</b>	<b>RESULTADOS Y DISCUSIÓN .....</b>	<b>204</b>
4.1	Consideraciones preliminares .....	205
4.1.1	Número de ensayos evaluados.....	205
4.1.2	Áreas de investigación pediátrica más prevalentes .....	207
4.1.3	Tipo de promotor .....	209
4.1.4	Diseño de los ensayos .....	210
4.1.5	Otros aspectos metodológicos .....	214
4.2	Consideraciones acerca de los aspectos ético-legales .....	222
4.2.1	El interés para la población investigada. La dualidad riesgo-beneficio. .	223
4.2.2	Los ensayos frente a placebo .....	231
4.2.3	Las retribuciones de los investigadores y las compensaciones a los pacientes en el ensayo clínico .....	237
4.2.4	La libre participación e interrupción en el curso del ensayo .....	245
4.2.5	El suministro de la medicación.....	253
4.2.6	Las referencias al cumplimiento de la normativa vigente .....	258
4.2.7	La protección de datos de carácter personal .....	270

4.2.8	La existencia de seguro o la garantía financiera.....	287
4.2.9	El documento de consentimiento informado y la Hoja de Información al Paciente (HIP).....	301
4.2.10	La publicación de los resultados del ensayo y el acceso del paciente a los mismos. ....	332
<b>5.</b>	<b>RECAPITULACIÓN .....</b>	<b>339</b>
	<b>CONCLUSIONES .....</b>	<b>343</b>
	<b>NOTAS.....</b>	<b>344</b>
	<b>BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>375</b>
	<b>NORMATIVA CONSULTADA .....</b>	<b>404</b>
A)	Normas europeas por orden cronológico.....	404
B)	Normas nacionales con rango de Ley por orden cronológico.....	409
C)	Normas nacionales con rango reglamentario por orden cronológico. ....	414
	Decretos y Reales Decretos .....	414
	Órdenes Ministeriales.....	417
	Circulares e Instrucciones .....	418
D)	Normas autonómicas .....	420
E)	Otras normas y documentos .....	422
	Informes de la Agencia Española de Protección de Datos.....	422
	Otros documentos consultados.....	425
	<b>ANEXOS .....</b>	<b>432</b>
	Dictamen favorable del CEIC para la realización de la tesis doctoral .....	432



## **INDICE DE TABLAS Y GRÁFICOS**

### **CAPÍTULO 1: MARCO TEÓRICO**

TABLA I – SUPUESTOS DE INFORMACIÓN Y CONSENTIMIENTO.....	91
TABLA II – NÚMERO DE EE.CC. AUTORIZADOS EN ESPAÑA (1997-2012). .....	163
TABLA III – PORCENTAJE DE EE.CC. POR COMUNIDADES AUTÓNOMAS .....	164
TABLA IV – NÚMERO DE EE.CC. REGISTRADOS EN EUDRA-CT .....	167
TABLA V – ENSAYOS CLÍNICOS PEDIÁTRICOS EUROPEOS.....	169
TABLA VI – EE.CC. PEDIÁTRICOS EUROPEOS EN QUE INTERVIENE ESPAÑA .....	169
TABLA VII – PORCENTAJE DE EE.CC. EUROPEOS (DIVERSAS FUENTES).....	171

### **CAPÍTULO 2. ESTUDIO PRÁCTICO: CONSIDERACIONES ÉTICO- LEGALES EN RELACIÓN A LOS ENSAYOS CLÍNICOS PEDIÁTRICOS DE LA REGIÓN DE MURCIA.**

TABLA VIII – ENSAYOS CLÍNICOS DEL ÁREA I (MURCIA-OESTE) 2006-2012 .....	206
TABLA IX – ÁREAS DE INVESTIGACIÓN PEDIÁTRICAS MÁS PREVALENTES .....	208
TABLA X – TIPO DE PROMOTOR.....	209
TABLA XI – FASE DEL ENSAYO.....	211
TABLA XII – ENSAYOS CONTROLADOS.....	211
TABLA XIII – ENSAYOS ALEATORIZADOS.....	212
TABLA XIV – ENSAYOS PARALELOS .....	212
TABLA XV – ENSAYOS DOBLE CIEGO.....	212
TABLA XVI – DURACIÓN DE ENSAYOS CLÍNICOS PEDIÁTRICOS.....	214
TABLA XVII - ALEATORIZACIÓN .....	215
TABLA XVIII – MEMORIA ECONÓMICA.....	218
TABLA XIX – CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS.....	219
TABLA XX – FORMULACIÓN DE ACLARACIONES .....	220
TABLA XXI – ACEPTACIÓN DE ACLARACIONES .....	221
TABLA XXII – BENEFICIO DIRECTO POBLACIÓN INVESTIGADA.....	229
TABLA XXIII – ENSAYOS FRENTE A PLACEBO.....	233
TABLA XXIV – EE.CC. FRENTE A PLACEBO SEGÚN BASES DE DATOS .....	234
TABLA XXV – REINTEGRO DE GASTOS .....	241
TABLA XXVI – RETRIBUCIONES A INVESTIGADORES .....	243
TABLA XXVII – INVITACIÓN VOLUNTARIA.....	248
TABLA XXVIII – INFORMACIÓN DE ALTERNATIVAS.....	248
TABLA XXIX – CONSULTA PREVIA.....	250
TABLA XXX – DERECHO A RETIRADA DEL MENOR .....	250
TABLA XXXI – INFORMACIÓN CLARA SOBRE DERECHO A RETIRADA DEL MENOR	251
TABLA XXXII – CLÁUSULA DE REVOCACIÓN .....	252
TABLA XXXIII – SUMINISTRO DE MEDICACIÓN.....	256
TABLA XXXIV – DECLARACIÓN DE HELSINKI.....	260
TABLA XXXV – TABLA DE CONTINGENCIA I .....	261
TABLA XXXVI – PRUEBA DE CHI-CUADRADO I .....	261

TABLA XXXVII – NORMAS DE BUENA PRÁCTICA CLÍNICA .....	262
TABLA XXXVIII – REFERENCIAS A LA LEY DE AUTONOMÍA DEL PACIENTE.....	263
TABLA XXXIX – REFERENCIAS A LA LEY DE INVESTIGACIÓN BIOMEDICA .....	263
TABLA XL – CONSENTIMIENTO DE MUESTRAS BIOLÓGICAS .....	268
TABLA XLI – REFERENCIAS A LA LEY ORGÁNICA DE PROTECCIÓN DE DATOS .....	271
TABLA XLII – REFERENCIAS AL REGLAMENTO DE LA LOPD.....	272
TABLA XLIII – INFORMACIÓN ACERCA DE LA EXISTENCIA DE UN FICHERO .....	273
TABLA XLIV- CARÁCTER OBLIGATORIO DE LA RESPUESTA.....	273
TABLA XLV – CONSECUENCIAS DE LA NEGATIVA.....	274
TABLA XLVI – INFORMACIÓN SOBRE DERECHOS ARCO.....	275
TABLA XLVII – IDENTIDAD RESPONSABLE DEL FICHERO .....	276
TABLA XLVIII – INSCRIPCIÓN DE FICHERO EN AEPD .....	281
TABLA XLIX – EXISTENCIA DEL FICHERO EN ESPAÑA.....	282
TABLA L – TRANSFERENCIA INTERNACIONAL DE DATOS.....	283
TABLA LI – ACCESO DE TERCEROS.....	284
TABLA LII- DISOCIACIÓN DE DATOS .....	286
TABLA LIII – SUPERA LÍMITE DE SEGURO.....	294
TABLA LIV – INFORMACIÓN SOBRE SEGURO .....	294
TABLA LV – RESPONSABILIDAD DEL PROMOTOR .....	295
TABLA LVI – TABLA DE CONTINGENCIA II .....	296
TABLA LVII – PRUEBA DE CHI-CUADRADO II .....	296
TABLA LVIII – TABLA DE CONTINGENCIA III .....	297
TABLA LIX- PRUEBA DE CHI-CUADRADO III .....	298
TABLA LX – TABLA DE CONTINGENCIA IV .....	298
TABLA LXI – PRUEBA DE CHI-CUADRADO IV .....	299
TABLA LXII – OBTENCIÓN DEL CONSENTIMIENTO .....	303
TABLA LXIII- CONSENTIMIENTO PREVIO .....	303
TABLA LXIV – DATOS DEL PROMOTOR .....	304
TABLA LXV – CLARIDAD DEL LENGUAJE .....	308
TABLA LXVI – USO DE TECNICISMOS .....	308
TABLA LXVII – DENOMINACIÓN (ESTUDIO O ENSAYO) .....	309
TABLA LXVIII – HOJA DE INFORMACIÓN PARA EL MENOR.....	310
TABLA LXIX – CONSENTIMIENTO ADAPTADOS EDAD .....	311
TABLA LXX – TABLA DE CONTINGENCIA V .....	312
TABLA LXXI – PRUEBA DE CHI-CUADRADO V .....	312
TABLA LXXII – HOJA 0-7 AÑOS .....	314
TABLA LXXIII – HOJA 7-12 AÑOS .....	314
TABLA LXXIV – HOJA 12-18 AÑOS.....	314
TABLA LXXV – HOJA MINISTERIO FISCAL .....	326
TABLA LXXVI – NÚMERO DE HOJAS DE INFORMACIÓN.....	330
TABLA LXXVII – ACCESO A RESULTADO PRUEBAS.....	336
TABLA LXXVIII – ACCESO A RESULTADOS ENSAYOS .....	336
TABLA LXXIX – COMPROMISO DE PUBLICACIÓN.....	337

## **GRÁFICOS**

GRÁFICO 1 – NÚMERO DE EE.CC. AUTORIZADOS EN ESPAÑA.....	163
GRÁFICO 2 – NÚMERO DE EE.CC. REGISTRADOS EN EUDRA-CT.....	168
GRÁFICO 3 – ENSAYOS CLÍNICOS DEL ÁREA I (MURCIA-OESTE) 2006-2012.....	206
GRÁFICO 4 – HOJA DE CONSENTIMIENTO ADAPTADO A EDAD .....	313

## **ABREVIATURAS**

<b>AEPap</b>	<b>Asociación Española de Pediatría de atención primaria</b>
<b>AEMPS</b>	<b>Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios</b>
<b>AEPD</b>	<b>Agencia Española de Protección de Datos</b>
<b>An Medicina Interna</b>	<b>Anales de Medicina Interna (Revista)</b>
<b>Anales Sis San Navarra</b>	<b>Anales del Sistema Sanitario de Navarra (Revista)</b>
<b>An Pediatr Contin</b>	<b>Anales de Pediatría Continuada (Revista)</b>
<b>ARCO</b>	<b>Acceso, Rectificación, Cancelación, Oposición</b>
<b>Aten Primaria</b>	<b>Atención Primaria (Revista)</b>
<b>Bol Pediatría</b>	<b>Boletín de la Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria y Castilla-León (Revista)</b>
<b>Br J Clin Pharmacol</b>	<b>British Journal Clinic of Pharmacology (Revista)</b>
<b>Cad Aten Primaria</b>	<b>Cuadernos de Atención Primaria (Revista)</b>
<b>CE</b>	<b>Constitución Española</b>
<b>CC</b>	<b>Código Civil</b>
<b>CEIC</b>	<b>Comité Ético de Investigación Clínica</b>
<b>Cir Esp</b>	<b>Cirugía Española (Revista)</b>
<b>CorSalud</b>	<b>Corporación Universitaria de Ciencias Empresariales, Educación y Salud (Revista)</b>
<b>CRD</b>	<b>Cuaderno de Recogida de Datos</b>
<b>ed.</b>	<b>Edición</b>
<b>EE.CC.</b>	<b>Ensayos Clínicos</b>
<b>EMBO Rep.</b>	<b>EMBO Reports (Revista)</b>

<b>EMA</b>	<b>Agencia Europea del Medicamento</b>
<b>Endocrinol Nutr.</b>	<b>Endocrinología Nutricional (Revista)</b>
<b>EPA</b>	<b>Estudios Post Autorización</b>
<b>Eur J Clin Pharmacol</b>	<b>European Journal of Clinical Pharmacology (Revista)</b>
<b>Farm Hosp</b>	<b>Farmacia Hospitalaria (Revista)</b>
<b>FIC</b>	<b>Fichero de Investigación Clínica</b>
<b>Gac Sanit</b>	<b>Gaceta Sanitaria (Revista)</b>
<b>H.</b>	<b>Hospital</b>
<b>J Med Ethics</b>	<b>Journal of Medical ethics (Revista)</b>
<b>J Pharm Pharmacol</b>	<b>Journal of Pharmacy and Pharmacology (Revista)</b>
<b>Med Clin (Barc)</b>	<b>Medicina Clínica (Barcelona) (Revista)</b>
<b>nº</b>	<b>Número</b>
<b>Nat Rev Drug Discov.</b>	<b>Nature Reviews Drug Discovery (Revista)</b>
<b>N Engl J Med</b>	<b>New England Journal of Medicine (Revista)</b>
<b>p</b>	<b>Página</b>
<b>Pediatr Anaesth</b>	<b>Pediatric Anaesthesia (Revista)</b>
<b>Pediatr Integral</b>	<b>Pediatría Integral (Revista)</b>
<b>Pediatr Respir Rev.</b>	<b>Pediatric Respiratory Reviews (Revista)</b>
<b>Pharmacol Res.</b>	<b>Pharmacological Research (Revista)</b>
<b>PIP</b>	<b>Planes de Investigación Pediátrica</b>
<b>RD</b>	<b>Real Decreto</b>
<b>Rev Calidad Asistencial</b>	<b>Revista de calidad Asistencial (Revista)</b>
<b>RevClinEsp</b>	<b>Revista Clínica Española (Revista)</b>
<b>Rev Esp Cardiol</b>	<b>Revista Española de Cardiología (Revista)</b>
<b>Rev.Latinoam.Der.Méd.</b>	<b>Revista Latinoamericana de Derecho Médico y</b>

<b>Medic. Leg</b>	<b>Medicina Legal (Revista)</b>
<b>Rev Pediatr Aten Primaria</b>	<b>Revista de Pediatría de Atención Primaria (Revista)</b>
<b>REML</b>	<b>Revista de la Escuela de Medicina Legal (Revista)</b>
<b>Rev Hosp Niños BAires</b>	<b>Revista del Hospital de Niños de Buenos Aires (Revista)</b>
<b>Rev Peru Med Exp Salud Publica</b>	<b>Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública (Revista)</b>
<b>STEDH</b>	<b>Sentencia del Tribunal Europeo de Derechos Humanos</b>
<b>STC</b>	<b>Sentencia del Tribunal Constitucional</b>
<b>TEDH</b>	<b>Tribunal europeo de Derechos Humanos</b>
<b>UE</b>	<b>Unión Europea</b>

## PRIMERA PARTE. MARCO TEÓRICO.

### LA PARTICIPACIÓN DE LOS MENORES DE EDAD EN LOS ENSAYOS CLÍNICOS

#### 1. JUSTIFICACIÓN

La regulación de los ensayos clínicos es una cuestión relativamente actual dentro del Derecho comparado, ligada al nacimiento de la bioética y a acontecimientos históricos de la segunda mitad del siglo XX. Esta materia se acentúa mucho más en el Derecho español, en el que no encontramos una normativa verdaderamente renovada hasta los últimos 15 ó 20 años, seguramente debido a las especiales circunstancias históricas de nuestro país durante el siglo XX. La aplicación de normas éticas en la investigación clínica ha venido determinada por la buena voluntad de los pocos investigadores y ensayos que se realizaban en España. El cambio fundamental de perspectiva y el impulso de la investigación clínica y, por ende, de los ensayos, se determina, sin duda, por la entrada de España en la Unión Europea en 1986, y por la asunción obligada de normas comunes en todos los campos, y entre ellos, en el de la experimentación clínica, destacando, entre todas ellas, la *Directiva 2001/20/EC, del Parlamento y del Consejo*<sup>1</sup>.

Si el hecho de someter a una persona mayor de edad a un ensayo clínico es de por sí una actividad no exenta de riesgo, la cuestión se complica cuando tratamos a otros grupos de personas como gestantes, incapaces y, menores de edad, en el que las cautelas ordinarias deben agudizarse en relación a dos aspectos que están presentes ya desde el *Código de Núremberg de 1947*<sup>2</sup>: la dualidad riesgo-beneficio y el consentimiento informado. En el primer caso, como ya se decía “el grado de riesgo que se

corre nunca podrá exceder el determinado por la importancia humanitaria del problema que el experimento pretende resolver”. En el segundo, la participación del sujeto del ensayo debe ser voluntaria y consentida, teniendo en cuenta su opinión, que en el caso de los menores de edad da entrada, como factor, a la madurez del mismo.

El análisis teórico de esta compleja cuestión no solo implica ceñirnos al aspecto meramente científico de los ensayos clínicos y de la participación de los menores de edad en los mismos, sino que supone adentrarnos en cuestiones colaterales pero indudablemente conexas con la cuestión principal. Así, resulta obligado abordar el consentimiento informado, la mayoría o minoría de edad sanitaria, relacionándola con la llamada doctrina del menor maduro, (problema que ha quedado relativamente aclarado a partir de la publicación de la Ley de Autonomía del Paciente en el año 2002<sup>3</sup> y que viene exigiendo la mayoría de edad general para participar autónomamente en los ensayos clínicos) la intimidad y confidencialidad en el ámbito sanitario o la protección de los datos sanitarios de los menores. No podemos, en consecuencia, desligar el tema principal de estos accesorios ya que, de suyo, van indefectiblemente unidos.

Pero como decimos, una cuestión es que la Ley exija la mayoría de edad para decidir uno la participación voluntaria en un ensayo clínico y otra, bien distinta y no discutida, es considerar a los menores de edad como sujetos de un ensayo clínico. Admitida esta participación como un mal necesario que beneficia indirectamente al conjunto de la población, tanto en sus vertientes terapéuticas como no terapéuticas, resulta adecuado diferenciar la cuestión de la participación en sí del menor de edad, su toma en consideración, los derechos de éste, las cautelas legales y éticas aplicables de la cuestión del consentimiento informado y la manera de acreditarlo, ya que al final, se reduce todo ello a la prueba de su existencia. Algún autor<sup>4</sup> considera, fuera de toda discusión, que la participación del menor en el ensayo clínico supone un verdadero derecho del niño que asegura una terapia apropiada y basada, en la medida de lo posible, en datos científicos y, por otra parte,

implica una obligación de la Administración sanitaria a la hora de ofrecer una atención médica crítica, revisable y fundamentada en la evidencia clínica.

La doctrina, por su parte, no ha dedicado hasta los últimos años excesiva atención a este tipo de problemas, experimentando un desarrollo paralelo a su regulación.

Partiendo de estas premisas, por tanto, hemos desarrollado un marco teórico, aproximativo a esta interesante cuestión, para posteriormente proceder a realizar, en la segunda parte de este trabajo, un estudio de campo acerca de determinadas cuestiones ético-legales relevantes de los ensayos clínicos pediátricos realizados en la Región de Murcia.



## 2. ÉTICA E INVESTIGACIÓN CLÍNICA.

PINA<sup>5</sup> refiere que la ética dicta normas, criterios y valores que deben regir la conducta humana. Su intención es salvaguardar la dignidad humana, promover la justicia, la igualdad y la verdad. La ética aplicada a la investigación científica debe tener como objetivo promover el cuidado de la salud, beneficiar a los pacientes, aliviar el dolor y evitar el sufrimiento.

El citado autor destaca que, para el correcto comportamiento del investigador, deben imperar una serie de principios como son: la autonomía del paciente, el respeto a la dignidad del paciente, la competencia e integridad del investigador, la sensibilidad en la investigación, la confidencialidad de datos, la demarcación de competencias entre investigadores y la publicación de resultados.

GALENDE<sup>6</sup> recalca que la investigación clínica debe realizarse de acuerdo a una serie de normas éticas o morales que intentan garantizar que no se utiliza a las personas sin su consentimiento o exponiéndolas a posibles riesgos desproporcionados o inadmisibles.

Podemos definir, por tanto, los postulados éticos como los criterios correctos de comportamiento que debe utilizar el investigador en una investigación clínica. Pero, ¿cuál es el origen de esta cuestión?

Tras el análisis de los escalofriantes experimentos criminales nazis en la Segunda Guerra Mundial, se publicó el llamado “Código de Nüremberg<sup>2</sup>” que contenía una serie de principios sobre los que, en adelante, debería basarse la investigación clínica. Son principalmente los relativos al consentimiento informado, a la ausencia de coerción y al beneficio del sujeto de la experimentación. Dichos principios son retomados en la Declaración de Helsinki de 1964<sup>7</sup> (y sus posteriores revisiones) y en el Informe Belmont de 1979<sup>8</sup>.

La importancia de la Declaración de Helsinki<sup>7</sup> radica en que retomó los

postulados de la investigación clínica mantenidos en el Código de Nüremberg, pero no desde la perspectiva de derechos vulnerados que sirvieron para juzgar criminales, sino como postulados éticos sobre los que asentar cualquier tipo de investigación con seres humanos que sirviera de autorregulación a la profesión médica. Por otra parte, la propia normativa vigente asume como norma el contenido de la citada Declaración, cediendo entonces su carácter moral y convirtiéndose en verdadera ley aplicable.

La Declaración de Helsinki<sup>7</sup> consta de tres partes: una “introducción” (apartados 1 a 10), unos epígrafes dedicados a los “principios de toda investigación médica” (apartados 11 a 30) y otro a los “principios aplicables cuando la investigación médica se combina con la atención médica” (apartados 31 a 35).

La “introducción” aborda el objeto de la declaración: la investigación con seres humanos, fijando la salud del paciente como objetivo principal de aquella. Es destacable la especial protección que exige, en su apartado 9, a determinada población, entre la que se encuentran los menores de edad: “La investigación médica está sujeta a normas éticas que sirven para promover el respeto a todos los seres humanos y para proteger su salud y sus derechos individuales. Algunas poblaciones sometidas a la investigación son particularmente vulnerables y necesitan protección especial. Estas incluyen a los que no pueden otorgar o rechazar el consentimiento por sí mismos y a los que pueden ser vulnerables a coerción o influencia indebida”.

Los denominados “principios de toda investigación médica” vienen a recoger aspectos básicos en que debe basarse una investigación con seres humanos, tanto desde el punto de vista de fondo (protección de la vida, salud, dignidad, integridad, autodeterminación, intimidad, confidencialidad, información, consentimiento, etc.) como de forma (existencia de un protocolo, competencia del investigador, existencia de un Comité Ético de Investigación Clínica, análisis de riesgos y beneficios, publicación de resultados, etc.)

Destacan, en lo que a nuestro trabajo interesa, tres apartados: el 17, el

27 y el 28. En los mismos se resalta la excepcionalidad de la investigación en la denominada población vulnerable, la exigencia del consentimiento informado a los representantes legales y, finalmente, la consideración de la voluntad de los menores maduros mediante el asentimiento.

Así señalan estos apartados: “17. La investigación médica en una población o comunidad con desventajas o vulnerable sólo se justifica si la investigación responde a las necesidades y prioridades de salud de esta población o comunidad y si existen posibilidades razonables de que la población o comunidad, sobre la que la investigación se realiza, podrá beneficiarse de sus resultados.(...) 27. Cuando el individuo potencial sea incapaz, el médico debe pedir el consentimiento informado del representante legal. Estas personas no deben ser incluidas en la investigación que no tenga posibilidades de beneficio para ellas, a menos que ésta tenga como objetivo promover la salud de la población representada por el individuo potencial y esta investigación no puede realizarse en personas competentes y la investigación implica sólo un riesgo y costo mínimos. 28. Si un individuo potencial que participa en la investigación considerado incompetente es capaz de dar su asentimiento a participar o no en la investigación, el médico debe pedirlo, además del consentimiento del representante legal. El desacuerdo del individuo potencial debe ser respetado”.

Finalmente, los “principios aplicables cuando la investigación médica se combina con la atención médica”, abordan este supuesto vinculado necesariamente al beneficio del paciente. Tratan acerca de la combinación de los riesgos y beneficios y el uso de los placebos, la información de los resultados a los pacientes y la excepcionalidad de las denominadas intervenciones no probadas.

Estas tres declaraciones (Nüremberg<sup>2</sup>, Helsinki<sup>7</sup> y Belmont<sup>8</sup>) constituyen la esencia de la bioética actual, y se traducen en cuatro principios que ya han devenido en clásicos: en primer lugar, el principio de *autonomía*, que obliga a respetar la decisión de la persona; el principio de *beneficencia*, que obliga a buscar el bien o beneficio del paciente; el principio de *justicia*,

entendido como equidad o equilibrio entre acceso igualitario al sistema público y gasto controlado de los recursos sanitarios. Finalmente, el principio de *no maleficencia*, evitando el daño (físico o moral) intencionado a los pacientes. Como han señalado DIXON-WOODS<sup>9</sup> y otros, en los niños existen principios adicionales vinculados a la capacidad de comprensión de los riesgos que rodean los ensayos, unidos a que la decisión de participación recae sobre sus representantes legales. En una revisión de 739 ensayos clínicos, realizada por SAMMONS<sup>10</sup> y otros, entre 1996 y 2002, 523 (un 71%) informaron de reacciones adversas al medicamento, pero solamente 13 (un 2%) tenían comités de monitorización de seguridad. Desde entonces, como indica BAVDEKAR<sup>11</sup>, se vino exigiendo la necesidad de contar con expertos independientes en pediatría que valoraran los efectos y respuestas de los ensayos en niños.

Mantiene SANCHEZ-CARO<sup>12</sup> una postura crítica al resaltar que no obstante, debe tenerse presente que el principio de autonomía (y su formulación jurídica del consentimiento informado) no constituye tampoco una panacea que permita solucionar todas las situaciones de conflicto posibles en que se encuentre la relación médico-paciente. Aun reconociendo la importancia de la información y del consentimiento, parece obligado advertir que la complejidad médica puede presentar situaciones en las que el principio de autonomía no resulte relevante por sí solo, sino que tenga que ser objeto de ponderación junto con otros principios. Tales son los ejemplos de la experimentación terapéutica, la investigación con seres humanos y el llamado auxilio a morir. En estos casos, encontramos normas que limitan la capacidad de decisión.

En Pediatría, como señala MARTÍNEZ GONZÁLEZ<sup>13</sup>, hay que entender que respetar y fomentar la autonomía de los menores no puede reducirse a aplicar los límites legales, porque la autonomía se desarrolla progresivamente y no el día exacto que marca la ley. Por tanto debemos promover paulatinamente la capacidad de decisión de los menores según su nivel de entendimiento. Esto implica que antes de los 12 años, según la Ley de Autonomía del Paciente, debemos escuchar, explicar y buscar su

asentimiento o acto de aceptación que no tiene valor legal, pero si ético.

En España, la primera referencia a las declaraciones programáticas de carácter ético en la investigación clínica las encontramos positivadas en el *Real Decreto 944/1978*<sup>14</sup>. La Exposición de Motivos de esta norma asume, 14 años después de su publicación, la Declaración de Helsinki de 1964<sup>7</sup>: “La Organización Mundial de la Salud, el Consejo de Europa, y otros Organismos Nacionales e Internacionales, han destacado que en el progreso de la terapéutica, y por consiguiente en la investigación farmacológica, es indispensable el ensayo clínico. En la declaración de Helsinki de mil novecientos sesenta y cuatro, y su posterior revisión de Tokio de mil novecientos setenta y cinco, se perfilaron las directrices éticas que deben guiar la realización de cualquier investigación clínica”.

Y en el artículo séptimo, apartado dos, señala que: “En cualquier caso, entre las condiciones que deben acompañar al protocolo de realización de ensayos clínicos, que con la solicitud de autorización habrán de presentar los interesados, no faltarán: el compromiso formal del investigador de salvaguardar las normas éticas recogidas en las normas del Código Deontológico de Colegios Médicos y las internacionalmente aceptadas en la Declaraciones de Helsinki y Tokio”.

La *Orden de 3 de agosto de 1982*<sup>15</sup> supuso la confirmación y desarrollo del acatamiento de los postulados de Helsinki. En la Exposición de Motivos de la citada Orden se expresa: “En todo momento el ensayo clínico respetará las declaraciones internacionales éticas de Helsinki y Tokio y las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud y otras organizaciones internacionales interesadas en el tema de los ensayos clínicos y en su consecuencia, no solo minimizará el riesgo que puedan potencialmente correr las personas que participan en el ensayo, sino que presupondrá la aceptación voluntaria y libre de los enfermos o personas sanas en quienes se haya de llevar a cabo”. A continuación, la Orden se desarrolla con arreglo a los citados postulados.

La Ley del Medicamento de 1990<sup>16</sup>, dedicó el artículo 60 exclusivamente

a los postulados éticos que deben respetarse en los ensayos clínicos. Se resalta en el texto original de 1990: “Todos los ensayos clínicos estarán sometidos a la autorización administrativa prevista en el artículo 65, debiendo respetarse además las siguientes exigencias: 1. No podrá iniciarse ningún ensayo clínico en tanto no se disponga de suficientes datos científicos y en particular, ensayos farmacológicos y toxicológicos en animales, que garanticen que los riesgos que implica en la persona en que se realiza son admisibles. 2. Los ensayos clínicos deberán realizarse en condiciones de respeto a los derechos fundamentales de la persona y a los postulados éticos que afectan a la investigación biomédica en la que resultan afectados seres humanos, siguiéndose a estos efectos los contenidos en la declaración de Helsinki y sucesivas declaraciones que actualicen los referidos postulados. 3. Solo se podrá iniciar un ensayo clínico si existe duda razonable acerca de la eficacia y seguridad de las modificaciones terapéuticas que incluye. 4. Deberá disponerse del consentimiento libremente expresado, preferiblemente por escrito, o en su defecto, ante testigos, de la persona en la que haya de realizarse el ensayo, después de haber sido instruida por el profesional sanitario encargado de la investigación sobre la naturaleza, importancia, alcance y riesgos del ensayo y haber comprendido la información. 5. En el caso de ensayos clínicos sin interés terapéutico particular para el sujeto de la experimentación, el consentimiento constará siempre por escrito. 6. La instrucción y la exposición del alcance y riesgos del ensayo, así como el consentimiento a que se refieren los dos apartados anteriores se efectuarán ante y será otorgado por el representante legal en el caso de personas que no puedan emitirlo libremente. Será necesario además la conformidad del representado si sus condiciones le permiten comprender la naturaleza, importancia, alcance y riesgos del ensayo. 7. La contraprestación que se hubiera pactado por el sometimiento voluntario a la experiencia se percibirá en todo caso, si bien se reducirá equitativamente según la participación del sujeto en la experimentación, en el supuesto de que desista”.

Interesa destacar, ya en esta redacción original, el apartado 6 donde se

reconoce la obligación del consentimiento informado de los representantes legales de las personas que no pueden emitirlo por sí, entre los que se encuentran los menores, dando entrada también a la participación del representado si sus condiciones le permiten comprender la naturaleza, importancia, alcance y riesgos del ensayo.

Por adaptación parcial de la *Directiva 2001/20/CE*<sup>1</sup>, este artículo fue modificado en los apartados 3 a 7 por la *Ley 53/2002*<sup>17</sup>, que fijó una nueva redacción, modernizándolo y adaptándolo al Convenio de Oviedo y a la normativa vigente en ese momento.

Los nuevos apartados quedaron redactados de la siguiente manera: “3. Con el fin de evitar investigaciones obsoletas o repetitivas, sólo se podrán iniciar ensayos clínicos para demostrar la eficacia y seguridad de las modificaciones terapéuticas propuestas, siempre que sobre las mismas existan dudas razonables. 4. El sujeto del ensayo prestará su consentimiento libremente expresado por escrito, tras haber sido informado sobre la naturaleza, importancia, implicaciones y riesgos del ensayo clínico. Si el sujeto del ensayo no está en condiciones de escribir, podrá dar, en casos excepcionales, su consentimiento verbal en presencia de un testigo. 5. En el caso de personas que no puedan emitir libremente su consentimiento, éste deberá ser otorgado por su representante legal previa instrucción y exposición ante el mismo del alcance y riesgos del ensayo. Será necesario, además, la conformidad del representado si sus condiciones le permiten comprender la naturaleza, importancia, alcance y riesgos del ensayo. 6. Lo establecido en el apartado anterior se entenderá sin perjuicio de lo previsto en el apartado 2 del artículo 9 de la Ley 41/2002, de 14 de noviembre<sup>3</sup>, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica, en los términos que reglamentariamente se determinen. 7. En el caso de ensayos clínicos sin interés terapéutico particular para el sujeto de la experimentación, la contraprestación que se hubiere pactado por el sometimiento voluntario a la experiencia se percibirá en todo caso, si bien se reducirá equitativamente según la participación del sujeto en la experimentación en el supuesto de

que desista”.

El Real Decreto de Ensayos Clínicos de 1993<sup>18</sup>, vigente hasta el 1 de mayo de 2004, dedicó el artículo 10 a los postulados éticos, en consonancia con la Ley del Medicamento de 1990<sup>16</sup>, aunque sin añadir novedades significativas.

Se dice literalmente: “1. Todos los ensayos clínicos habrán de contar, antes de poder ser realizados, con el informe previo del correspondiente Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC). 2. Los ensayos clínicos se realizarán en condiciones de respeto a los derechos fundamentales de la persona y a los postulados éticos que afectan a la investigación biomédica con seres humanos, siguiéndose a estos efectos los contenidos en la declaración de Helsinki y sucesivas actualizaciones. Se obtendrá y documentará el consentimiento informado, libremente expresado, de cada uno de los sujetos del ensayo antes de su inclusión, en los términos del artículo 12 del presente Real Decreto. 3. Sólo se podrán realizar ensayos clínicos cuando se cumplan todos los principios siguientes: a. Los datos preclínicos sobre el producto en estudio sean razonablemente suficientes para garantizar que los riesgos para el sujeto en quien se realiza el ensayo son admisibles. b. El estudio se base en los conocimientos actuales disponibles, la información buscada suponga, presumiblemente, un avance en el conocimiento científico sobre el ser humano o para mejorar su estado de salud y su diseño minimice los riesgos para los sujetos participantes en el mismo. c. La importancia de la información buscada justifique el riesgo al que se exponen los sujetos participantes en el ensayo clínico”.

El vigente Real Decreto de Ensayos Clínicos de 2004<sup>19</sup>, amplía dichos postulados coordinándolos con las obligaciones establecidas en Ley Orgánica de Protección de Datos<sup>20</sup>, y completando así la trasposición a España de la *Directiva 2001/20/CE*<sup>1</sup>.

Señala el artículo 3 que “1. Sólo se podrá iniciar un ensayo clínico cuando el Comité Ético de Investigación Clínica que corresponda y la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios hayan



considerado que los beneficios esperados para el sujeto del ensayo y para la sociedad justifican los riesgos ; asimismo, sólo podrá proseguir si se supervisa permanentemente el cumplimiento de este criterio. 2. Los ensayos clínicos se realizarán en condiciones de respeto a los derechos del sujeto y a los postulados éticos que afectan a la investigación biomédica con seres humanos. En particular, se deberá salvaguardar la integridad física y mental del sujeto, así como su intimidad y la protección de sus datos, de acuerdo con la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal<sup>20</sup>. Se obtendrá y documentará el consentimiento informado de cada uno de los sujetos del ensayo, libremente expresado, antes de su inclusión en el ensayo en los términos previstos en el artículo 7 de este real decreto. 3. Sólo se podrán realizar ensayos clínicos cuando se cumplan todos los requisitos siguientes: a) Disponer de suficientes datos científicos y, en particular, ensayos farmacológicos y toxicológicos en animales, que garanticen que los riesgos que implica en la persona en que se realiza son admisibles. b) Que el estudio se base en los conocimientos disponibles, la información buscada suponga, presumiblemente, un avance en el conocimiento científico sobre el ser humano o para mejorar su estado de salud y su diseño minimice los riesgos para los sujetos participantes en él. c) Que los riesgos e inconvenientes previsibles para los sujetos del ensayo se hayan ponderado con respecto a los beneficios previsibles para cada sujeto del ensayo y futuros pacientes. 4. Con el fin de garantizar una protección óptima de la salud y los derechos de los sujetos, no se podrán llevar a cabo investigaciones obsoletas o repetitivas. 5. 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 ; tanto el umbral de riesgo como el grado de incomodidad deben ser definidos de forma específica y monitorizados durante el ensayo, especialmente cuando los sujetos del ensayo sean menores, adultos incapaces o constituyan una población especialmente vulnerable en razón de su situación económica, médica o social. 6. El tratamiento, comunicación y cesión de los datos de carácter

personal de los sujetos participantes en el ensayo se ajustará a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal<sup>20</sup>, y constará expresamente en el consentimiento informado. 7. La atención sanitaria que se dispense y las decisiones médicas que se adopten sobre los sujetos serán responsabilidad de un médico o de un odontólogo debidamente cualificados. 8. 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 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. 9. 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. 10. Los sujetos del ensayo dispondrán de un punto donde puedan obtener mayor información sobre el ensayo, que constará en la hoja de información para el sujeto”.

La Ley del Medicamento de 2006<sup>21</sup>, en su artículo 60, aborda las denominadas “garantías del respeto a los postulados éticos” que, recoge y actualiza lo establecido en la LM de 1990<sup>16</sup>, el Real Decreto de Ensayos Clínicos de 2004<sup>19</sup>, la Ley Orgánica de Protección de Datos de 1999<sup>20</sup> y la

Ley de Autonomía del Paciente de 2002<sup>3</sup>. En lo que a nuestro trabajo respecta, interesa destacar el apartado cuarto, que reitera lo señalado respecto al papel de los menores, maduros e inmaduros y sus representantes legales.

Señala así el referido artículo: “1. Los ensayos clínicos deberán realizarse en condiciones de respeto a los derechos fundamentales de la persona y a los postulados éticos que afectan a la investigación biomédica en la que resultan afectados seres humanos, siguiéndose a estos efectos los contenidos en la Declaración de Helsinki. 2. No podrá iniciarse ningún ensayo clínico en tanto no se disponga de suficientes datos científicos y, en particular, ensayos farmacológicos y toxicológicos en animales, que garanticen que los riesgos que implica en la persona en que se realiza son admisibles. 3. Con el fin de evitar investigaciones obsoletas o repetitivas, sólo se podrán iniciar ensayos clínicos para demostrar la eficacia y seguridad de las modificaciones terapéuticas propuestas, siempre que sobre las mismas existan dudas razonables. 4. El sujeto del ensayo prestará su consentimiento libremente, expresado por escrito, tras haber sido informado sobre la naturaleza, importancia, implicaciones y riesgos del ensayo clínico. Si el sujeto del ensayo no está en condiciones de escribir, podrá dar, en casos excepcionales, su consentimiento verbal en presencia de, al menos, un testigo mayor de edad y con capacidad de obrar. El sujeto participante en un ensayo clínico o su representante podrá revocar, en todo momento, su consentimiento sin expresión de causa. En el caso de personas que no puedan emitir libremente su consentimiento, éste deberá ser otorgado por su representante legal previa instrucción y exposición ante el mismo del alcance y riesgos del ensayo. Será necesario, además, la conformidad del representado si sus condiciones le permiten comprender la naturaleza, importancia, alcance y riesgos del ensayo. 5. Lo establecido en el apartado anterior se entenderá sin perjuicio de lo previsto en el apartado 2 del artículo 9 de la Ley 41/2002, de 14 de noviembre<sup>3</sup>, reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica, en los términos que reglamentariamente se

determinen. 6. Ningún ensayo clínico podrá ser realizado sin informe previo favorable de un Comité Ético de Investigación Clínica, que será independiente de los promotores e investigadores y de las autoridades sanitarias. El Comité deberá ser acreditado por el órgano competente de la Comunidad Autónoma que corresponda, el cuál asegurará la independencia de aquél. La acreditación será comunicada a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios por el órgano competente de la respectiva Comunidad Autónoma. 7. Los Comités Éticos de Investigación Clínica estarán formados, como mínimo, por un equipo interdisciplinar integrado por médicos, farmacéuticos de atención primaria y hospitalaria, farmacólogos clínicos, personal de enfermería y personas ajenas a las profesiones sanitarias de las que al menos uno será licenciado en Derecho especialista en la materia. 8. El Comité Ético de Investigación Clínica ponderará los aspectos metodológicos, éticos y legales del protocolo propuesto, así como el balance de riesgos y beneficios anticipados dimanantes del ensayo. 9. Los Comités Éticos de Investigación Clínica podrán requerir información completa sobre las fuentes y cuantía de la financiación del ensayo y la distribución de los gastos en, entre otros, los siguientes apartados: reembolso de gastos a los pacientes, pagos por análisis especiales o asistencia técnica, compra de aparatos, equipos y materiales, pagos debidos a los hospitales o a los centros en que se desarrolla la investigación por el empleo de sus recursos y compensación a los investigadores. 10. Reglamentariamente se establecerá el procedimiento para la designación del Comité Ético de referencia y para la obtención del dictamen único con validez en todo el territorio, con el objetivo de impulsar la investigación clínica en el Sistema Nacional de Salud. El Ministerio de Sanidad y Consumo desarrollará acciones que permitan que los Comités Éticos de Investigación Clínica acreditados puedan compartir estándares de calidad y criterios de evaluación adecuados y homogéneos”.

Desde el punto de vista comunitario, los *Reglamentos (CE) n° 1901/2006*<sup>22</sup> y *1902/2006*<sup>23</sup> señalan en la Exposición de Motivos que con ellos “se pretende facilitar el desarrollo y la accesibilidad de medicamentos

de uso pediátrico, velar por que dichos medicamentos sean fruto de una investigación ética y de calidad y estén específicamente autorizados para su administración a la población pediátrica, y mejorar la información disponible sobre el uso de medicamentos en las distintas poblaciones pediátricas. Estos objetivos deben alcanzarse sin someter a la población pediátrica a ensayos clínicos innecesarios y sin retrasar la autorización de medicamentos para otros grupos de edad de la población”. Para ello resulta de especial trascendencia la creación de los denominados Comités Pediátricos.

El reciente Reglamento (UE) 356/2014, del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de abril de 2014, sobre los ensayos clínicos de medicamentos de uso humano, y por el que se deroga la Directiva 2001/20/CE<sup>24</sup> de ensayos clínicos europeos, reproduce, en esencia, lo ya analizado.

Como vemos, las declaraciones éticas han ido ganando importancia, desde una posición meramente referencial y programática a otra legal y de obligado cumplimiento, mediante un paulatino proceso de positivación, convirtiéndose, por tanto, hoy día, en normas exigibles.

### **3. NOCIONES BÁSICAS SOBRE ENSAYOS CLÍNICOS.**

Se considera ensayo clínico la experimentación de fármacos o productos sanitarios en seres humanos con el fin de averiguar su eficacia y seguridad. En concreto, un investigador realiza un estudio prospectivo en el que, controlando determinadas variables, asigna pacientes aleatorizadamente a distintos grupos y compara los resultados. Al grupo base se le denomina grupo-control, permitiendo comparar los resultados con otros grupos, y para ello se utilizan otros fármacos o incluso ninguno, en cuyo caso se denominan ensayos frente a placebo.

La Ley del Medicamento del año 2006<sup>21</sup> define al ensayo clínico en su artículo 58.1 como “toda investigación efectuada en seres humanos, con el fin de determinar o confirmar los efectos clínicos, farmacológicos, y/o demás efectos farmacodinámicos, y/o de detectar las reacciones adversas, y/o de estudiar la absorción, distribución, metabolismo y eliminación de uno o varios medicamentos en investigación con el fin de determinar su seguridad y/o su eficacia”.

Con estas premisas, resulta esencial la necesidad de establecer límites y controles sobre la experimentación en seres humanos, no solamente por la dudosa eficacia de los fármacos nuevos (y consecuente beneficio en seres humanos), sino también por el enorme gasto y tiempo que conlleva la realización de este tipo de pruebas. A ello se le une la necesidad de cuestionarse una serie de aspectos éticos y legales que han sido establecidos a lo largo de los últimos decenios. Sin embargo, en su favor, se señala que el ensayo clínico es necesario para el avance de la ciencia, y supone la prueba objetiva de los nuevos descubrimientos científicos para superar las enfermedades actuales.

MONTERO<sup>25</sup>, considera que, en la actualidad, al menos se perciben cinco aspectos problemáticos a la hora de hablar de fiabilidad de los ensayos clínicos. Y enumera en primer lugar, el falso enmascaramiento de

ensayos, ya que el investigador conoce perfectamente qué producto se suministra a cada paciente de cada grupo. En segundo lugar, habla de la validez relativa de los fármacos, al compararse con otros de la competencia, olvidando al paciente. En tercer lugar, resalta la no publicación de los resultados de la gran mayoría de ensayos (hasta en un 70-80% de los casos). En cuarto lugar, destaca los sesgos en la publicación, cuando ésta se hace, subrayando sólo lo comercialmente interesante para el promotor. Y, por último, aborda la excesiva influencia de la industria, hasta el punto de que casi el 90% de los ensayos son comerciales.

Desde aquí reivindicamos el importante papel que deben asumir los comités éticos de evaluación controlando el nivel de ensayos que se realizan en cada centro.

La realización de un ensayo clínico conlleva igualmente una serie de tareas administrativas y técnicas muy costosas, y que TUR y otros<sup>26</sup> destacan profusamente, dándonos una ligera idea de lo que supone llevar a cabo un ensayo clínico. La secuencia es la siguiente: la redacción del protocolo, el diseño del cuaderno de recogida de datos, la redacción del consentimiento informado, la preparación y el mantenimiento de los archivos del promotor y del investigador, la solicitud de un número de registro EudraCT, la identificación de los centros participantes, la adquisición del material, la tramitación de la aprobación por el Comité Ético de Investigación Clínica, la preparación y envío de los expedientes, las respuestas a aclaraciones a los Comités, la tramitación del seguro de responsabilidad civil, la tramitación de la aprobación por parte de la AEMPS, la negociación y firma de contratos, la medicación, el manejo de datos personales, la inclusión de pacientes, la redacción de informes al promotor y autoridades y la publicación de los resultados.

### **3.1 Clasificación**

Para poder comprender el desarrollo de un ensayo clínico, conviene acudir, como hace ABAD SANTOS<sup>27</sup>, a las clasificaciones estandarizadas por la doctrina científica, a fin de esclarecer apriorísticamente una serie de conceptos. Así, los ensayos clínicos se encasillan, tradicionalmente, en distintas categorías que pasamos a exponer.

#### **3.1.1 Según su finalidad o desarrollo**

La primera clasificación a la que debemos referirnos es la que divide los tipos de ensayos por su finalidad o desarrollo, considerando ensayos *Fase I* aquéllos que nos van a proporcionar una primera información sobre los efectos o seguridad en sujetos sanos. Los estudios de *Fase II* supone emplear en algunos pacientes enfermos el fármaco a experimentar y con ello lograremos conocer la eficacia del mismo, las dosis adecuadas para lograr una respuesta eficaz y ampliaremos datos de seguridad. Los ensayos *Fase III* se utilizan en grupos más amplios de pacientes enfermos y su finalidad es la de evaluar esa eficacia y seguridad en condiciones de uso habitual. Finalmente, los estudios de *Fase IV* son los que nos sirven para controlar los efectos de un fármaco con posterioridad a su comercialización.

#### **3.1.2 Según los centros que intervienen**

Los ensayos también pueden ser clasificados como *unicéntricos*, si los realiza un solo investigador o un solo centro, en cuyo caso, los resultados estarán limitados o sesgados por los pacientes que recluten y la extrapolación de resultados será muy relativa. Por ello, en ensayos clínicos con medicamentos no suele ser muy habitual este tipo de estudios, más adecuado para la prueba de técnicas o terapias concretas.



Son, por el contrario, *multicéntricos*, los estudios que, partiendo de un protocolo común y un centro coordinador, se llevan a cabo por diversos grupos de investigadores pertenecientes a varios centros. Se utilizan propiamente en ensayos clínicos con medicamentos y al incluir a diversos centros, los resultados son más fiables y extrapolables. Necesitan una buena coordinación entre los centros y entre los investigadores.

También pueden ser los ensayos *nacionales*, si incluyen solo centros de un mismo Estado o *internacionales*, si incluyen a varios países. Estos últimos son hoy en día los más frecuentes, habida cuenta que la inmensa mayoría de los promotores son empresas farmacéuticas internacionales.

### **3.1.3 Según su metodología**

Hablamos de ensayos *no controlados* como aquellos ensayos que no son comparados con un grupo que sirve de control, es decir, con un grupo de pacientes que o bien recibe el tratamiento estándar, ya sea un placebo o un fármaco habitual, con lo que los resultados, al no poder ser comparados, pierden gran parte de su fiabilidad.

Por eso, la mayoría de los ensayos clínicos con medicamentos son *controlados*, con uno o más grupos de pacientes de manera simultánea con el grupo en investigación. Dentro de los estudios controlados podemos, a su vez encontrar *ensayos abiertos* (también denominados *no ciegos*), en los que el paciente y el investigador conocen el tratamiento a que ha sido sometido; *simple ciego*, en los que el paciente, pero no el investigador desconoce el grupo de tratamiento asignado; *dobles ciego*, en los que tanto el sujeto como el investigador desconocen el grupo de tratamiento a que ha sido asignado; y, *triple ciego*, en los que tanto el paciente como el investigador y el evaluador desconocen el grupo asignado.

### **3.1.4 Según la asignación del tratamiento**

Con arreglo a la asignación de tratamiento, la doctrina también clasifica los ensayos en *randomizados*, cuando se utiliza un método prefijado de aleatorización de pacientes a los grupos de investigación, sin que el investigador pueda influir en ello. Por el contrario, son *no randomizados* cuando la inclusión en un grupo u otro depende de la voluntad del investigador o del propio paciente.

### **3.1.5 Según el diseño del estudio**

Según se asignan los pacientes a cada grupo, pueden establecerse diferentes tácticas de análisis de datos. Nos encontramos pues, con ensayos *paralelos* si se compara simultáneamente el grupo control con el grupo que recibe el nuevo medicamento; con ensayos *cruzados*, si los pacientes reciben el mismo tratamiento pero en distinta fase; y con ensayos *en parejas* donde los pacientes con factores relevantes idénticos se asignan a diferentes grupos.

### **3.1.6 Otras clases de estudios clínicos**

Por último, y como ya expusimos<sup>28</sup>, conviene al menos hacer referencia a otros tipos de investigaciones, no menos relevantes, que no deben ser confundidas con ensayos clínicos con medicamentos.

En primer lugar, destacamos los *ensayos clínicos con productos sanitarios*, que se definen legalmente como “cualquier estudio sistemático diseñado y planificado en sujetos humanos efectuado para verificar la seguridad y/o prestaciones de un cualquier instrumento, dispositivo, equipo, material u otro artículo, utilizado solo o en combinación, incluidos los

programas informáticos que intervengan en su buen funcionamiento, destinado por el fabricante a ser utilizado en seres humanos con fines de diagnóstico, prevención, control, tratamiento o alivio de una enfermedad; diagnóstico, control, tratamiento, alivio o compensación de una lesión o de una deficiencia; investigación, sustitución o modificación de la anatomía o de un proceso fisiológico o regulación de la concepción y que no ejerza la acción principal que se desee obtener en el interior o en la superficie del cuerpo humano por medios farmacológicos, inmunológicos o metabólicos, pero a cuya función puedan contribuir tales medios”<sup>29</sup>.

Son pues, experimentaciones con seres humanos en las que se trata de averiguar la eficacia y seguridad de un producto sanitario (instrumento, dispositivo, equipo, material).

En segundo lugar, existen las denominadas *investigaciones biomédicas relacionadas con la salud*, que incluyen procedimientos invasivos, tratamientos, almacenamientos o movimientos de muestras biológicas, los biobancos y la donación de ovocitos, espermatozoides, preembriones, embriones, fetos humanos o sus células, tejidos u órganos, recogidas y reguladas en la LIB<sup>30</sup>. Es decir, otro tipo de investigaciones que se realizan con muestras biológicas humanas.

En tercer lugar, destacamos los llamados *estudios post autorización*. Según la Ley del Medicamento del año 2006<sup>21</sup>, son estudios en los que los medicamentos se prescriben de la manera habitual, de acuerdo con las condiciones establecidas en la autorización y la asignación de un paciente a una estrategia terapéutica concreta no estando decidida de antemano por el protocolo de un ensayo, sino que estará determinada por la práctica habitual de la medicina, y la decisión de prescribir un medicamento determinado estará claramente dissociada de la decisión de incluir al paciente en el estudio. Según el *Real Decreto 1344/2007*<sup>31</sup>, este estudio podrá adoptar la forma de un ensayo clínico o un estudio observacional. Asimismo, se establece que los estudios post-autorización de tipo observacional se llevarán a cabo de acuerdo con las condiciones que establezcan las

Administraciones Sanitarias en el ámbito de sus competencias. En la Región de Murcia les son de aplicación las “Directrices sobre estudios post-autorización de tipo observacional para medicamentos de uso humano”, publicadas en el Anexo VI de la *Circular 15/2002* de la Agencia Española del Medicamento.

Los estudios post autorización (EPA) pueden ser de diferentes tipos<sup>32</sup>:

- Los estudios cuya realización tiene lugar a instancia de las autoridades reguladoras y ligada a la autorización de comercialización por la AEMPS o por la EMEA. Se conocen como EPA-LA.
- Los estudios promovidos por las Administraciones Sanitarias o financiado con fondos públicos. Conocidos como EPA-AS.
- Los estudios post-autorización de seguimiento prospectivo que no corresponde a ninguna de las dos categorías anteriores. Se identifican como EPA-SP.
- Los estudios post-autorización con diseño diferente al de seguimiento prospectivo, por ejemplo, estudios transversales o retrospectivos. Los identificamos como EPA-OD.
- Los estudios en los que el factor de exposición fundamental investigado no es un medicamento; por ejemplo estudios de incidencia o de prevalencia de enfermedades, y se conocen como NO-EPA.

### **3.2 Antecedentes normativos de los ensayos clínicos en España.**

Como ya hemos expuesto, la experimentación farmacológica en seres humanos da lugar a los llamados ensayos clínicos. La regulación de los mismos no es cuestión que se haya mantenido pacífica durante años, sino que ha ido evolucionando a lo largo del tiempo en función de las aportaciones de la doctrina especializada y del avance científico.

TORDERA BAVIERA y POVEDA ANDRÉS<sup>33</sup>, han señalado que la historia de los ensayos clínicos, exceptuando algunas anécdotas anteriores, comienza aproximadamente en el siglo XVIII, cuando LIND, un cirujano de la marina inglesa, probó diferentes remedios frente al escorbuto en 12 pacientes, separándolos en parejas y administrando a cada una de ellas una terapia distinta. Por supuesto, sólo se curaron los que recibieron cítricos, pero entonces no se sabía ni el origen ni la cura de la enfermedad, y el experimento de LIND tenía de interesante precisamente eso, la planificación de un procedimiento experimental para probar diversas curas que estaban de moda en la época y demostrar cuál era la eficaz. Posteriormente, en el siglo XIX, LOUIS propuso un método numérico para cuantificar los resultados de la experimentación. Llamó la atención de los investigadores, diciéndoles que sólo si medían mediante números los resultados de lo que hacían podrían llegar a conclusiones. Su método fue popular y lo utilizaron investigadores como LISTER. Éste último demostró, gracias a él, la importancia de la utilización de antisépticos en la cirugía. Otra idea de LOUIS, ya esbozada por LIND, fue, además, que sólo se podían comparar entre sí pacientes o grupos de pacientes que fueran similares en todo menos en la intervención. Sin embargo, quedaría para BRADFORD-HILL, más de cien años después, el encontrar un método que realmente hiciera comparables los grupos. FISHER, el padre de la estadística, fue el primero en realizar un experimento aleatorizado, aunque no precisamente en

medicina, sino en agricultura, su campo de trabajo. AMBERSON aplicó por primera vez la aleatorización en 24 pacientes afectados de tuberculosis. Para aleatorizarlos, lanzó cada vez una moneda al aire. Pero fueron los experimentos del British Medical Council, dirigidos por BRADFORD-HILL, los que iniciaron la era moderna de los ensayos clínicos con grandes muestras de pacientes y ensayos cuidadosamente planificados con antituberculosos, antihistamínicos, cortisona y aspirina en el tratamiento de la artritis y anticoagulantes en la enfermedad cerebrovascular. En América, los primeros ensayos clínicos se inician poco después, en 1951, y posteriormente se generalizan en Canadá y Europa.

Prescindiendo de experimentos aislados, la primera referencia legal en España la encontramos en el *Proyecto de Código Sanitario de 30 de abril de 1822*<sup>34</sup>, (artículos 374 y ss.) y en la *Ley de 28 de noviembre de 1855*, de Servicio General de Sanidad<sup>35</sup> (artículos 84 a 89) en donde se identifica a este tipo de experimentación con los términos “secretos”, “experiencias y tentativas” y vinculado todo ello a una “recompensa” del Gobierno.

Así, los artículos 375 del *Proyecto de Código Sanitario de 30 de abril de 1822*<sup>34</sup>, y 85 de la *Ley de 28 de noviembre de 1855*<sup>35</sup>, de *Servicio General de Sanidad*, prácticamente coincidentes, disponían que “Cualquier persona que poseyese el secreto de un medicamento útil y no quisiere publicarle, sin reportar alguna utilidad, deberá presentar la receta del medicamento al gobierno, con una memoria circunstanciada de las experiencias y tentativas que haya hecho para asegurarse de su utilidad”.

Y el artículo 377 añadía que “Si hechas todas las experiencias necesarias, resultase que el remedio secreto, además de no ser anteriormente conocido, fuese útil a la humanidad, la dirección, al dar su informe al gobierno, propondrá la recompensa con que crea deber premiarse a su inventor, en proporción a la importancia del descubrimiento, y el gobierno le concederá el que juzgare conveniente, haciendo pública la receta y el expediente formado por los encargados de las experiencias, siempre que el inventor se conforme con la recompensa que se le diere”. De

modo análogo, el artículo 87 de la *Ley de 1855*.

No existe una primera regulación del ensayo clínico en España en casi todo el siglo siguiente. Las someras referencias a la competencia estatal en temas de “divulgación y propaganda de los conocimientos sanitarios” que apunta la base trigesimoprimera de la *Ley de Bases de 1944*<sup>36</sup>, o la regulación que contempla el *Decreto del Ministerio de la Gobernación número 2464/1963*<sup>37</sup>, no abordan el ensayo clínico como tal.

Por vez primera, la *Orden del Ministerio de la Gobernación de 12 de agosto de 1963*<sup>38</sup>, en su punto 16, al referirse a la memoria analítica a presentar para la solicitud de petición de registro de las especialidades farmacéuticas, añade que “A la memoria se acompañarán los protocolos de las experiencias realizadas si se consideran necesarios”. Y el punto 21, por su parte, concreta: “Si antes de registrar una especialidad el interesado creyera necesario o conveniente realizar experiencias clínicas en algún centro adecuado, lo solicitará a la Dirección General de Sanidad, acompañando a la instancia una memoria sobre el preparado, así como el documento que acredite la conformidad del Director del establecimiento en el que se vayan a efectuar los ensayos y la de los facultativos que se responsabilicen del trabajo”.

El *Decreto del Ministerio de la Gobernación 849/1970*<sup>39</sup>, aborda indirectamente la existencia de ensayos clínicos, aludiendo a esas llamadas “experiencias clínicas” en sus artículos quinto y sexto, al señalar que “Cuando se trate de un nuevo principio activo, solo o asociado, la Dirección General de Sanidad exigirá la realización de experiencias clínicas en Centros adecuados españoles, y también cuando se trate de principios activos, solos o asociados, que pretendan aplicarse con indicaciones terapéuticas distintas de las conocidas. En los demás casos el requisito relativo a experiencias clínicas se podrá considerar cumplimentado con la aportación de los propios trabajos realizados o de aquéllos otros de reconocida solvencia científica que hayan sido recogidos en revistas u otros tipos de publicaciones, tanto nacionales como extranjeras”.

Y continúa el artículo sexto: “En los casos en que sea preceptiva la experimentación clínica, según los artículos anteriores o a petición del laboratorio interesado, dicha experimentación clínica en Centros españoles deberá acomodarse a lo previsto en el número veintiuno de la Orden de doce de agosto de mil novecientos sesenta y tres, acompañándose a la solicitud el fundamento de la experiencia clínica a realizar con informe de la experimentación toxicológica practicada en el laboratorio”.

El derogado *Real Decreto 944/1978*<sup>14</sup> es claramente la primera normativa de referencia en relación a los ensayos clínicos y en su artículo 1º-uno, definía por primera vez, de manera oficial, el concepto de ensayo clínico, al señalar que “se entiende, a efectos de esta reglamentación, como ensayo clínico de un producto farmacéutico, toda evaluación científica de la acción, eficacia terapéutica e inocuidad de una sustancia medicamentosa en el ser humano, obtenida por procedimientos de observación e investigación clínica”.

En el apartado dos se decía: “Tendrán la consideración de ensayos clínicos, a efectos de lo que determina el presente Real Decreto, los siguientes: a) Los estudios que se realicen sobre un corto número de voluntarios sanos, rigurosamente controlados, a efectos de estudiar la cinética, metabolismo y tolerancia en el organismo humano de un nuevo fármaco, siempre que la experimentación animal previa haya demostrado el interés y la seguridad para su empleo en humanos; b) Los que tengan por objeto probar la dosis, efectos secundarios, seguridad y demás comprobaciones de la eficacia farmacológica en un grupo limitado de pacientes afectados del mismo proceso patológico, para cuyo tratamiento se considera idóneo el nuevo fármaco; c) Los que se realicen en un número representativo de pacientes para evaluar la seguridad y confirmar la eficacia de la dosis propuesta, así como las ventajas terapéuticas comparadas del producto, una vez efectuados los ensayos del apartado b); d) Aquéllos otros destinados fundamentalmente a la farmacovigilancia y a la evaluación de efectos secundarios y de nuevas acciones e indicaciones en preparados ya registrados y comercializados”.



En realidad, el Real Decreto intentaba definir las denominadas fases I, II, III y IV de los ensayos clínicos.

Es cierto que este Real Decreto hace referencia, en su Exposición de Motivos, a una *Circular de 1 de agosto de 1975*, de la Subdirección General de Farmacia que al parecer determina una serie de requisitos en consonancia con lo establecido con la *Orden del Ministerio de la Gobernación de 12 de agosto de 1963*<sup>38</sup>, pero que en la práctica no hemos podido localizar. Como señala DIOS VIÉITEZ<sup>40</sup>, no parece ser una Circular el instrumento adecuado para determinar una serie de requisitos, ello por cuanto que el contenido que se le asigna excede al ámbito propio de las circulares que se circunscribe a la organización interna de los servicios.

El *Real Decreto 944/1978*<sup>14</sup> fue complementado por una *Orden de 3 de agosto de 1982*<sup>15</sup>, con el fin de llevar a cabo la “publicación de unas normas complementarias y de desarrollo que aseguren los fundamentos indispensables para salvaguardar la ética y calidad de los mismos y, por lo tanto, la aceptación y validez de dichos ensayos clínicos”.

La *Ley General de Sanidad de 1986*<sup>41</sup>, no hace referencia directa alguna a los ensayos clínicos. Indirectamente, sí recoge en el artículo 10.4<sup>42</sup> el derecho de los pacientes a ser advertidos de su participación en proyectos de investigación, en todo caso voluntaria y consentida. Y el artículo 95, párrafos 1º y 2º, atribuye al Estado la competencia para valorar la idoneidad de los medicamentos, autorizar su circulación y uso, por lo que, por lógica, se deduce como competencia exclusiva estatal la relativa a los ensayos clínicos.

La Ley del Medicamento de 1990<sup>16</sup> dedicaba, por fin, con rango de Ley, los artículos 59 a 69 a la regulación de los ensayos clínicos. Dicha Ley fue modificada sustancialmente en 2002<sup>17</sup>, para incorporar parcialmente la *Directiva 2001/20/CE*<sup>1</sup> sobre la aplicación de buenas prácticas clínicas en la realización de ensayos clínicos de medicamentos de uso humano. Sin embargo, la definición de ensayo clínico original, no fue afectada por esta reforma y se mantuvo de la siguiente manera: “Se considera ensayo clínico

toda evaluación experimental de una sustancia o medicamento, a través de su aplicación a seres humanos, orientada hacia alguno de los siguientes fines: a) Poner de manifiesto sus efectos farmacodinámicos o recoger datos referentes a su absorción, distribución, metabolismo y excreción en el organismo humano. b) Establecer su eficacia para una indicación terapéutica, profiláctica o diagnóstica determinada. c) Conocer el perfil de sus reacciones adversas y establecer su seguridad”.

Igualmente, la misma definición se mantuvo en el artículo 2.1 del Real Decreto de Ensayos Clínicos 561/1993<sup>18</sup> hasta el 1 de mayo de 2004, y es una referencia histórica obligada, pues dedica el artículo 11 a los sujetos del ensayo, y entre ellos, a los menores de edad.

La legislación actual vigente está interrelacionada en distintas normas. Desde el punto de vista de los derechos de los pacientes, resulta fundamental la Ley de Autonomía del Paciente de 2002<sup>3</sup>, en cuanto a la protección de la intimidad del paciente y los derechos de información y documentación clínica. Esta norma es consecuencia de la trasposición a España del denominado Convenio de Oviedo de 1997<sup>43</sup>. Además, en materia de protección de datos personales hay que tener en cuenta la *Ley Orgánica 5/1992*<sup>44</sup>, sustituida por la Ley Orgánica de Protección de Datos de 1999<sup>16</sup>.

Desde el punto de vista específico de los ensayos clínicos, es la Ley del Medicamento de 2006<sup>21</sup>, la cual regula en sus artículos 58 a 62 los ensayos clínicos dentro del Título III (“De las garantías de la investigación de los medicamentos de uso humano”), y en su artículo 58.1 los define, al concretar: “A los efectos de esta Ley, se entiende por ensayo clínico toda investigación efectuada en seres humanos, con el fin de determinar o confirmar los efectos clínicos, farmacológicos, y/o demás efectos farmacodinámico, y/o de detectar las reacciones adversas, y/o de estudiar la absorción, distribución, metabolismo y eliminación de uno o varios medicamentos en investigación con el fin de determinar su seguridad y/o su eficacia”. En el mismo artículo consagra un principio fundamental para la

investigación médica, al exigir a las Autoridades Sanitarias que “faciliten” la realización de los ensayos clínicos en el Sistema Nacional de Salud, tanto en el ámbito de la atención primaria como de la hospitalaria. Los artículos 59 a 62 están dedicados a hacer efectivas cuatro tipos de garantías en la práctica de los ensayos clínicos:

- Garantías de idoneidad (artículo 59), que comprenden la autorización previa de la AEMPS, las facultades de inspección, el respeto a las normas de buena práctica clínica, la metodología y el protocolo.
- Garantías de respeto a los postulados éticos (artículo 60), que incluye los principios de la Declaración de Helsinki: análisis riesgo beneficio, consentimiento informado, evitar investigaciones reiterativas y evaluación por un Comité Ético de Investigación Clínica.
- Garantías de asunción de responsabilidades (artículo 61), especificando la responsabilidad conjunta y solidaria de promotor, investigador y centro, y exigiendo la contratación de un seguro.
- Garantías de transparencia (artículo 62), que aborda la previa autorización para la celebración y la exigencia de la publicación de los resultados.

El desarrollo legal de la Ley del Medicamento de 2006<sup>21</sup>, vino dado previamente en 1993, por el Real Decreto de Ensayos Clínicos 561/1993<sup>18</sup>, que sería sustituido en 2004 por el vigente RD 223/2004<sup>19</sup>, que consta de 12 Capítulos y 47 artículos. De entre ellos, destacan, en relación a nuestro trabajo los dos primeros capítulos. El Capítulo I está dedicado a las “Disposiciones Generales” (ámbito de aplicación y definiciones) y el Capítulo II aborda la “Protección de los sujetos del ensayo” (postulados éticos, ensayos clínicos con menores, ensayos clínicos con adultos incapacitados, ensayos clínicos sin beneficio directo para la salud de los sujetos, consentimiento informado, seguro u otras garantías financieras).

En 2007 se publicó la Ley de Investigación Biomédica<sup>30</sup> que declara expresamente su inaplicabilidad respecto a los ensayos clínicos en el

artículo 1.3 cuando señala que “La investigación biomédica a la que se refiere esta Ley incluye la investigación de carácter básico y la clínica, con la excepción en este último caso de los ensayos clínicos con medicamentos y productos sanitarios, que se regirán por su normativa específica”.

En la actualidad, se tramita un nuevo proyecto de Real Decreto, de fecha 17 de mayo de 2013<sup>45</sup>, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los comités de ética de la investigación con medicamentos y el registro de estudios clínicos, que armoniza la última legislación comunitaria y acoge las últimas novedades legislativas desde 2004.

En conclusión, estas últimas referencias constituyen la normativa vigente y, por tanto, la que debe tomarse como punto de partida.

No podemos terminar este apartado sin hacer unas referencias obligadas a normas y convenios internacionales relativas a la experimentación clínica con seres humanos que son de aplicación en España. Así, conviene destacar la existencia y evolución de determinados documentos, unos con valor vinculante y otros como referente ético en la investigación clínica.

Parece, como hemos señalado anteriormente, que existe acuerdo entre la doctrina en señalar que la primera declaración formal internacional de normas éticas aplicables a la investigación clínica proviene del *Código de Núremberg de 1947*<sup>2</sup>, como consecuencia de los distintos experimentos médicos que se realizaron con el beneplácito del gobierno nazi sobre judíos y otros perseguidos. Su fundamentación se encuentra en la defensa del consentimiento informado, ausencia de coerción y el principio de beneficencia.

Sin embargo, en lo que a esta disciplina respecta, tiene mucha más trascendencia la *Declaración de Helsinki de 1964*<sup>7,46</sup> y sus posteriores revisiones, “donde se perfilaron las directrices éticas que deben guiar la realización de cualquier investigación clínica”. La Declaración de Helsinki<sup>7</sup> supone la verdadera unión de la bioética y de la clínica, y a pesar de no ser un convenio internacional, sino una mera regulación interna de una asociación, ha ido ganando con el tiempo prestigio y respeto, a la vez que

aceptación mundial. Como se informa en la propia página web de la Asociación Médica Mundial, la Declaración de Helsinki es la declaración más conocida de la citada Asociación. Fue adoptada en 1964 y ha sido enmendada siete veces, la última en la Asamblea General de octubre de 2013 en Fortaleza (Brasil)<sup>7</sup>.

El *Informe Belmont de 18 de abril de 1979*<sup>8</sup> (Principios éticos y pautas para la protección de los seres humanos en la investigación) resumió los trabajos de la Comisión Nacional para la Protección de los Sujetos Humanos ante la Investigación Biomédica y de Comportamiento como consecuencia del experimento Tuskegee<sup>47</sup> y es considerado por muchos como origen de la bioética al reflejar los principios fundamentales de ésta. Igualmente son de destacar los *Principios de Ética Médica Europea de 6 de enero de 1987 de la Conferencia Internacional de Órdenes Médicas*<sup>48</sup>.

Pero no todas las declaraciones de principios son meramente morales, sino que algunas de ellas se recogen en instrumentos internacionales jurídicamente vinculantes, como el Convenio de Oviedo de 1997<sup>43</sup>, dando lugar a la ya citada Ley de Autonomía del Paciente de 2002<sup>3</sup> o la *Carta Europea de los Derechos del Niño Hospitalizado*, aprobada por *Resolución del Parlamento Europeo de 13 de Mayo de 1986*<sup>49</sup>.

La "Conferencia Internacional sobre armonización de requisitos técnicos para el registro de productos farmacéuticos para uso humano"<sup>50</sup>, celebrada en Bruselas en 1990, dio lugar a la elaboración, entre 17 países, de las denominadas Normas de Buena Práctica Clínica (BPC). Como se informa en la página web de la Organización Mundial de la Salud, su principal objetivo consiste en proporcionar un foro para el debate constructivo sobre las diferencias reales y percibidas en los requisitos técnicos para la inscripción de nuevas entidades químicas. Otros objetivos consisten en lograr una mayor armonización sobre la interpretación y aplicación de directrices técnicas para el registro de nuevas entidades químicas o productos obtenidos por biotecnología por sus miembros, mejorar la eficacia del desarrollo de medicamentos en el mundo y reducir los estudios redundantes.

En el Derecho Comunitario resulta esencial fijar como referente la *Directiva 2001/20/CE*<sup>1</sup> del Parlamento Europeo y del Consejo, que tiene como objeto armonizar las legislaciones de los Estados miembros de la Unión Europea a este respecto, traspuesta mediante el Real Decreto de Ensayos Clínicos 223/2004<sup>19</sup>. Otras Directivas importantes en esta materia son la *Directiva 2001/83/CE*<sup>51</sup> modificada por la *Directiva 2003/63/EC*<sup>52</sup>, la *Directiva 2005/28/CE*<sup>53</sup>, traspuesta mediante *Orden SCO 256/2007, de 5 de febrero*<sup>54</sup> y su modificación mediante la *Orden SCO/362/2008, de 4 de febrero, de 16 de febrero*<sup>55</sup>.

Finalmente, en cuanto a la materia que desarrollaremos en este trabajo no podemos obviar los *Reglamentos (CE) nº 1901/2006*<sup>22</sup> y *1902/2006*<sup>23</sup> sobre medicamentos de uso pediátrico (que también modifican en parte la *Directiva 2001/20/CEE*<sup>1</sup>), cuya entrada en vigor se produjo el 26 de enero de 2007.

Más recientemente, tienen trascendencia dos Comunicaciones de la Comisión Europea (*2010/C82/01*<sup>56</sup> y *2011/C172/01*<sup>57</sup>) que tratan de simplificar, en lo posible, la aplicación de la *Directiva 2001/20/CE*<sup>1</sup> y afectan de manera obligatoria tanto a las notificaciones a la AEMPS como a los Comités de Ética de la Investigación.

Por último, debemos hacer forzosa referencia al Reglamento (UE) 356/2014, del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de abril de 2014, sobre los ensayos clínicos de medicamentos de uso humano, y por el que se deroga la *Directiva 2001/20/CE*<sup>24</sup>, que tiene por objeto acelerar y simplificar los procedimientos de autorización y notificación, con un mantenimiento de la seguridad de los pacientes y la fiabilidad de los datos.

Según MERINO GÓMEZ<sup>58</sup>, sus objetivos son los siguientes: a) En primer lugar, adaptar la legislación española a aquellos cambios e interpretaciones que se han introducido a nivel europeo en el proceso de armonización de la autorización de ensayos clínicos en un texto consolidado. b) En segundo lugar, mejorar el procedimiento de autorización de ensayos clínicos con una orientación adaptada al riesgo y de forma que pueda obtenerse una posición

común sobre cada ensayo clínico a partir de las evaluaciones llevadas a cabo por el Comité de Ética de la Investigación y la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios facilitando así la coordinación con otras autoridades competentes europeas en el caso de los ensayos multiestado. c) En tercer lugar, establecer un marco que simplifique el intercambio de información entre todas las autoridades y agentes implicados en el ensayo clínico d) Por último, promover la transparencia de los estudios clínicos con medicamentos y la disponibilidad de información completa y exacta sobre los mismos en beneficio de los pacientes, los profesionales sanitarios y los ciudadanos en general, afianzando la confianza de la sociedad en la investigación, y así favorecer su progreso.

La evolución de estos antecedentes nos hace tener una perspectiva histórica general de la evolución normativa de los ensayos clínicos en España y el punto de partida general. A partir de aquí, trataremos de ver más profundamente la evolución en cada uno de los apartados que conforman nuestro estudio.

## 4. ENSAYOS CLÍNICOS Y MENORES DE EDAD

### 4.1 Introducción

Hemos abordado, al principio de este trabajo, los postulados éticos de la investigación. Corresponde ahora aclarar el papel de los menores y su participación como sujetos especialmente protegidos en el ámbito de los ensayos clínicos. En este apartado evitaremos hablar del consentimiento informado, del que nos ocuparemos en el punto siguiente de manera específica.

Comenzaremos señalando una afirmación muy reiterada, no por ello, prescindible: que los ensayos clínicos en pediatría no son ensayos con adultos pequeños, por lo que no pueden extrapolarse proporcionalmente los resultados de los estudios de mayores de edad a menores. El tipo de investigación a realizar, el balance riesgo-beneficio, el proceso de información y consentimiento, las garantías de confidencialidad y los resultados farmacocinéticos o farmacodinámicos son características lo suficientemente importantes para considerar este tipo de estudios como diferentes a los demás. Como han afirmado SAINT RAYMOND<sup>59</sup> y CONROY<sup>60</sup>, los menores pueden padecer enfermedades que no sean propias de adultos, incluso, aun padeciendo las mismas, la evolución puede ser diferente en unos y otros. ROCCHI<sup>61</sup> y otros han destacado que los niños tienen características fisiológicas, psicológicas y farmacológicas diferentes que varían progresivamente desde el recién nacido hasta el adolescente. Pueden, como señala NOAH<sup>62</sup>, metabolizar las medicinas de manera diferente a la de los adultos o tener reacciones inesperadas, reacciones adversas que pueden a su evolución o a su capacidad futura reproductiva.

GALENDE<sup>63</sup> establece claramente que la consecuencia más importante de la falta de investigación en niños es la incertidumbre en la que tenemos que tomar decisiones, lo que conlleva una mayor probabilidad de errores,



ineficacia y toxicidad, concluyendo que resulta imprescindible que toda la sociedad sea consciente de la importancia que tiene la investigación clínica en niños, y que se considere tanto como un derecho de los niños –para asegurar una terapia apropiada y basada en la medida de lo posible en datos científicos– como una obligación y responsabilidad de los agentes sanitarios a la hora de ofrecer una atención médica crítica, revisable y fundamentada en la evidencia clínica.

PATHMA<sup>64</sup> y otros nos recuerdan que, en algunas ocasiones, los datos de seguridad y eficacia en ensayos de adultos han tenido impredecibles y trágicas consecuencias en niños.

La propia Organización Mundial de la Salud, a través de su página *web*<sup>65</sup> nos indica que los ensayos clínicos en población pediátrica son esenciales para desarrollar terapias e intervenciones específicas de la edad y verificadas empíricamente, para determinar y optimizar los mejores tratamientos médicos disponibles.

Es clásico definir a los niños como población “vulnerable”. Pero, ¿qué implica exactamente esta afirmación? Algunos autores como LYNCH PUEYRREDÓN<sup>66</sup> son muy gráficos al decir que este concepto se refiere concretamente a que los menores no tienen autonomía para decidir participar o no de una investigación. Los niños y adolescentes no tienen autonomía al tener una capacidad cognitiva limitada. Dependen de las decisiones que toman sus representantes (por lo general, los padres). Son incompetentes al nacer, pero tienen el potencial de desarrollar un estado de competencia. Persona autónoma es aquella que, sobre la base de su propio proyecto de vida y de sus propias valoraciones, posea habilidad para ejercer con libertad una opción determinada, sin condicionamientos que vulneren esa libertad. Aquella capaz de deliberar acerca de sus metas personales y de actuar en el sentido de tales deliberaciones. La autonomía implica información, comprensión y voluntad.

Como refiere MURO<sup>67</sup>, existen suficientes normas y códigos deontológicos para que, reconociendo que los niños son seres singulares, se

pueda realizar éticamente una investigación clínica correcta, y existen suficientes mecanismos para verificar su cumplimiento. Promotores, investigadores, comités de ética en investigación clínica y representantes legales actualmente tienen unos conocimientos, una formación y unos compromisos con los que no se contaba antes. Por lo tanto, hoy en día leyes que mantengan su contemplación en el pasado resultan *a priori* obsoletas. Por definición, si se realiza el esfuerzo de crear algo nuevo o revisar algo ya antiguo, debería ceñirse a las condiciones actuales.

Consideramos que, en base a ello, la regulación en esta materia pasa por lo que hemos clasificado como tres etapas, que reflejan la evolución normativa en nuestro país, y en concreto, la relativa a la participación de los menores de edad.

Así, podemos hablar de una primera etapa que englobaría desde 1978 a 1993, de escasa regulación legal y con influencia ética proveniente sobre todo de la Declaración de Helsinki<sup>7</sup>. Una segunda etapa desde 1993 a 2004, en la que hay un notable esfuerzo de establecer una normativa moderna y coordinada con la Unión Europea. Y una tercera etapa, desde 2004 hasta la actualidad que refleja el estado y la importancia creciente de la cuestión y su tendencia hacia una modernización definitiva del tema.

### **a) Primera etapa (1978-1993)**

Como ya vimos anteriormente, el primer intento serio de abordar la cuestión proviene del *Real Decreto 944/1978, de 14 de abril*<sup>17</sup>, que se limita a reconocer su existencia, definirlos y establecer una estructura mínima y básica de la cuestión, sin entrar a abordar los sujetos del ensayo. BAÑOS DÍEZ<sup>68</sup> afirma que la investigación clínica en general y los ensayos clínicos en particular constituyeron un elemento extraño a la sociedad española hasta 1978, y muestra de ese desinterés es la ausencia absoluta de regulación. Hay que esperar, por tanto, cuatro años, hasta la *Orden del Ministerio de Sanidad y Consumo de 3 de agosto de 1982*<sup>15</sup>.

En la Exposición de Motivos de esta norma nos concreta que las razones que impulsan la publicación son la de dar a conocer “unas normas complementarias y de desarrollo que aseguren los fundamentos indispensables para salvaguardar la ética y calidad de los mismos, y por tanto, la aceptación y validez de dichos ensayos clínicos”. Sin embargo, resulta criticable que esas normas éticas, a las que a continuación se refiere (Protocolo de Helsinki y recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud), estaban en vigor desde 1964 y ya se hacía referencia y se aceptaron como propias en el *Real Decreto 944/1978*<sup>14</sup>, no habiendo sido modificadas desde entonces. También se resalta que “La OMS, el Consejo de Europa y otros organismos nacionales e internacionales, han destacado que en el progreso de la terapéutica y por consiguiente, en la investigación farmacológica, es indispensable el ensayo clínico. En la Declaración de Helsinki de mil novecientos sesenta y cuatro y su posterior revisión de Tokio de mil novecientos setenta y cinco, se perfilaron las directrices éticas que deben guiar la realización de cualquier investigación clínica”.

Una breve referencia obligada es la aprobación de la *Constitución Española de 27 de diciembre de 1978*<sup>69</sup>, que consagra el derecho a la protección de la salud en el artículo 43 y como competencias exclusivas del

Estado (artículo 149. 1.1º y 16º) “la regulación de las condiciones básicas que garanticen la igualdad de todos los españoles en el ejercicio de los derechos y en el cumplimiento de los deberes constitucionales” , y específicamente la sanidad exterior, las bases y coordinación general de la sanidad, y la legislación sobre productos farmacéuticos, por lo que deducimos que, en principio, la normativa sobre ensayos clínicos es legislación básica estatal.

Una vez aclarado este aspecto, centrémonos pues, dejando la crítica de lado, en la *Orden de 3 de agosto de 1982*<sup>15</sup>, que supuso, como afirma BAÑOS DÍEZ<sup>70</sup>, un revulsivo para la investigación y una verdadera agitación metodológica en los hospitales, y que mantuvo su vigencia hasta la publicación del Real Decreto de Ensayos Clínicos 561/1993<sup>18</sup>.

El artículo 5.uno de la *Orden Ministerial de 1982*<sup>15</sup>, dedicada a los “sujetos del ensayo clínico”, clasifica en cuatro apartados a los mismos: adultos, niños, gestantes (o potencialmente gestantes)<sup>71</sup> y ancianos, no explicando quiénes forman parte de cada grupo en función de su edad, lo que supone, en principio, un grave error de concepto. En lo que a nuestro estudio interesa, no coincide el término niño ni el de adulto con el concepto de mayor o menor de edad, por no hablar de los términos potencial gestante o anciano. Esta clasificación se ahonda, además, al hablar de la diferenciación entre hombres y mujeres. Para terminar de complicar el tema, en el primer párrafo dedicado a los adultos, también hace referencia a los menores de edad.

Resulta adecuado estudiar específicamente los dos primeros apartados del artículo 5 esta Orden, dedicado el primero a los adultos (sanos o pacientes), en función de la fase de ensayo, mientras que el segundo está dedicado exclusivamente a los ensayos clínicos con niños.

Está claro que no es lo mismo el concepto “niño” que el concepto “menor de edad”. El término “niño” es definido por el Diccionario de la Real Academia Española de la Lengua<sup>72</sup> como aquel “que está en la niñez” y ésta como el “período de la vida humana, que se extiende desde el nacimiento a

la pubertad”. El término “adulto” es entendido según la propia Real Academia Española de la Lengua como “aquella persona que ha llegado a su mayor crecimiento y desarrollo, habiendo pasado las etapas de infancia y adolescencia”. La etapa adulta, por su parte, también se suele identificar con la plena capacidad de obrar.

Debemos insistir en que el artículo emplea conceptos jurídicos indeterminados que nos pueden llevar a confusiones, no resultando conveniente en una materia como la tratada. El legislador debió diferenciar entre mayores y menores de edad, sin introducir otros términos.

Igualmente, y siguiendo con la Orden de 1982<sup>15</sup>, interesa distinguir qué edades se entienden comprendidas dentro del término “niño”. Si clínicamente se considera al niño como un paciente que es visto por un médico-pediatra, los únicos parámetros legales existentes en la etapa de vigencia de esta norma son los referidos en el *Decreto del Ministerio de Trabajo 2766/1967*<sup>73</sup>, cuyo artículo 39 (Elección de Pediatra-Puericultor de familia y Tocólogo) establece que “Los titulares del derecho a la asistencia sanitaria elegirán Pediatra-Puericultor, para sus beneficiarios menores de siete años entre los diversos especialistas que actúen en la zona de su domicilio”. Habría que esperar al Real Decreto 1575/1993, de 10 de septiembre<sup>74</sup>, para que concretara en su artículo 3.3 que “Para las personas menores de siete años de edad podrá elegirse pediatra de entre los existentes en su territorio de elección. Para aquellas con edades comprendidas entre siete y catorce años se podrá optar entre los facultativos de medicina general o pediatría existentes, asimismo, en su territorio de elección. Para aquellas que tengan una edad igual o superior a catorce años se podrá elegir entre los facultativos de medicina general incluidos en su territorio de elección”<sup>75</sup>.

Sea como fuere, todos los niños son menores de edad (pero no al contrario), por lo que necesitan para su inclusión como sujetos del ensayo, en todo caso, la actuación de sus representantes legales.

Como podemos analizar, todas las referencias que se hacen en el

apartado 5 de la Orden de 1982<sup>15</sup> van dirigidas exclusivamente hacia la seguridad del niño paciente (balance beneficio-riesgo) y que las podemos resumir en tres reglas: la primera, relativa a que la medicación a utilizar debe haber sido previamente ensayada en adultos; la segunda a que la metodología debe ser clara respecto a la transferencia de dosis de adultos a niños, salvo vacunas, y la tercera a que los estudios de Fase I deben iniciarse necesariamente en hospitales.

Señala el párrafo segundo de la Orden de 1982<sup>15</sup>: "Dos. No podrán realizarse ensayos clínicos en niños, sin que las sustancias a emplear hayan sido ensayadas previamente en adultos, para confirmar la seguridad y/o inocuidad, así como su potencial utilidad en el campo pediátrico. Asimismo será necesario para la iniciación de cualquier ensayo clínico en pediatría, una metódica suficientemente clara para la transferencia de la dosis de adultos a las dosis infantiles, dando preferencia para ello a los sistemas basados en conocimientos metabólicos de las sustancias y en la superficie corporal, sobre aquellas que se apoyan en edad y peso. Se eximen de esta condición de la prueba previa de tolerancia en el adulto, las vacunas y sustancias de uso exclusivo en la infancia. El ensayo clínico de cualquier nuevo fármaco en pediatría deberá iniciarse, siempre que se trate de un medicamento de acción general o sistemática, en un medio hospitalario cualificado. Sólo una vez comprobado en dicho medio la eficacia y seguridad del fármaco en el niño se podrán autorizar ensayos clínicos en las fases II, II y IV en pacientes ambulatorios".

Cabe, por tanto, concluir que el legislador intensifica casi exclusivamente su esfuerzo en evitar riesgos innecesarios en este tipo de pacientes, no apreciándose su interés en otros aspectos.

## **b) Segunda etapa (1993-2004)**

La que hemos denominado segunda etapa se identifica con una época de concienciación de la cuestión y de la necesidad de modernizar la escasa y parcial regulación existente. También viene marcada por la necesidad de la armonización comunitaria. Por tanto, podemos sintetizar que esta fase viene precedida por dos acontecimientos importantes: la publicación en España de la Ley General de Sanidad en 1986<sup>37</sup> y la entrada de España en la Unión Europea en el mismo año.

En cuanto a la Ley General de Sanidad<sup>41</sup>, si bien no alude directamente a los ensayos clínicos sí regula ciertos aspectos relacionados con los mismos. Así, destacamos principalmente tres de ellos:

- a) Al abordar los derechos de los pacientes (Artículo 10.4), cuando señala, entre los derechos que se reconocen a los ciudadanos con respecto a las distintas administraciones públicas sanitarias, el derecho “a ser advertido de si los procedimientos de pronóstico, diagnóstico y terapéuticos que se le apliquen pueden ser utilizados en función de un proyecto docente o de investigación, que, en ningún caso, podrá comportar peligro adicional para su salud”. Y continúa apuntando que “En todo caso será imprescindible la previa autorización, y por escrito, del paciente y la aceptación por parte del médico y de la dirección del correspondiente centro sanitario”.
- b) En materia de competencias exclusivas estatales (Artículo 40.5), al preceptuar que “la reglamentación, autorización y registro u homologación, según proceda, de los medicamentos de uso humano y veterinario y de los demás productos y artículos sanitarios y de aquellos que, al afectar al ser humano, pueden suponer un riesgo para la salud de las personas. Cuando se trate de medicamentos, productos o artículos destinados al comercio exterior o cuya utilización o consumo pudiera afectar a la seguridad pública, la

Administración del Estado ejercerá las competencias de inspección y control de calidad”.

- c) Cuando trata los productos farmacéuticos (Artículo 95), al indicar que, “corresponde a la Administración sanitaria del Estado valorar la idoneidad sanitaria de los medicamentos y demás productos y artículos sanitarios, tanto para autorizar su circulación y uso como para controlar su calidad”<sup>76</sup>.

La incorporación de España a la Unión Europea en 1986 supuso una verdadera transformación estructural y normativa, con la asunción y transposición de Reglamentos y Directivas de obligado cumplimiento en todas las materias, incluida, por supuesto, la farmacéutica. Hubo que transponer Directivas como la 65/65/CEE<sup>77</sup>, la 75/318/CEE<sup>78</sup>, la 91/507/CEE<sup>79</sup> y sobre todo la 2001/20/CE<sup>1</sup>, y en consecuencia, modificar la legislación imperante hasta entonces en materia de ensayos clínicos, que como hemos tratado en el punto anterior, venía dada por el exiguo *Real Decreto 944/1978*<sup>14</sup> y su desarrollo en la *Orden de 3 de agosto de 1982*<sup>15</sup>.

En esta etapa, destaca la publicación de la Ley del Medicamento de 1990<sup>12</sup> y el desarrollo que se realizó por Real Decreto de Ensayos Clínicos 561/1993<sup>14</sup>. Transversalmente, se publicaron la Ley Orgánica de Protección de Datos de 1999<sup>16</sup>, y la Ley de Autonomía del Paciente en 2002<sup>3</sup>.

La Ley del Medicamento de 1990<sup>16</sup>, dedicaba los artículos 59 a 69 a los ensayos clínicos. Resulta interesante para nuestro trabajo realizar un inciso para destacar el artículo 60.6, respecto a los postulados éticos, y el 61 que aborda la revocación del consentimiento.

Originalmente, en el apartado 6 del artículo 60 se decía que “La instrucción y la exposición del alcance y riesgos del ensayo, así como el consentimiento a que se refieren los dos apartados anteriores se efectuarán ante (sic) y será otorgado por el representante legal en el caso de personas que no puedan emitirlo libremente. Será necesario, además, la conformidad del representado si sus condiciones le permiten comprender la naturaleza, importancia, alcance y riesgos del ensayo”.



Este apartado, por primera vez, contemplaba que el representado, sin diferenciar edad, debía dar su conformidad si sus condiciones le permitían comprender la naturaleza, importancia, alcance y riesgos del ensayo, por lo que había que entender incluidos todo tipo de pacientes. No obstante, no debemos olvidar que la *Orden de 3 de agosto de 1982*<sup>11</sup> continuó vigente hasta la entrada en vigor del Real Decreto de Ensayos Clínicos 561/1993<sup>14</sup>, y que la misma seguía manteniendo las confusiones a las que hemos hecho referencia anteriormente.

Este artículo, sin embargo, fue modificado por la Ley de Acompañamiento a los Presupuestos Generales del Estado de 2002<sup>17</sup>, por adaptación parcial de la Directiva 2001/20/CE<sup>1</sup> a la que antes hemos hecho referencia, pasando a ser el apartado 4 del artículo 60: “El sujeto del ensayo prestará su consentimiento libremente expresado por escrito, tras haber sido informado sobre la naturaleza, importancia, implicaciones y riesgos del ensayo clínico. Si el sujeto del ensayo no está en condiciones de escribir, podrá dar, en casos excepcionales, su consentimiento verbal en presencia de un testigo. En el caso de personas que no puedan emitir libremente su consentimiento, éste deberá ser otorgado por su representante legal previa instrucción y exposición ante el mismo del alcance y riesgos del ensayo. Será necesario, además, la conformidad del representado si sus condiciones le permiten comprender la naturaleza, importancia, alcance y riesgos del ensayo”.

Por su parte, el artículo 61 añadía que “El sujeto participante en un ensayo clínico o su representante podrá revocar en todo momento su consentimiento sin expresión de causa”, artículo que reflejaba uno de los principios básicos de la investigación clínica, aplicable, por tanto también igualmente a menores.

Con estas premisas se hizo necesaria la sustitución de la *Orden de 3 de agosto de 1982*<sup>15</sup> por otra más acorde con la realidad. Fruto de ello se publicó el 13 de mayo de 1993 el citado Real Decreto de Ensayos Clínicos 561/1993<sup>18</sup>, que mantuvo su vigencia hasta el año 2004.

Lo primero que destacó positivamente fue la elevación lógica de la norma que regulaba los ensayos clínicos, que pasó de ser una Orden Ministerial a un Real Decreto, en desarrollo de la Ley del Medicamento de 1990<sup>16</sup>. Se trataba, con total seguridad, de la primera normativa moderna y completa, publicada hasta ese momento en España, relativa a los ensayos clínicos con medicamentos. Como señalaba su artículo 1º, “Este Real Decreto se refiere a todos los ensayos clínicos con medicamentos o productos en fase de investigación clínica que se realicen en España, incluyendo radiofármacos, hemoderivados, alérgenos, plantas medicinales y todas aquellas sustancias consideradas como medicamentos en el artículo 8 de la Ley 25/1990, del Medicamento<sup>16</sup>”.

En segundo lugar nos interesa destacar y analizar el artículo 10 (relativo al respeto a postulados éticos), el artículo 11 (que trata de los sujetos del ensayo), el artículo 12 (relativo al consentimiento informado), el artículo 13 (respecto al seguro de los sujetos del ensayo) y, finalmente, el artículo 17 (que aborda las normas de buena práctica clínica).

El artículo 10 se refería, como hemos señalado, a los postulados éticos del ensayo, introduciendo como novedad la exigencia del informe previo a su realización por parte del Comité Ético de Investigación Clínica (“Todos los ensayos clínicos habrán de contar, antes de poder ser realizados, con el informe previo del correspondiente Comité Ético de Investigación Clínica”) ya que la legislación previa, tanto el *Real Decreto 944/1978*<sup>14</sup>, como la *Orden de 3 de agosto de 1982*<sup>15</sup> no eran nada claras respecto en este aspecto.

Repetía, a continuación, la sumisión a los contenidos de la Declaración de Helsinki<sup>7,80</sup> que ya se hacían en el artículo 60.2 de la Ley del Medicamento de 1990<sup>16</sup> recordando que “Los ensayos clínicos se realizarán en condiciones de respeto a los derechos fundamentales de la persona y a los postulados éticos que afectan a la investigación biomédica con seres humanos, siguiéndose a estos efectos los contenidos en la declaración de Helsinki y sucesivas actualizaciones. Se obtendrá y documentará el consentimiento informado, libremente expresado, de cada uno de los sujetos

del ensayo antes de su inclusión, en los términos del artículo 12 del presente Real Decreto“.

En ese ánimo, y dejando para su desarrollo en el artículo 12 todo lo relativo al consentimiento informado como cuestión fundamental, exigía tres requisitos para la práctica del ensayo: la existencia de datos preclínicos suficientes para la admisibilidad del ensayo en el sujeto, la búsqueda de avances positivos en el ser humano, con riesgos mínimos, y la justificación del riesgo. Más adelante abordaremos lo relativo al consentimiento informado y su revocación.

En cuanto a la participación de los sujetos del ensayo, el Real Decreto de Ensayos Clínicos 561/1993<sup>18</sup> corregía los errores de concepto cometidos en la Orden Ministerial de 1982<sup>15</sup>. Desterraba así los conceptos jurídicos indeterminados de adultos, ancianos, niños o potenciales gestantes prefiriendo una denominación lógica en orden a la mayoría de edad.

Comenzaba definiendo al sujeto del ensayo, incluidos mayores o menores de edad, como la “persona sana o enferma que participa en un ensayo clínico, después de haber otorgado libremente su consentimiento informado. En los ensayos clínicos sin beneficio directo para la salud de los voluntarios participantes, el riesgo que estos sujetos asuman estará justificado en razón del beneficio esperado para la colectividad”. Incluía de esta manera a los sujetos de ensayos en fase I (voluntarios sanos) como en fase II, III y IV.

Dedicaba especialmente los párrafos 2º y 3º del artículo 11 a los menores de edad e incapaces, destacando una salvaguarda al especificar que la práctica del ensayo se podría realizar en estos sujetos solamente cuando no pudiera ser efectuado en otros, debido a que se trataba de una patología específica de menores de edad (más bien pacientes pediátricos) o de incapaces, aunque en este último caso, realmente no se refería a personas incapacitadas judicialmente sino con sus facultades mermadas, a juicio clínico.

Admitía, no obstante, la posibilidad de realizar en menores y personas

con competencia disminuida ensayos sin fines terapéuticos, previo visto bueno del Comité Ético de Investigación Clínica si se cumplían cinco condiciones: que se adoptaran las medidas necesarias que garantizaran que el riesgo fuera mínimo; que las experiencias a que iban a ser sometidos fueran equivalentes a las que correspondían a su situación médica, psicológica, social o educacional; que del ensayo se obtuvieran conocimientos relevantes sobre la enfermedad o situación objeto de investigación, de vital importancia para entenderla, paliarla o curarla; que estos conocimientos no pudieran ser obtenidos de otro modo; y finalmente, que existieran garantías sobre la correcta obtención del consentimiento informado, de acuerdo con lo contemplado en el artículo 12 del Real Decreto.

El apartado 4 del artículo 11 regulaba las mujeres gestantes o en periodo de lactancia (mayores o menores de edad), exigiendo una especial protección adicional a la de la propia paciente, es decir, la del feto, ampliando las referencias que se hacían en el artículo 5 de la Orden de 1982<sup>15</sup>.

Así se expresaba: “4. En mujeres gestantes o en período de lactancia sólo se podrán realizar ensayos clínicos sin finalidad terapéutica cuando el Comité Ético de Investigación Clínica concluya que no suponen ningún riesgo previsible para su salud ni para la del feto o niño y que se obtendrán conocimientos útiles y relevantes sobre el embarazo o la lactancia.

Por otra parte también se hacía referencia a la posible compensación económica a recibir por los sujetos del ensayo clínico en los apartados 5 y 6, diferenciando precisamente que la posible compensación por la participación en ensayos clínicos de menores e incapaces o personas con la competencia o autonomía disminuidas no implicara una falsa atracción de estos sujetos que lleve consigo una indirecta explotación de los mismos.

Señalaban estos apartados: “5. Los sujetos participantes en ensayos sin interés terapéutico particular 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. En los casos extraordinarios de investigaciones sin fines terapéuticos en menores e incapaces o personas con la competencia o autonomía disminuidas, se tomarán las medidas necesarias para evitar la posible explotación de estos sujetos. 6. La contraprestación que se hubiere pactado por el sometimiento voluntario a la experiencia se percibirá en todo caso, si bien se reducirá equitativamente según la participación del sujeto en la experimentación, en el supuesto de que desista”.

Finalmente, por vez primera, en cuanto a la intimidad y confidencialidad, destacaba la referencia expresa que se hace, en correlación con la normativa de protección de datos que se había publicado en 1992. Se establecía así: “7. Todas las partes implicadas en un ensayo clínico guardarán la más estricta confidencialidad de forma que no se viole la intimidad personal ni familiar de los sujetos participantes en el mismo. Asimismo deberán tomarse las medidas apropiadas para evitar el acceso de personas no autorizadas a los datos del ensayo. 8. El tratamiento de los datos de carácter personal de los sujetos participantes en el ensayo se ajustará a lo establecido en la Ley Orgánica 5/1992, de 29 de octubre, de Regulación del tratamiento automatizado de los datos de carácter personal, en especial en lo que al consentimiento del afectado se refiere”.

También el artículo 13 desarrollaba la exigencia de un seguro para los sujetos del ensayo clínico, con la cuantía mínima de 30 millones de pesetas por sujeto sometido a ensayo clínico y hacía responsable principal de su contratación al promotor del ensayo clínico. Esta exigencia venía ya dada por la regulación que se venía haciendo desde la Ley del Medicamento de 1990<sup>12</sup>, la cual, en su artículo 62, dedicado al aseguramiento del ensayo, fijó una responsabilidad objetiva, haciendo responsables subsidiarios y solidarios junto al promotor, al investigador principal y al titular del hospital o centro donde se realice el ensayo y presumía como daños todos los que se produjeran durante la realización del ensayo y el año siguiente.

### **c) Tercera etapa (desde 2004)**

Como ya dijimos anteriormente, el artículo 125 de la Ley de Acompañamiento a los Presupuestos Generales del Estado del año 2002<sup>17</sup> traspuso parcialmente a España la Directiva Comunitaria 2001/20/CE<sup>1</sup>. Sin embargo, la necesidad de adaptar totalmente la normativa española a la comunitaria, así como la asunción de los postulados del Convenio de Oviedo de 1997<sup>39</sup> mediante la Ley de Autonomía del Paciente<sup>3</sup>, hizo imprescindible la publicación de otra norma que, con rango reglamentario, actualizase la regulación de los ensayos clínicos con medicamentos, sustituyendo al amortizado Real Decreto de Ensayos Clínicos 561/1993<sup>18</sup> y dotando de nuevo, en cuanto a ensayos clínicos, de desarrollo reglamentario a la Ley del Medicamento de 1990<sup>16</sup>.

En consecuencia, el 7 de febrero de 2004, se publicó la que hasta hoy es norma vigente, el Real Decreto de Ensayos Clínicos 223/2004<sup>19</sup>.

Resulta interesante destacar que el Real Decreto de Ensayos Clínicos de 2004<sup>19</sup> diferencia entre ensayos con beneficio directo hacia el sujeto del ensayo (artículo 4) y ensayos sin beneficio directo para los sujetos del ensayo (artículo 6).

Efectivamente, se dice en el artículo 4: “Sin perjuicio de la aplicación de las disposiciones generales establecidas en el artículo anterior, solo se podrán realizar ensayos clínicos en menores de edad cuando se cumplan, además, las siguientes condiciones especiales: a) Que los ensayos sean de interés específico para la población que se investiga, y solo cuando dicha investigación sea esencial para validar datos procedentes de ensayos clínicos efectuados en personas capaces de otorgar su consentimiento informado u obtenidos por otros medios de investigación. Además, la investigación deberá guardar relación directa con alguna enfermedad que padezca el menor o bien ser de naturaleza tal que solo pueda ser realizada en menores; b) Que el bienestar del sujeto prevalezca siempre sobre los

intereses de la ciencia y de la sociedad, y existan datos que permitan prever que los beneficios esperados superan los riesgos o que el riesgo que conlleva el ensayo es mínimo; c) Que la obtención del consentimiento informado se ajuste a lo especificado en el artículo. 7.3; d) Que el protocolo sea aprobado por un Comité Ético de Investigación Clínica que cuente con expertos en pediatría o que haya recabado asesoramiento sobre las cuestiones clínicas, éticas y psicosociales en el ámbito de la pediatría; e) Que se sigan las directrices científicas correspondientes de la Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos”.

Empecemos por aquellos que suponen beneficio directo para el sujeto del ensayo, es decir, que el resultado del ensayo debe lograr unos efectos directos sobre el menor, en los que se deben observar los siguientes requisitos:

- a) El ensayo debe tener un interés específico para la población pediátrica, relacionado directamente con la enfermedad padecida por el sujeto del ensayo, y para validar resultados ya realizados con mayores de edad.
- b) El investigador debe, de alguna manera, realizar un análisis beneficios-riesgos, debiendo primar los primeros y minimizar los segundos.
- c) Se debe obtener el consentimiento informado necesariamente si el menor es mayor de 12 años.
- d) El ensayo debe ser aprobado por un Comité Ético de Investigación Clínica del que forme parte algún pediatra, o esté asesorado por éste.
- e) Hay que seguir las directrices científicas y éticas de la EMEA.

Por su parte, el artículo 6, hace referencia a los ensayos sin beneficio directo, porque, como se establece, el riesgo que estos sujetos asuman estará justificado en razón del beneficio esperado para la colectividad. Se orienta este artículo a acentuar la toma de medidas y garantías máximas

para evitar cualquier perjuicio a los menores, autorizando estos ensayos cuando sean imprescindibles para el avance médico en la enfermedad. Finalmente, el párrafo tercero, se refiere a las mujeres gestantes o en periodo de lactancia, en las que sólo se podrán realizar ensayos clínicos sin beneficio potencial directo para ellas cuando el Comité Ético de Investigación Clínica concluya que no suponen ningún riesgo previsible para su salud ni para la del feto o niño, y que se obtendrán conocimientos útiles y relevantes sobre el embarazo o la lactancia.

Este apartado 6 señala: “En menores y en sujetos incapacitados podrán realizarse ensayos sin beneficio potencial directo para el sujeto únicamente si, además de tenerse en cuenta lo dispuesto en los artículos 4 y 5, el Comité Ético de Investigación Clínica considera que se cumplen los siguientes requisitos: a) Que se adoptan las medidas necesarias para garantizar que el riesgo sea mínimo; b) Que las intervenciones a 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. c) Que del ensayo se pueden obtener conocimientos relevantes sobre la enfermedad o situación objeto de investigación, de vital importancia para entenderla, paliarla o curarla. d) Que estos conocimientos no pueden ser obtenidos de otro modo; e) Que existan garantías sobre la correcta obtención del consentimiento informado, de acuerdo con lo contemplado en el artículo 7”.

Por su parte, la *Circular 7/2004*, de la AEMPS<sup>81</sup>, sobre investigaciones clínicas con productos sanitarios reproduce, en su artículo 4, lo mismo que ya se hace en relación a los ensayos clínicos en el Real Decreto de Ensayos Clínicos 223/2004<sup>19</sup>, con la especificidad de que el plan de investigación clínica sea aprobado por un Comité Ético de Investigación Clínica que cuente con expertos en pediatría o que haya recabado asesoramiento sobre las cuestiones clínicas, éticas y psicosociales en el ámbito de la pediatría. Esta equiparación se repite en el artículo 6 al abordar las investigaciones clínicas sin beneficio directo para la salud de los sujetos.



La Ley del Medicamento de 2006<sup>21</sup> dedica su Título III a las denominadas “Garantías de la investigación de los medicamentos de uso humano” (artículos 58 y ss.). En realidad, no introduce excesivas novedades sobre la regulación que ya se había traspuesto parcialmente a España por la Ley 53/2002<sup>17</sup>. Como señala su Exposición de Motivos, quizá la novedad más significativa es la referencia a las denominadas “garantías de idoneidad”, que se introducen “como garantía de transparencia, la posibilidad de que la Administración sanitaria pueda publicar los resultados de los ensayos clínicos cuando dicha publicación no se haya llevado a cabo por el promotor del mismo en plazo y siempre que los citados resultados permitan concluir que el producto presenta modificaciones de su perfil de eficacia o de seguridad; y ello, porque se toma en especial consideración el interés que, tanto para los pacientes que han participado en el ensayo como para los médicos y para la población en general, reviste el poder conocer los resultados del mismo, si de éstos se deriva que el medicamento plantea problemas de eficacia o de seguridad”.

La Unión Europea mantiene una base de datos de legislación desde el punto de vista farmacéutico y médico, denominada EudraLEX<sup>82</sup>, a fin de armonizar la legislación existente en los diversos países. Dicha base de datos aborda la fabricación, residuos, farmacovigilancia y otros aspectos de los medicamentos de uso humano y veterinario. El volumen 10 de la citada colección está dedicado a diversas guías para ensayos clínicos y se divide en 6 capítulos, relativos a la aplicación y forma de aplicación, monitorización y farmacovigilancia, calidad del resultado de la investigación médica, inspecciones, información adicional y legislación.

En relación a los ensayos clínicos, nos interesa destacar los dos últimos capítulos, a fin de hacernos una idea del panorama actual al que nos enfrentamos y conocer qué legislación y recomendaciones deben tenerse en cuenta.

En primer lugar, la *Directiva 2001/20/CE*<sup>1</sup>, que se complementa con la *Directiva 2005/28/CE*<sup>53</sup>, relativa a principios y las directrices detalladas de

las buenas prácticas clínicas respecto a los medicamentos en investigación de uso humano, así como los requisitos para autorizar la fabricación o importación de dichos productos.

Esta última fue transpuesta al Derecho español mediante la *Orden Ministerial SCO/256/2007*<sup>54</sup>, de 5 de febrero, por el que se establecen los principios y las directrices detalladas de Buena práctica Clínica y los requisitos para autorizar la fabricación o importación de medicamentos en investigación de uso humano y su modificación mediante la *Orden Ministerial SCO/362/2008*<sup>55</sup>, de 4 de febrero.

En segundo lugar, el Diario Oficial de la Unión Europea publicó el 27 de diciembre de 2006 los *Reglamentos (CE) nº 1901/2006*<sup>22</sup> y *1902/2006*<sup>23</sup> del Parlamento Europeo y del Consejo, de 12 de diciembre de 2006, sobre medicamentos de uso pediátrico, y por el que también modifica la *Directiva 2001/20/CEE*<sup>1</sup>. Como todos los Reglamentos, resulta obligatorio en todos sus elementos y directamente aplicable en cada Estado miembro. Con algunas excepciones, su entrada en vigor se produjo el 26 de enero de 2007. Igualmente, existen publicadas desde 2008<sup>83</sup> una serie de recomendaciones y consideraciones éticas del grupo de trabajo creado *ad hoc* para la aplicación a la población pediátrica de ensayos clínicos con productos sanitarios.

Los tres principales objetivos del Reglamento pediátrico son los de garantizar tres objetivos: la alta calidad de la investigación relacionada con el diseño de medicamentos pediátricos; que la mayoría de los medicamentos que se administran a la población pediátrica hayan sido específicamente autorizados para ese uso en las formas farmacéuticas adecuadas; y finalmente, la calidad y la disponibilidad de la información sobre los medicamentos que se administran a la población pediátrica.

Uno de los objetivos más ambiciosos, a fin de controlar los medicamentos pediátricos y su posible uso fuera de ficha técnica, viene determinado por la exigencia de presentar ante la EMEA, como condición necesaria, el llamado Plan de Investigación Pediátrica (PIP), o bien solicitar

su dispensa si el fármaco no lo necesitase. Los PIP son programas de investigación y desarrollo destinados a velar que se generen los datos necesarios por los que se determinan las condiciones en las que un medicamento puede ser autorizado para su administración a niños.

Del *Reglamento 1901/2006*<sup>22</sup>, que entró en vigor paulatinamente hasta 2009, se ha realizado recientemente una evaluación por medio de un Informe de la Comisión al Parlamento Europeo y al Consejo, de 24 de junio de 2013<sup>84</sup>, en el que partiendo de la idea de que cinco años son pocos para una evaluación global, sí saca una serie de conclusiones interesantes:

- a) El desarrollo en investigación pediátrica forma parte integrante del desarrollo general de todo medicamento. Se señala que “a finales de 2012 la Agencia ya había dado su conformidad a 600 planes de investigación pediátrica. De ellos 453 se referían a medicamentos todavía no autorizados en la Unión Europea y el resto a nuevas indicaciones de medicamentos protegidos por patentes o a autorizaciones de comercialización de medicamentos para uso pediátrico. A finales de 2012 ya se habían completado 33 de los planes de investigación pediátrica “.
- b) Existe una mayor financiación de la Unión Europea en apoyo de la investigación. Hasta la fecha han recibido financiación de la Unión Europea por un importe total de 80 millones de euros 16 proyectos correspondientes a, como mínimo, 20 principios activos no protegidos por una patente.
- c) Se ha constituido un asesoramiento científico especializado. Se señala expresamente que desde que entrara en vigor el Reglamento pediátrico, ha aumentado de manera significativa el asesoramiento pediátrico y la asistencia en materia de protocolo que ofrece gratuitamente el grupo de trabajo de asesoramiento científico.
- d) Se mantienen los ensayos clínicos con menores. Se dice que si bien no se ha registrado un incremento de los ensayos pediátricos, entre 2006 y 2012 su número se ha mantenido estable con una media de

350 ensayos anuales, con algunas fluctuaciones.

- e) Existe un marco y coordinación optimizados. Se expresa que el Comité Pediátrico ha contribuido a elaborar las directrices científicas publicadas por la Agencia y hasta la fecha ha convocado veintidós talleres de expertos en desarrollo de medicamentos pediátricos. Y en 2009 se creó la Red Europea de Investigación Pediátrica de la Agencia Europea de Medicamentos.
- f) Hay una mayor colaboración internacional. También a escala internacional la Agencia ha establecido vínculos con agencias de medicamentos de Estados Unidos, Canadá y Japón. Merece especial atención la colaboración con la *US Food and Drug Administration* y la *Paediatric Medicines Regulatory Network*.

El Reglamento (UE) 356/2014, del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de abril de 2014, sobre los ensayos clínicos de medicamentos de uso humano, y por el que se deroga la Directiva 2001/20/CE<sup>24</sup>, regula en su artículo 32 los ensayos clínicos con menores insistiendo en los principios recogidos hasta ahora.

El citado artículo 32 señala: “1. Solo podrá realizarse un ensayo clínico con menores si, además de las condiciones establecidas en el artículo 28, se cumplen todas las siguientes: a) se ha obtenido de su representante legalmente designado el consentimiento informado; b) el menor ha recibido la información a que se refiere el artículo 29, apartado 2, de modo adaptado a su edad y madurez mental, proporcionada por investigadores o miembros del equipo de investigación con formación o experiencia en el trato con menores; c) el investigador respeta el deseo explícito de un menor, capaz de formarse una opinión y evaluar la información a que se refiere el artículo 29, apartado 2, de negarse a participar en el ensayo clínico o de retirarse en cualquier momento; d) no se ofrece ningún incentivo o estímulo económico al sujeto de ensayo ni a su representante legalmente designado, salvo una compensación por los gastos y la pérdida de ingresos directamente relacionados con la participación en el ensayo clínico; e) el propósito del

ensayo clínico es investigar tratamientos para un problema de salud que solo padecen menores o el ensayo clínico es esencial para validar, por lo que respecta a los menores, datos obtenidos en ensayos clínicos con personas capaces de dar su consentimiento informado, o por otros métodos de investigación; f) el ensayo clínico está directamente relacionado con un problema de salud del menor o es de tal naturaleza que solo puede efectuarse con menores; g) hay motivos científicos por los que cabe esperar que su participación en el ensayo clínico genere: i) un beneficio directo para el menor afectado superior a los riesgos y cargas que supone, o ii) algún beneficio para la población representada por el menor afectado y dicho ensayo clínico entrañe solo un riesgo y una carga mínimos para el menor afectado en comparación con el tratamiento estándar del problema de salud que padece. 2.El menor participará en el procedimiento de consentimiento informado de un modo adaptado a su edad y madurez mental. 3.Si, durante el ensayo clínico, el menor alcanza la edad legal para prestar su consentimiento informado con arreglo a lo definido en el Derecho del Estado miembro en cuestión, se obtendrá su consentimiento informado expreso antes de que dicho sujeto de ensayo pueda continuar participando en el ensayo clínico”.

Por último, y para finalizar este recorrido, debemos hacer una referencia obligada al borrador de proyecto español de Real Decreto<sup>45</sup> por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los comités de ética de la investigación con medicamentos y el registro de estudios clínicos que el Ministerio ha publicado y que cumple con los objetivos de adaptar a los cambios introducidos a nivel comunitario: mejorar el procedimiento de autorización de ensayos clínicos, simplificar el intercambio de información entre autoridades y promover la transparencia de los estudios clínicos con medicamentos.

Este borrador dedica el artículo 5 a los ensayos clínicos con menores, si bien como veremos, también habrá que tener en cuenta otros artículos del texto que también abordan la situación del menor.

En principio se sujeta este tipo de ensayos a los siguientes requisitos:

- a) Que exista un interés específico para la población pediátrica y relación directa con la enfermedad padecida en el menor, o que sea de naturaleza tal que solo puede ser realizado en menores.
- b) Que la investigación sea esencial para validar datos procedentes de ensayos clínicos efectuados en personas capaces de otorgar su consentimiento informado u obtenidos por otros medios de investigación.
- c) Que del ensayo clínico se obtenga algún beneficio directo para este colectivo de pacientes.
- d) Que el protocolo sea aprobado por un Comité que cuente con expertos en pediatría o que haya recabado asesoramiento sobre las cuestiones clínicas, éticas y psicosociales en el ámbito de la pediatría.
- e) Necesidad de obtener el consentimiento informado previo de los padres o del representante legal del menor, que deberá reflejar la voluntad presunta del menor. El documento de consentimiento informado de los padres será válido siempre que vaya firmado por uno de ellos con el consentimiento expreso o tácito del otro, según lo dispuesto en el CC. Cuando el menor tenga 12 o más años, deberá haber prestado además su asentimiento para participar en el ensayo.
- f) Que el menor reciba toda la información pertinente sobre el ensayo, los riesgos y sus beneficios de modo adaptado a su capacidad de entendimiento, proporcionada por un profesional con experiencia en el trato con menores.
- g) Que el investigador acepte el deseo explícito del menor de negarse a participar en el ensayo o de retirarse en cualquier momento, cuando éste sea capaz de formarse una opinión en función de la información recibida.
- h) Que no se ofrezca ningún incentivo o estímulo económico, salvo el reintegro de los gastos extraordinarios y pérdidas de productividad

que se deriven de la participación del sujeto en el ensayo.

- i) Que se pongan en conocimiento del Ministerio Fiscal las autorizaciones de los ensayos clínicos cuya población incluya a menores.

Como vemos, salvo en algunos apartados, no varían los requisitos establecidos actualmente. Esas matizaciones se refieren sobre todo a aspectos de información y consentimiento que analizaremos en su apartado correspondiente y a la participación del Ministerio Fiscal.

Finalmente, si el ensayo no tiene beneficio potencial directo para la salud de los sujetos participantes, pueden, según el artículo 8.2 del borrador, realizarse ensayos si, además de tenerse en cuenta los requisitos generales, el Comité Ético considera que se cumplen los requisitos siguientes:

- a) Que se adopten las medidas necesarias para garantizar que el riesgo sea mínimo.
- b) Que las intervenciones a que van a ser sometidos los sujetos del ensayo sean equiparables a las que corresponden a la práctica médica habitual en función de su situación médica, psicológica o social.
- c) Que del ensayo se puedan obtener conocimientos relevantes sobre la enfermedad o situación objeto de investigación, de vital importancia para entenderla, paliarla o curarla.
- d) Que estos conocimientos no puedan ser obtenidos de otro modo.
- e) Que existan garantías sobre la correcta obtención del consentimiento informado.

## 4.2 El consentimiento informado.

La doctrina<sup>85</sup> ha destacado que el consentimiento informado supone el reconocimiento del derecho de los ciudadanos a decidir de forma libre, voluntaria y consciente, la aceptación o rechazo de una acción sanitaria, según su escala de valores y sus metas, todo ello, una vez que el médico le haya informado, comprensiblemente, de la naturaleza de la intervención o el tratamiento, con sus riesgos y beneficios, así como de las alternativas posibles.

Otros autores<sup>86</sup> consideran que el consentimiento informado es un proceso básicamente verbal que se despliega en el interior del acto clínico formando parte de él, en el curso del cual se toman decisiones conjuntas para abordar un problema de salud, y solo en ocasiones muy concretas requiere un formulario firmado.

Se trata, en definitiva, como afirma SIMÓN LORDA<sup>87</sup>, de tomar realmente en consideración la promoción y el respeto a las decisiones de las personas.

Los orígenes de este principio, según COLLAZO<sup>88</sup>, se remontan a algunas sentencias de tribunales anglosajones del siglo XVIII, XIX y principios del XX (Slater frente a Baker-Stapleton, Carpenter frente a Blake, Wells contra World's Dispensary Medical Association y sobre todo el caso Schloendorff contra la Society of New York Hospitals, siendo ponente el Juez Cardoso).

Algunos autores como CORBELLA I DUCH<sup>89</sup> han criticado la transposición, sin más, del término americano, en tanto admite que puede existir un consentimiento sin previa información, lo que equivale a un consentimiento viciado, a un negocio sin causa que, por ello, debe ser calificado de nulo. El concepto jurídico de consentimiento, como acuerdo de voluntades, o coincidencia entre oferta y aceptación, incluye la consideración



de los requisitos referidos a capacidad de las partes, y la existencia de elementos que determinen su posible nulidad (error, violencia, intimidación, dolo).

El Código de Nüremberg de 1947<sup>2</sup>, establece en su apartado 1º que “Es absolutamente esencial el consentimiento voluntario de sujeto humano. Esto significa que la persona implicada debe tener capacidad legal para dar consentimiento; su situación debe ser tal que pueda ser capaz de ejercer una elección libre, sin intervención de cualquier elemento de fuerza, fraude, engaño, coacción u otra forma de constreñimiento o coerción; debe tener suficiente conocimiento y comprensión de los elementos implicados que le capaciten para hacer una decisión razonable e ilustrada. Este último elemento requiere que antes de que el sujeto de experimentación acepte una decisión afirmativa, debe conocer la naturaleza, duración y fines del experimento, el método y los medios con los que será realizado; todos los inconvenientes y riesgos que pueden ser esperados razonablemente y los efectos sobre su salud y persona que pueden posiblemente originarse de su participación en el experimento. El deber y la responsabilidad para asegurarse de la calidad del consentimiento residen en cada individuo que inicie, dirija o esté implicado en el experimento. Es un deber y responsabilidad personales que no pueden ser delegados impunemente”.

Posteriormente, los apartados 25 a 32 de la Declaración de Helsinki<sup>7</sup> matizaron el mismo principio, centrándose en la investigación clínica.

En España, la Ley General de Sanidad de 1986<sup>41</sup> reguló en su artículo 10.5, por primera vez, el derecho a que a los pacientes “se les diera, en términos comprensibles, a él y a sus familiares y allegados, información completa y continuada, verbal y escrita sobre su proceso, incluyendo diagnóstico, pronóstico y alternativas de tratamiento”. Ello supuso, por tanto, la consagración del derecho a la información asistencial. De la manera en que se presentaba su redacción, y a falta de un desarrollo posterior, no resultaba fácil exigir su cumplimiento ni plasmarlo en documentos, habida

cuenta que parecía que la exigencia de informar era tanto verbal como escrita en todos los casos y patologías.

Y hasta la entrada en vigor de la Ley de Autonomía del Paciente de 2002<sup>3</sup>, el artículo 10.6 otorgaba al paciente el derecho “A la libre elección entre las opciones que le presente el responsable médico de su caso, siendo preciso el previo consentimiento escrito del usuario para la realización de cualquier intervención, excepto en los siguientes casos: a) Cuando la no intervención suponga un riesgo para la salud pública. b) Cuando no esté capacitado para tomar decisiones, en cuyo caso, el derecho corresponderá a sus familiares o personas a él allegadas. c) Cuando la urgencia no permita demoras por poderse ocasionar lesiones irreversibles o existir peligro de fallecimiento”.

El Convenio de Oviedo de 1997<sup>43</sup>, en su artículo 5, determinó que “Una intervención en el ámbito de la sanidad sólo podrá efectuarse después de que la persona afectada haya dado su libre e informado consentimiento. Dicha persona deberá recibir previamente una información adecuada acerca de la finalidad y la naturaleza de la intervención, así como sobre sus riesgos y consecuencias. En cualquier momento la persona afectada podrá retirar libremente su consentimiento”.

Por su parte, la Ley de Autonomía del Paciente<sup>3</sup>, en el artículo 3, nos dio una interpretación auténtica al definirlo como “la conformidad libre, voluntaria y consciente de un paciente, manifestada en el pleno uso de sus facultades después de recibir la información adecuada, para que tenga lugar una actuación que afecta a su salud”.

Sin embargo, más completa es la definición del artículo 3 m) del Real Decreto de Ensayos Clínicos 223/2004<sup>19,90</sup> cuando lo define como “la decisión, que debe figurar por escrito y estar fechada y firmada, de participar en un ensayo clínico adoptada voluntariamente por una persona capaz de dar su consentimiento tras haber sido debidamente informada y documentada acerca de su naturaleza, importancia, implicaciones y

riesgos. 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. 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. Cuando el sujeto del ensayo no sea una persona capaz para dar su consentimiento, la decisión deberá adoptarse por su representante legal en los términos previstos en el artículo 7”.

En resumen, parece que existe la necesidad de que confluyan determinados elementos, como la información previa, el entendimiento o comprensión del sujeto junto con la capacidad del mismo, la voluntariedad a la hora de la toma de decisiones y finalmente el consentimiento.

Con el consentimiento informado se destierra, de manera formal, señala BELTRÁN AGUIRRE<sup>91</sup> la doctrina de la medicina paternalista, vertical, basada en un tradicionalismo hipocrático, con un sujeto pasivo y confiado ante la actuación médica y se sustituye por una actuación coparticipativa, horizontal, de la que resulta imprescindible obtener el consentimiento del paciente para la realización de actuaciones en el ámbito clínico.

Es decir, se da entrada de esta manera a la participación del sujeto paciente de una manera verdaderamente activa en la relación sanitaria, implicándolo de modo natural en la toma final de decisiones junto con el facultativo que lo está atendiendo.

La autonomía se ha convertido en uno de los principales conceptos alrededor de los cuales se estructuran las relaciones entre los individuos y la sociedad actual. De las relaciones entre individuos que con más fuerza se encuentran mediadas por el concepto de autonomía, se encuentra la relación sanitaria. Se puede afirmar que la autonomía determina en gran medida hoy en día la toma de decisiones por parte del médico y la valoración

de tipo ético que se hace de sus acciones. El respeto de la autonomía del paciente, es uno de los criterios para la valoración ética de la conducta profesional, tanto en el ámbito clínico como en el de la investigación.

El concepto “autonomía” es utilizado de forma frecuente, pero su significado es variable y genera un campo semántico mucho más amplio y diverso de lo que a veces percibimos. Se relaciona con otros conceptos, como libertad, dignidad, integridad, individualidad, independencia, responsabilidad, autoconocimiento, reflexión crítica, etc. y específicamente en el campo de la bioética hay diferencias significativas entre los diversos enfoques, tanto en el ámbito conceptual o filosófico como en las implicaciones que cada una de estas visiones tiene para la relación médico-paciente, y las acciones de los profesionales sanitarios, pacientes y los sistemas de salud. Para O’NEILL<sup>92</sup> el término autonomía está dotado de un marcado carácter polisémico y cuestiona que la autonomía constituya siempre una cualidad deseable.

El origen de este cuestionamiento frente a las bondades intrínsecas de la autonomía tiene que ver en gran parte con la dimensión individualista a ultranza, por medio de la cual con frecuencia se interpreta e implementa la autonomía. Lo básico del concepto de autonomía está integrado por un elemento nuclear -la independencia y más específicamente la capacidad para decidir y la acción independiente- y varias dimensiones que lo configuran: una relacional, pues la autonomía siempre es autonomía frente a algo; una de selectividad, pues se puede ser independiente en algunos asuntos y al mismo tiempo no en otros; y finalmente, una de gradualidad, pues algunos individuos en circunstancias particulares pueden tener mayor o menor grado de independencia.

Los postulados clásicos formulados desde la Ética médica consideran, según WILSON<sup>93</sup>, que las decisiones tomadas de forma autónoma en el ámbito sanitario deben ser intrínsecamente respetadas y que la obtención del consentimiento informado es la mejor forma de materializar el respeto de las decisiones de los individuos.

Sin embargo, existe una gran diferencia entre que los pacientes tengan la posibilidad y el derecho a aceptar o rechazar un determinado tratamiento en un momento determinado, y la autonomía individual. Como consecuencia de la posibilidad de decidir, se confunde la autonomía (capacidad para la decisión y acción independientes) con una de sus expresiones (posibilidad y derecho de aceptar/ rechazar una actuación). Pero además, existen situaciones en las que la autonomía se encuentra limitada. Son aquellas en las que no hay otras opciones para el tratamiento que las ofrecidas, pues otras acciones, disponibles en otros ámbitos, en el sistema de salud al cual el paciente tiene acceso no forman parte de las opciones. En estas situaciones el consentimiento informado se convierte más en un ritual en unos casos vacío (un trámite), en otros en una simulación del ejercicio de la autonomía.

Según O'NEILL<sup>92,94</sup> el objetivo último del procedimiento del consentimiento informado es simplemente evitar el engaño y la coacción, y la justificación ética de su obtención se deriva de un principio ético diferente, que denomina como, *principled autonomy*, la autonomía basada en principios. O'NEILL<sup>94</sup> argumenta que el respeto a la autonomía, tal y como clásicamente se defiende desde la ética médica, es filosóficamente indefendible y su crítica se dirige al núcleo de la ética médica contemporánea y, en concreto, a los conceptos fundamentales que tienen que ver con el respeto a la autonomía y el consentimiento informado. Para esta autora, la autonomía basada en principios es “una forma de actuar en función de determinados principios, y especialmente en los principios de

obligación se expresa en una acción cuyo principio podría ser adoptado por otros”.

Este escenario en que O'NEILL<sup>92,94</sup> sitúa las controversias más importantes alrededor de la autonomía es el de unas sociedades crecientemente preocupadas por los riesgos, en las que hay una serie de tensiones y contradicciones entre la creciente demanda de mayor autonomía de los pacientes y la pérdida de confianza que invade estas relaciones.

Esta estrecha relación entre autonomía y confianza se hace patente en lo que concierne a la relación médico paciente. Podemos afirmar que sin la confianza no se logra entrar en el terreno de la autonomía. Pero, para lograr esta confianza mutua en el contexto de una autonomía basada en principios, tanto paciente como médico deben reconocer sus deberes y obligaciones en relación con el otro. Es aquí donde el tema de la decisión racional y responsable implica algo más que simplemente aceptar cualquier deseo del paciente como expresión de autonomía.

Para DRAPER Y SORELL<sup>95</sup>, la ética médica entendida de manera superficial y convencional ha llevado a considerar que cualquier decisión del paciente es correcta, simple y llanamente en virtud de ser hecha por el paciente. Insisten en la necesidad de que los pacientes reconozcan las implicaciones y asuman las responsabilidades derivadas de sus decisiones.

En este punto parece fundamental mencionar el modelo de decisión compartida, pues, como señalan BROCK y WARTMAN<sup>96</sup> “el respeto por la autodeterminación del paciente es fundamental, pero no requiere que las preferencias del paciente sean aceptadas sin cuestionamiento cuando parecen irracionales”. Es obvio que el tema de la racionalidad es extraordinariamente amplio y complejo y dotado de gran subjetividad, sujeto a influencias de tipo ideológico, prejuicios, valores, creencias, etc. En los modelos de decisión compartida, cada uno de los protagonistas contribuye en gran medida. El médico aporta sus talentos, conocimientos y

experiencia. El paciente, su narrativa y conocimiento personal de lo que le sucede, de sus valores y de lo que espera del tratamiento.

Para O'NEILL<sup>94</sup>, la afirmación de que cualquier y todas las decisiones que toman los individuos deben ser respetadas es considerada como inverosímil, puesto que algunas opciones pueden considerarse como "egocéntricas, impulsivas, fruto de la ignorancia, o incluso tomadas al azar" y son inaceptables por estos y muchos más motivos O'NEILL<sup>94</sup>. Es fácil comprender que en el caso del menor de edad la toma de decisiones en muchas ocasiones pueda ser complicada e impregnada de las consideraciones antes comentadas. Para este autor, todo proceso de toma de decisiones, que sea considerado como plenamente autónomo debe ser bastante exigente, y debe ir más allá de la cualidades de ser debidamente informado y realizado de forma voluntaria. Además, debemos encuadrar la decisión en el ámbito de la capacidad de cada individuo. Así pues, para GEMES<sup>97</sup> enmarcaríamos el concepto de autonomía desde un ámbito restrictivo y coherente con la concepción de NIETZSCHE bajo la cual pocas personas, y sólo algunas acciones pueden ser consideradas como autónomas, y que es claramente incompatible con los supuestos antipaternalistas de la bioética moderna.

Sin embargo, para O'NEILL<sup>94</sup>, es poco aceptable pensar que los requisitos del consentimiento informado pueden proporcionar la respuesta adecuada a la intrínseca relación en el proceso de toma de decisiones de forma autónoma, al respecto señala que: "insistiendo en la importancia del consentimiento informado hacemos posible a los individuos elegir de forma autónoma, sin embargo, la decisión ha de interpretarse. Pero no significa que garantizamos que actuemos de esa forma". Añade "que los requisitos para el consentimiento informado son irrelevantes para la elección autónoma de una decisión, puesto que también lo son para decisiones que no se toman de forma autónoma". Estos argumentos de O'NEILL<sup>94</sup> no están exentos de polémica y para la mayoría de los autores son poco convincentes.

En un estudio llevado a cabo por BARCA FERNÁNDEZ y otros<sup>98</sup> concluyeron que la información que el médico proporciona no es todo lo completa que debiera. El paciente suele preguntar poco al médico; un alto porcentaje de ellos se quedan con ganas de preguntar y/o no comprenden totalmente la información, por lo que la participación del paciente en la toma de decisiones es escasa.

La coparticipación implica dos fases unidireccionales: la de información (sobre finalidad, naturaleza, riesgos y consecuencias) por parte del facultativo hacia el paciente y la de consentimiento del paciente al facultativo. Se informa previamente al consentimiento y se consiente una vez informado. Y resulta clave señalar que no se diferencia entre “personas afectadas”, por lo que, en principio, se debe informar siempre, aunque sean menores de edad o incapacitados, en función del grado de madurez o comprensión.

No hay que confundir pues, consentimiento con documento, pues como refiere ACEA<sup>99</sup>, el principal error cometido ha sido identificar el consentimiento informado con el “documento” de consentimiento, un error que impide considerar al primero como un proceso asistencial en donde la firma para la autorización es el último eslabón de una cadena formada, casi en su totalidad, por el proceso informativo y la deliberación con el paciente.

No obstante lo apuntado, y como afirma SIMÓN LORDA<sup>100</sup>, a pesar de existir procesos separados, es mejor un único documento, porque no se está hablando de información por un lado y de consentimiento por otro, sino que hablamos de una sola unidad conceptual: el consentimiento informado.

#### **4.2.1 La información**

Como afirma OSUNA<sup>101</sup>, el derecho a la información sanitaria, aunque pueda considerarse estrechamente vinculado al consentimiento del paciente, trasciende el ámbito de éste, ya que no sólo el enfermo sino la persona



sana, como ciudadano, es tributaria de recibir una información sanitaria suficiente para adoptar medidas preventivas y normas de conducta que redunden en un mejor estado de salud. Es, en palabras de SIMÓN LORDA<sup>100</sup>, la estrella de la teoría del consentimiento informado.

Los artículos 10.2 y 10.3 del Convenio de Oviedo de 1997<sup>41</sup> señalan que: “2. Toda persona tendrá derecho a conocer toda información obtenida respecto a su salud. No obstante, deberá respetarse la voluntad de una persona a no ser informada. 3. De modo excepcional, la ley podrá establecer restricciones, en interés del paciente, con respecto al ejercicio de los derechos mencionados en el apartado 2”.

El artículo 3 de la Ley de Autonomía del Paciente de 2002<sup>3</sup> nos aclara el concepto de información clínica incluyendo “todo dato, cualquiera que sea su forma, clase o tipo, que permite adquirir o ampliar conocimientos sobre el estado físico y la salud de una persona, o la forma de preservarla, cuidarla, mejorarla o recuperarla”. Y los artículos 4 a 6 de la Ley de Autonomía del Paciente, abordan la cuestión del denominado derecho a la información sanitaria asistencial.

Así, el artículo 4 establece que “1. Los pacientes tienen derecho a conocer, con motivo de cualquier actuación en el ámbito de su salud, toda la información disponible sobre la misma, salvando los supuestos exceptuados por la Ley. Además, toda persona tiene derecho a que se respete su voluntad de no ser informada. La información, que como regla general se proporcionará verbalmente dejando constancia en la historia clínica, comprende, como mínimo, la finalidad y la naturaleza de cada intervención, sus riesgos y sus consecuencias. 2. 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. 3. El médico responsable del paciente le garantiza el cumplimiento de su derecho a la información. Los profesionales que le atiendan durante el proceso asistencial

o le apliquen una técnica o un procedimiento concreto también serán responsables de informarle”.

Y el artículo 5 añade: “1. El titular del derecho a la información es el paciente. También serán informadas las personas vinculadas a él, por razones familiares o de hecho, en la medida que el paciente lo permita de manera expresa o tácita. 2. El paciente será informado, incluso en caso de incapacidad, de modo adecuado a sus posibilidades de comprensión, cumpliendo con el deber de informar también a su representante legal. 3. Cuando el paciente, según el criterio del médico que le asiste, carezca de capacidad para entender la información a causa de su estado físico o psíquico, la información se pondrá en conocimiento de las personas vinculadas a él por razones familiares o de hecho. 4. El derecho a la información sanitaria de los pacientes puede limitarse por la existencia acreditada de un estado de necesidad terapéutica. Se entenderá por necesidad terapéutica la facultad del médico para actuar profesionalmente sin informar antes al paciente, cuando por razones objetivas el conocimiento de su propia situación pueda perjudicar su salud de manera grave. Llegado este caso, el médico dejará constancia razonada de las circunstancias en la historia clínica y comunicará su decisión a las personas vinculadas al paciente por razones familiares o de hecho”.

Esta norma, en opinión de OSUNA<sup>102</sup>, es la primera norma estatal que regula en profundidad y de forma específica la relación clínica entre los profesionales sanitarios y los pacientes. Refuerza y da un trato especial al derecho a la autonomía del paciente, en el que la información constituye un elemento fundamental. El enfoque que esta norma da al derecho a la información sanitaria, aun cuando aparece vinculado, es, sin embargo, de derecho autónomo e independiente. En efecto, no siempre la información se facilita por el facultativo de forma previa a cualquier intervención diagnóstica o terapéutica, sino que, en ocasiones, la información asistencial es por sí

misma necesaria para la mejor comprensión del diagnóstico y seguimiento del tratamiento del paciente.

El derecho a la información sanitaria asistencial se regula, en lo que a la Región de Murcia se refiere en los artículos 29 a 33 de la Ley 3/2009, de 11 de mayo, de los Derechos y Deberes de los Usuarios del Sistema Sanitario de la Región de Murcia<sup>103</sup>, en términos semejantes a la normativa básica estatal.

Ahora bien, con arreglo a las normas precedentes conviene realizar algunas matizaciones. De manera esquemática podemos resumirlas así:

#### **a) Quién tiene que informar**

La información debe ser suministrada por el médico responsable, entendiendo al mismo, conforme al artículo 3 de la Ley de Autonomía del Paciente<sup>3</sup> como “el profesional que tiene a su cargo coordinar la información y la asistencia sanitaria del paciente o del usuario, con el carácter de interlocutor principal del mismo en todo lo referente a su atención e información durante el proceso asistencial, sin perjuicio de las obligaciones de otros profesionales que participan en las actuaciones asistenciales”.

Por otra parte, el apartado 4.3 añade que los profesionales que le atiendan durante el proceso asistencial o le apliquen una técnica o un procedimiento concreto también serán responsables de informarle. Por lo que lo serán cada uno de los especialistas a los que sea derivado el paciente para la práctica de pruebas concretas, como radiología o medicina nuclear, etc. Este hecho contrasta con la realidad. En un estudio realizado por YETANO<sup>104</sup> y otros en el Hospital de Galdácano, solamente un 26,5% de los pacientes y un el 48,8% de las enfermeras lograron identificar como médico responsable al que firmaba el informe de alta entre diversos servicios clínicos, deduciéndose, por tanto, una bajo cumplimiento de la norma.

Por otra parte, PÉREZ-CARCELES<sup>105</sup> y otros, concluyeron, tras otro estudio en 2005 que “el cumplimiento del deber de información no alcanza unos niveles de eficacia suficientes. Hay una insatisfacción laboral generalizada en los médicos de familia que influye negativamente en el derecho de información del paciente. Una carga asistencial aceptable mejora de manera significativa la información proporcionada a los pacientes. Es preciso generar en los profesionales la inquietud suficiente para que asuman la importancia práctica de la información clínica en su actividad asistencial, no sólo como un requisito legal, sino como un elemento terapéutico de confianza y refuerzo en el proceso asistencial”.

### **b) A quién hay que informar**

Resulta claro que el titular del derecho a la información es el paciente, por lo que es a él a quien hay que informar. Ahora bien, es posible que puedan darse diversas situaciones durante la fase de información. En primer lugar, el paciente habitualmente no acude solo a una consulta clínica, por lo que la ley, sabedora de este hecho, permite informar a las personas vinculadas al paciente, por razones familiares o de hecho, en la medida que el paciente lo permita de manera expresa o tácita. Es decir, a la o las personas que acompañen al paciente.

Pero es que habitualmente, el paciente, aunque sea menor de edad o incapacitado, debe ser informado siempre, como titular del derecho de información asistencial, de modo adecuado a sus necesidades de comprensión. En todo caso, si es menor de 16 años, se debe informar a sus representantes legales.

Con arreglo a la ley, existen solamente tres eximentes del deber de información: primera, que a criterio médico, se carezca de capacidad para entender la información; segunda, cuando esté imposibilitado a causa de su estado físico o psíquico; y tercera, el denominado estado de necesidad

terapéutica. En estos tres supuestos bastaría con informar a los representantes legales, dejando constancia en la historia clínica.

Precisamente, respecto a este último supuesto, OSUNA<sup>102</sup>, muy acertadamente, señala que “hay que justificar suficientemente el estado de necesidad terapéutica, evitando que se convierta en una norma. No cabe duda que en ocasiones, disimular o suavizar la realidad es beneficioso para el enfermo; sin embargo, en otras situaciones silenciar la verdad a los pacientes que mantienen cierto grado de autonomía y discernimiento, ya que son capaces de apreciar la situación en que se encuentran, les priva de tomar sus propias decisiones. Y nuevamente sumerge al médico en una situación comprometida, al tener que valorar subjetivamente la existencia de ese «estado de necesidad terapéutica», que le permita limitar el derecho a informar, con lo que pueden darse situaciones conflictivas en las que los pacientes y/o sus familiares pueden acusar al profesional sanitario de omitir voluntariamente la información, tras una interpretación extensiva de la excepción al derecho a informar incluida en este apartado de la Ley”.

También TRIVIÑO CABALLERO<sup>106</sup> ha destacado que “esta situación, caracterizada porque el conocimiento de su propio estado podría resultar objetivamente perjudicial para la propia salud del paciente, posibilita restringir la información sanitaria que se le suministra y autoriza al facultativo para actuar profesionalmente sin informarle previamente. De esta limitación del derecho a la información primero y del consentimiento después, puede deducirse nuevamente un interés por parte del legislador de preservar la salud y la vida del enfermo. Resulta significativo que, en el marco de una ley reguladora del principio de autonomía, se deje espacio a la posibilidad de una actuación sin consentimiento (más allá de las excepciones previstas en los artículos 9.2.a y 9.2.b) prescindiendo de la voluntad y las preferencias del paciente. Interpretada literalmente la Ley, el consentimiento informado quedaría sumamente limitado no sólo con el fin de proteger a la colectividad (9.2.a), sino también por un interés heterónomo que pretende procurar el beneficio para la salud individual, ya sea en caso de riesgo inminente (9.2.b)

o por motivos de necesidad terapéutica (5.4). Sin embargo, dado que la Ley de Autonomía del Paciente supone un paso más en el proceso de autonomía del paciente y cuyo precedente más claro se encuentra en el Convenio de Oviedo, parece que se impone una interpretación restrictiva que posibilite el ejercicio del derecho a ser informado y decidir en consecuencia”.

### **c) Qué hay que informar**

Señala la Ley de Autonomía del Paciente<sup>3</sup> que, como mínimo, habrá que informar sobre la finalidad y la naturaleza de cada intervención, sus riesgos y sus consecuencias. El artículo 10 de la citada Ley<sup>3</sup> concreta estos aspectos al establecer la obligación de informar sobre: a) Las consecuencias relevantes o de importancia que la intervención origina con seguridad. b) Los riesgos relacionados con las circunstancias personales o profesionales del paciente. c) Los riesgos probables en condiciones normales, conforme a la experiencia y al estado de la ciencia o directamente relacionados con el tipo de intervención y d) Las contraindicaciones.

SANCHEZ-CARO<sup>107</sup> concreta un poco más la cuestión destacando que, se admite, de forma general, que se debe proporcionar al paciente una información individualizada sobre el diagnóstico, la naturaleza y el propósito del tratamiento indicado, los riesgos y las consecuencias de dicho tratamiento, la probabilidad de que el tratamiento propuesto tenga éxito, posibles tratamientos alternativos, incluyendo riesgos y beneficios, y el pronóstico en caso de que rechace el tratamiento propuesto.

SANCHO GARGALLO<sup>108</sup> nos recuerda que, en todo caso, para calibrar el grado de información que debe recibir el paciente, debemos atender siempre a la finalidad perseguida con ella. La información, en este caso, está en función del consentimiento: para que éste pueda ser prestado libremente y con conocimiento de causa es preciso que el enfermo conozca lo esencial y en los términos más comprensibles posibles, que le permitan hacerse una

idea de su situación y de las distintas alternativas por las que puede optar – entre las que se encuentra la no intervención-, así como los riesgos asociados a cada una de ellas. Esta información se suministra en términos de probabilidad, pues no puede existir una certeza absoluta acerca de las consecuencias derivadas de cada una de las posibles opciones, y en un grado que pueda ser asumido por el paciente. De lo contrario, una información desproporcionada o en términos incomprensibles para el paciente, puede provocar su embotamiento y que, a pesar de haber leído y/o oído la información médica, haya prestado su consentimiento sin hacerse cabal idea de su conveniencia para él, saturado por la información. Amén de que en algún caso la información puede resultar perjudicial (STS, 3ª, 3 octubre 2000, RJ 2000/7799).

En la Ley 3/2009, de 11 de mayo, de los Derechos y Deberes de los Usuarios del Sistema Sanitario de la Región de Murcia<sup>103</sup> se especifica con mayor detalle en el artículo 43.2, al señalar que “Sin perjuicio de aquellos otros datos que puedan venir exigidos en cada momento por la normativa básica, la información esencial que se debe facilitar al paciente, a fin de recabar el consentimiento informado, es la siguiente: a) Denominación y descripción básica del procedimiento quirúrgico o técnico. b) Objetivo y resultado que se pretende alcanzar. c) Alternativas posibles a la intervención o procedimiento propuesto. d) Riesgos previsibles y frecuentes del procedimiento o intervención en condiciones normales de realización, conforme a la experiencia y al estado de la ciencia. En su caso, también se informará de aquellos riesgos que siendo infrecuentes pero no excepcionales tengan la consideración clínica de muy graves. e) Consecuencias probables que va a originar su realización y, en su caso, aquellas que se producirían en el supuesto de no practicarse. f) Riesgos y consecuencias previsibles en función del estado clínico y personal del paciente. g) Contraindicaciones: circunstancias que, pudiendo sobrevenir antes de realizar el procedimiento propuesto, sean motivo de su contraindicación”.

#### **d) Cómo hay que informar**

Nos planteamos ahora la forma en que debe proporcionarse la información. Sabemos que como regla general la información será proporcionada de manera verbal (artículo 4.1 de la Ley de Autonomía del Paciente<sup>3</sup>), pero dejando constancia en la historia clínica. Dicha información debe ser verdadera y se comunicará al paciente de modo adecuado a sus posibilidades de comprensión, para que le ayude en la toma de decisiones y cumpliendo también con el deber de informar también a su representante legal.

La Ley no señala nada más. No obstante, y a tenor de la obligación de prestar consentimiento por escrito en los supuestos de intervención quirúrgica, procedimientos diagnósticos y terapéuticos invasores y, en general, aplicación de procedimientos que suponen riesgos o inconvenientes de notoria y previsible repercusión negativa sobre la salud del paciente (artículo 8.2), parece razonable pensar que, en esos casos, también se debe suministrar información por escrito.

En el supuesto de ensayos clínicos sí se especifica (Real Decreto de Ensayos Clínicos 223/2004<sup>19</sup>, artículo 7.2.2<sup>o</sup>), que necesariamente debe ser por escrito, mediante una (o varias) hojas de información.

#### **e) Dónde hay que informar**

Si bien la Ley de Autonomía del Paciente<sup>3</sup> guarda silencio respecto a este aspecto, resulta interesante hacer referencia al artículo 43.1 de la *Ley 3/2009 de Derechos y Deberes de los Usuarios del Sistema Sanitario de la Región de Murcia*<sup>103</sup> donde se explicita que “La información previa al consentimiento informado, que debe ser comprensible y suficiente, se



ofrecerá al paciente, salvo en supuestos de urgencia, con la debida antelación y preferentemente no en la misma sala en donde se deba practicar la actuación asistencial, a fin de que el paciente pueda reflexionar y, en su caso, solicitar cuantas aclaraciones considere necesarias para adoptar una decisión”.

Se evita con ello suministrar al paciente, en la medida de lo posible, una información precipitada.

Finalmente, y como nos recuerda OSUNA<sup>109</sup>, la información tampoco debemos entenderla en un sentido unidireccional. El profesional proporciona información pero, cargar al paciente sólo con información equivale a abandonarlo. El médico debe explicar las ventajas e inconvenientes de una y otra posibilidad diagnóstica y terapéutica, pero manifestando su opinión sobre las razones por las que se inclinaría hacia una de ellas. Lo contrario supone abandonar al paciente en su desconocimiento, el flujo de información ha desembocado en el enfermo, pero carece de su finalidad: que éste puede decidir disponiendo sobre su propio cuerpo, pero con conocimiento sobre su decisión.

La Sentencia del Tribunal Superior de Justicia de Galicia, de 29 de noviembre de 2006<sup>110</sup> niega la responsabilidad de los efectos adversos del ensayo, al mediar consentimiento: Aunque se hubiese llegado a demostrar aquella vinculación causal, estaría ausente el presupuesto de la antijuridicidad del daño, al haber suscrito el actor el correspondiente consentimiento (folio 182), tras la recepción de la información suficiente sobre todos los aspectos relevantes, singularmente los efectos adversos, del ensayo clínico.

#### **4.2.2 El proceso de comprensión.**

La Ley de Autonomía del Paciente<sup>3</sup> insiste, como acabamos de ver, en que la información debe transmitirse de manera adecuada a las

posibilidades de comprensión del sujeto. Y ello es así porque resulta totalmente imprescindible a la hora de hacer al paciente parte activa en el proceso de toma de decisiones. No es posible decidir sin comprender la información. Para ello, el facultativo deberá asegurarse de que el paciente ha recibido toda la información mínima y verdadera.

Pero de otra parte, en función de la edad o del estado de salud del sujeto, deberá adaptar esa información haciéndola más sencilla, de tal manera que el paciente asimile en su mente, de forma coherente, la esencia de lo que se le transmite, transformándola en comprensible. En medicina nos encontramos con que el lenguaje utilizado es habitualmente extraño al paciente, creando una barrera más entre él y el facultativo. Y es función del médico romper, o cuando menos, desdibujar, lo más posible esa frontera.

Señala HERNANDEZ DE LA ROSA<sup>111</sup> que el médico no es más que el mero intérprete, el transmisor de la palabra que es acto, y que puede cambiar de manera inexcusable una vida. Nadie imagina el poder de la palabra correcta en el paciente y de cómo el concepto que éste tiene de la palabra puede ir cambiando, a medida que lo va asumiendo. Es decir, al mismo tiempo que va asumiendo su enfermedad, su tratamiento (farmacológico o quirúrgico) va familiarizándose con esa denominación, mucho más fácil para él si está en su idioma y no en otro.

SIMÓN LORDA<sup>112</sup> señala que esta cuestión es compleja y en ella pueden considerarse dos aspectos diferentes. Existe una dificultad objetiva de la información transmitida por su tecnicismo, el uso de expresiones largas y enrevesadas, etc. Esta dificultad se origina en el médico, en cuanto emisor de esa información. Pero también existe una dificultad subjetiva, que radica en el paciente como receptor, en sus mayores o menores capacidades psicológicas para comprender lo que se le está diciendo. De aquí que este segundo tipo de dificultad esté intrínsecamente unido a uno de los requisitos de la teoría del consentimiento informado que se verá a continuación, el de la competencia.

En ese mismo sentido, GARCIA PALACIOS<sup>113</sup> considera que se trata de cambiar de estrategias comunicativas, de situarse de una forma diferente ante el hecho lingüístico, partiendo en primer lugar de la premisa de que todo es comunicable y de que incluso los asuntos más intrincados de la ciencia pueden ser divulgados.

#### **4.2.3 La voluntariedad en la toma de decisiones**

La implicación del paciente en el proceso de toma de decisiones supone que se pueda tomar por éste una decisión, habiendo conocido las alternativas terapéuticas y sus consecuencias, y ponderando los aspectos positivos y negativos, tras realizar un balance de los mismos. Ello facilita la labor del facultativo a la hora de desarrollar su trabajo.

ZEVALLO-PALACIOS<sup>114</sup> destaca que este modelo consolida la relación médico-paciente, y brinda beneficios a ambas partes y al sistema de salud; aumenta el número de pacientes informados involucrándolos en el cuidado de su salud; aumenta la adherencia al tratamiento; disminuye atenciones y gastos excesivos e injustificados, y sobre todo, impacta positivamente en la calidad de vida de los pacientes. Es en ese sentido, el modelo de “toma de decisiones compartidas” salvaguarda y promueve derechos fundamentales de los pacientes. Además, en situaciones de incertidumbre, las decisiones médicas serán tomadas asegurando el cabal entendimiento del riesgo y cómo éste se reduce cuando se presenta una enfermedad y la correspondiente intervención. Así, la decisión será tomada en pleno dominio y entendimiento de la evidencia científica.

En realidad, destaca CORBELLA I DUCH<sup>115</sup>, la información no se dirige al consentimiento, sino a la voluntad, como facultad humana que permite a la persona gobernar sus actos decidiendo libremente conforme al conocimiento adquirido. Mediante el consentimiento actúa ejercitando las facultades y

poderes de autodeterminación que, jurídicamente, se reconocen al principio de autonomía de la voluntad.

Existen varias plataformas en internet<sup>116</sup> que se han puesto en marcha para ayudar a los pacientes en la toma de decisiones, como herramientas válidas, suministrando información acerca de las opciones posibles y clarificando las posibles dudas.

Pero si hay un aspecto que queremos destacar en la toma de decisiones, es el hecho de que ésta debe ser voluntaria. Y ello, en ocasiones, partiendo de que ha comprendido adecuadamente la información, no resulta sencillo por diversas razones que pasaremos a exponer. En primer lugar, por el propio proceso clínico que está sufriendo el paciente, que hace que el paciente pierda objetividad, pues lógicamente tiende a buscar una curación a su patología al mínimo coste y sacrificio. En segundo lugar, por la influencia del entorno familiar del paciente, que ejerce una vigilancia continua y emite opinión con mayor o menor información, distorsionando no en pocas ocasiones la relación médico-paciente. En tercer lugar, por la mayor o menor habilidad del facultativo de transmitir la información necesaria al paciente para la citada decisión, rompiendo en ocasiones la necesaria objetividad. Y finalmente, por las opiniones e información de otros pacientes que el paciente haya podido recibir, bien directamente, bien a través de internet.

Todo ello hace que la voluntariedad se vea mermada en no pocas ocasiones, haciendo incluso que el paciente se encuentre en un estado con más dudas y temores que antes de recibir la información. Por ello, entendemos que el papel del facultativo resulta esencial a la hora de anular esos sesgos y obtener el consentimiento del paciente.

Se ha demostrado, como señala COSTA-ALCARAZ<sup>117</sup>, que las intervenciones profesionales para ayudar a decidir a los pacientes reducen la ansiedad que éstos últimos puedan sufrir a consecuencia de sus problemas de salud, aumentan los conocimientos respecto a riesgos o enfermedades que les atañen, les aportan expectativas realistas en relación a las

posibilidades de tratamiento y les pueden motivar para un autocuidado efectivo. Hablamos por tanto de información, en un sentido terapéutico.

#### 4.2.4 El consentimiento

El paso consecuente con la información comprendida es la prestación del consentimiento. No se puede ni se debe consentir sin haber sido informado previamente, salvo renuncia voluntaria y acreditada del propio paciente con constancia en la historia clínica, y correlativamente, el respeto a la voluntad del paciente. En nuestra opinión se presentan los cuatro supuestos posibles que pasamos a detallar en la Tabla I.

**Tabla I**

SUPUESTOS DE INFORMACIÓN Y CONSENTIMIENTO

Información + consentimiento	Información + no consentimiento
Renuncia información + consentimiento	No información + No consentimiento

FUENTE: Elaboración propia

En la primera posibilidad (información + consentimiento) se manifiesta el presupuesto ordinario en la relación clínica, es decir, el paciente consiente tras ser informado, verbalmente o por escrito, por el médico.

En el segundo supuesto (información + no consentimiento), se produce la plasmación del respeto a la voluntad del paciente a partir del presupuesto de la información pues una vez informado, el paciente decide no consentir.

También es posible que haya consentido y posteriormente revoque su consentimiento.

En el tercer caso (renuncia información + consentimiento), el paciente, conscientemente, renuncia a su derecho a obtener información pero consiente en ser tratado, quizás porque no quiere conocer la enfermedad que padece o porque confía plenamente en el facultativo. Señala el artículo 9.1 de la Ley de Autonomía del Paciente<sup>3</sup> que “La renuncia del paciente a recibir información está limitada por el interés de la salud del propio paciente, de terceros, de la colectividad y por las exigencias terapéuticas del caso. Cuando el paciente manifieste expresamente su deseo de no ser informado, se respetará su voluntad haciendo constar su renuncia documentalmente, sin perjuicio de la obtención de su consentimiento previo para la intervención”.

Finalmente hay supuestos (no información + no consentimiento) de pacientes que al no ser informados, tampoco consienten. En este último supuesto se puede incurrir en responsabilidad por parte del facultativo salvo que estemos en uno de los supuestos en los que se permite actuar sin necesidad de solicitarlo, como las actuaciones de riesgo para la salud pública o riesgo inmediato y grave para el paciente.

El artículo 8.1 de la Ley de Autonomía del Paciente<sup>3</sup>, viene a reflejar el espíritu del artículo 5 del Convenio de Oviedo<sup>41</sup> que señala: “Toda actuación en el ámbito de la salud de un paciente necesita el consentimiento libre y voluntario del afectado, una vez que, recibida la información prevista en el artículo 4, haya valorado las opciones propias del caso”.

Y en su artículo 6 del citado Convenio (Protección de las personas que no tengan capacidad para expresar su consentimiento) continúa: “1. A reserva de lo dispuesto en los artículos 17 y 20, sólo podrá efectuarse una intervención a una persona que no tenga capacidad para expresar su consentimiento cuando redunde en su beneficio directo. 2. Cuando, según la ley, un menor no tenga capacidad para expresar su consentimiento para una

intervención, ésta sólo podrá efectuarse con autorización de su representante, de una autoridad o de una persona o institución designada por la ley. La opinión del menor será tomada en consideración como un factor que será tanto más determinante en función de su edad y su grado de madurez. 3. Cuando, según la ley, una persona mayor de edad no tenga capacidad, a causa de una disfunción mental, una enfermedad o un motivo similar, para expresar su consentimiento para una intervención, ésta no podrá efectuarse sin la autorización de su representante, una autoridad o una persona o institución designada por la Ley. La persona afectada deberá intervenir, en la medida de lo posible, en el procedimiento de autorización. 4. El representante, la autoridad, persona o institución indicados en los apartados 2 y 3, recibirán, en iguales condiciones, la información a que se refiere el artículo 5.5. La autorización indicada en los apartados 2 y 3 podrá ser retirada, en cualquier momento, en interés de la persona afectada”.

El artículo 9.2 de la Ley de Autonomía del Paciente<sup>3</sup> concreta que: “Los facultativos podrán llevar a cabo las intervenciones clínicas indispensables en favor de la salud del paciente, sin necesidad de contar con su consentimiento, en los siguientes casos:

a) Cuando existe riesgo para la salud pública a causa de razones sanitarias establecidas por la Ley. En todo caso, una vez adoptadas las medidas pertinentes, de conformidad con lo establecido en la Ley Orgánica 3/1986<sup>18</sup>, se comunicarán a la autoridad judicial en el plazo máximo de 24 horas siempre que dispongan el internamiento obligatorio de personas.

b) Cuando existe riesgo inmediato grave para la integridad física o psíquica del enfermo y no es posible conseguir su autorización, consultando, cuando las circunstancias lo permitan, a sus familiares o a las personas vinculadas de hecho a él”.

Por su parte, el consentimiento de menores e incapaces, debe obtenerse de sus representantes legales, teniendo en cuenta la opinión del menor de edad en función de su edad y su grado de madurez.

Así se recoge en la Ley 41/2002<sup>3</sup> al tratar en el artículo 9.3 cuando se indica que “Se otorgará el consentimiento por representación en los siguientes supuestos: a) 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. Si el paciente carece de representante legal, el consentimiento lo prestarán las personas vinculadas a él por razones familiares o de hecho. b) Cuando el paciente esté incapacitado legalmente. c) Cuando el paciente menor de edad no sea capaz intelectual ni emocionalmente de comprender el alcance de la intervención. En este caso, el consentimiento lo dará el representante legal del menor después de haber escuchado su opinión si tiene doce años cumplidos. Cuando se trate de menores no incapaces ni incapacitados, pero emancipados o con dieciséis años cumplidos, no cabe prestar el consentimiento por representación. Sin embargo, en caso de actuación de grave riesgo, según el criterio del facultativo, los padres serán informados y su opinión será tenida en cuenta para la toma de la decisión correspondiente”.

Conviene realizar algunas matizaciones, como ya hicimos respecto a la información:

#### **a) Quién tiene que consentir**

Con arreglo a lo expuesto, en principio debe consentir el paciente, mayor de 16 años o menor emancipado, una vez informado. A partir de ahí, se establecen por la norma una serie de supuestos que deben ser tenidos en cuenta:

- a. Para menores de 12 años, consienten sus representantes legales. Si el menor tiene entre 12 y 16 años, consienten igualmente sus representantes legales pero después de haber escuchado al menor su opinión. Si se trata de una actuación de grave riesgo para la salud



del menor a criterio del facultativo, señala la Ley que “los padres serán informados y su opinión será tomada en cuenta para la toma de la decisión correspondiente”, lo que, en la práctica, deja prácticamente en manos de estos y del facultativo la decisión.

b. Si el paciente, mayor de 16 años, no es capaz de tomar decisiones, por su estado físico o psíquico, a criterio médico, consienten sus representantes legales, y si no los tiene, las personas vinculadas a él por razones familiares o de hecho (los acompañantes).

c. Si el paciente está incapacitado legalmente, es decir, por sentencia judicial, lógicamente, decide su tutor.

Destaca ANDREU MARTÍNEZ<sup>119</sup> que, en primer lugar, aunque el consentimiento sea prestado por un tercero, ello no significa que lo que deban primar sean los intereses, ideas o convicciones de la persona que presta el consentimiento, sino que su intervención debe respetar siempre el principio de actuación en beneficio del paciente al cual sustituye. Y continúa más adelante: “Junto a lo anterior, también hay que tener en cuenta que, aunque no sea el paciente el que presta el consentimiento, éste deberá participar en la medida de lo posible en la toma de decisiones, es decir, deberá informársele y, en lo posible, su opinión será tomada en cuenta”.

Por su parte, GÓMEZ CÓRDOBA<sup>120</sup> nos recuerda que, en general, se tiende a que el consentimiento de los padres no excluya el de los niños. Idealmente se debe solicitar a todos los mayores de 12 años. Ante la duda que no exista acuerdo entre los padres y el menor, el consentimiento no debe ser firmado frente a los padres y se debe discutir con el menor para que pueda expresar su voluntad como lo estipula la reglamentación francesa. Se debe propiciar el diálogo entre el menor y sus padres para llegar a acuerdos.

Finalmente, son acertados los comentarios de TRONCOSO REIGADA<sup>121</sup> al afirmar que el legislador no ha optado por requerir el consentimiento a los mayores de doce años, además de a sus padres o representantes legales,

como forma de completar ese consentimiento; se limita a afirmar que deben ser escuchados. De esta forma, se evita el conflicto en aquellos casos en los que la voluntad del menor no sea coincidente con la de sus padres o representantes legales. En todo caso, el menor es titular del derecho a ser informado sobre el tratamiento.

PÉREZ-CÁRCELES<sup>122</sup> y otros, sugieren que, en caso de conflicto entre los menores adolescentes y sus padres sobre decisiones que afecten gravemente a la vida del menor, debe ser consultado el Comité Ético Asistencial y solamente, en última instancia, acudir al juzgado.

### **b) Cómo se debe consentir**

El consentimiento es, como prescribe el artículo 8 de la Ley de Autonomía del Paciente<sup>3</sup>, verbal por regla general, ya que la relación directa médico paciente lo exige, por agilidad, sobre todo en el ámbito de la atención primaria de salud. Establece una serie de excepciones en los que procede el consentimiento escrito: las intervenciones quirúrgicas, los procedimientos diagnósticos y terapéuticos invasores, y en general, la aplicación de procedimientos que supongan riesgos o inconvenientes de notoria y previsible repercusión negativa sobre la salud del paciente.

El consentimiento, sea verbal o escrito, puede revocarse libremente en cualquier momento, por lo que resulta aconsejable, en el caso de consentimientos escritos, la existencia de un apartado expresamente reservado al efecto.

Cuando no se consienta por escrito, resulta conveniente que el facultativo haga constar en la historia clínica que el paciente ha consentido, a fin de que quede algún tipo de constancia escrita del proceso, y junto con la información previa.

### **c) Cuándo y dónde se debe consentir**

Tampoco señala nada la Ley 41/2002<sup>3</sup> acerca de esta cuestión. Entendemos que el consentimiento debe otorgarse en función de la actuación clínica a realizar, bien simultáneamente (como en el supuesto de una extracción de sangre) o bien después de haber dejado un tiempo para la reflexión y comprensión. Va a depender, por tanto, del tipo de actuación, si bien, la mayoría de actos clínicos estarán ligados a un consentimiento verbal.

Consideramos que, en la inmensa mayoría de las ocasiones dicho consentimiento será clínico, es decir ante el médico, como responsable de la asistencia sanitaria. No obstante, empiezan a elaborarse consentimientos informados de enfermería, cuando la práctica a realizar sea exclusivamente enfermera. Son interesantes y todavía actuales las reflexiones que ya en 1995 realizaron SIMÓN y BARRIO<sup>123</sup> a este respecto, reivindicando un papel activo de la enfermería.

Respecto al lugar, si el consentimiento es verbal, se realizará delante del facultativo, bien en consulta o donde se ofrezca la información. Si es escrito, es aconsejable dejar el documento al paciente para que lo lea, pregunte las dudas y lo entregue firmado al médico responsable de su proceso.

Nuestro Tribunal Supremo ha destacado en diversas ocasiones la trascendencia, tanto del consentimiento como de la previa información.

Así, la Sentencia de 19 de julio de 2013<sup>124</sup> destaca: “No se discute que el consentimiento informado es presupuesto y elemento esencial de la *lex artis* y como tal forma parte de toda actuación asistencial (SSTS 29 de mayo; 23 de julio de 2003; 21 de diciembre 2005; 20 de enero y 13 de mayo 2011), constituyendo una exigencia ética y legalmente exigible a los miembros de la

profesión médica, antes con la Ley 14/1986, de 25 de abril, General de Sanidad, y ahora, con más precisión, con la Ley de Autonomía del Paciente, de 14 de noviembre de la autonomía del paciente, en la que se contempla como derecho básico a la dignidad de la persona y autonomía de su voluntad. Lo que se discute es el contenido y alcance de la información que le fue proporcionada a la paciente, y lo que en realidad se pretende es imponer su propia valoración de los hechos, lo que no es posible. Lo cierto es que la sentencia refiere un informe previo a la anestesia incluido en la historia clínica, valora el consentimiento prestado por el paciente a la intervención y en su vista considera que la información que le fue proporcionada fue suficiente para el acto médico comprometido, sin que ningún dato de prueba de los que ha tenido en cuenta haya sido combatido mediante el recurso correspondiente para poder llegar a una conclusión distinta. La información, por lo demás, integra por su propia naturaleza un procedimiento gradual y básicamente verbal y tiene en el presenta caso, como dato de interés, el hecho de que a la intervención se llegó tras diversas consultas y pruebas y la realización de un proceso de tratamiento médico farmacológico, que no resultó efectivo”.

Igualmente, el Tribunal Supremo exige la necesidad de complementar el documento con información adicional, no exonerando de responsabilidad al facultativo, si deviene un resultado contrario a la *lex artis ad hoc*. Se deduce así de la Sentencia del Tribunal Supremo de 30 de abril de 2013<sup>125</sup> cuando señala que: “En relación a la información recibida por la paciente resulta que en la Hoja de Información se le informa precisamente de la posibilidad de que se produzcan hemorragias, pero la existencia de la información no justifica que se le someta a una asistencia incorrecta desde el punto de vista de la adecuada ordenación de medios materiales para garantizar un correcto resultado. El hecho de que la correcta información se integre en la *lex artis* no supone que una vez que se ha informado al paciente, el médico se exonere de responsabilidad; antes al contrario, la información y el consentimiento es una parte de la corrección de la asistencia que representa la *lex artis* pero no puede hacer recaer sobre el paciente los posibles efectos

de la asistencia si esta no se ha prestado de modo satisfactorio desde el punto de vista de la técnica médica que representa la *lex artis*; así lo ha dicho la Sala Tercera del Tribunal Supremo en la sentencia correspondiente al recurso 1777/2010 cuando habla de que "la existencia de consentimiento informado no obliga al paciente a asumir cualesquiera riesgos derivados de una prestación asistencial inadecuada ... y esto es así por cuanto el de información es un deber autónomo, que ha de ser cumplido a la par que la obligación de la actuación correcta y a tiempo conforme a las técnicas vigentes en función del conocimiento de la práctica sanitaria, sin solapamiento de uno por la otra".

Como recuerda SANCHO GARGALLO<sup>108</sup>, para la jurisprudencia, el consentimiento informado trae consigo la asunción por el paciente de los riesgos y consecuencias inherentes o asociados a la intervención autorizada; pero no excluye la responsabilidad médica por daños imputables a una actuación negligente del facultativo o al mal funcionamiento del centro o servicio médico.

Y en ese sentido, como colofón final, conviene hacer referencia a la Sentencia del Tribunal Constitucional 37/2011, de 28 de marzo de 2011<sup>126</sup>, Sala Segunda, Recurso de amparo 3574-2008, donde concluye que "la asistencia recibida por el demandante de amparo no satisfizo su derecho a prestar un consentimiento debidamente informado, y, por tanto, vulneró su derecho fundamental a la integridad física (art. 15 CE)". Y argumenta que "De acuerdo con lo expuesto, podemos avanzar que el consentimiento del paciente a cualquier intervención sobre su persona es algo inherente, entre otros, a su derecho fundamental a la integridad física, a la facultad que éste supone de impedir toda intervención no consentida sobre el propio cuerpo, que no puede verse limitada de manera injustificada como consecuencia de una situación de enfermedad. Se trata de una facultad de autodeterminación que legitima al paciente, en uso de su autonomía de la voluntad, para decidir libremente sobre las medidas terapéuticas y tratamientos que puedan afectar a su integridad, escogiendo entre las distintas posibilidades, consintiendo su

práctica o rechazándolas. Ésta es precisamente la manifestación más importante de los derechos fundamentales que pueden resultar afectados por una intervención médica: la de decidir libremente entre consentir el tratamiento o rehusarlo, posibilidad que ha sido admitida por el TEDH, aun cuando pudiera conducir a un resultado fatal (STEDH de 29 de abril de 2002, caso Pretty contra Reino Unido), y también por este Tribunal (STC 154/2002, de 18 de julio). Ahora bien, para que esa facultad de consentir, de decidir sobre los actos médicos que afectan al sujeto pueda ejercerse con plena libertad, es imprescindible que el paciente cuente con la información médica adecuada sobre las medidas terapéuticas, pues sólo si dispone de dicha información podrá prestar libremente su consentimiento, eligiendo entre las opciones que se le presenten, o decidir, también con plena libertad, no autorizar los tratamientos o las intervenciones que se le propongan por los facultativos. De esta manera, el consentimiento y la información se manifiestan como dos derechos tan estrechamente imbricados que el ejercicio de uno depende de la previa correcta atención del otro, razón por la cual la privación de información no justificada equivale a la limitación o privación del propio derecho a decidir y consentir la actuación médica, afectando así al derecho a la integridad física del que ese consentimiento es manifestación. La información previa, que ha dado lugar a lo que se ha venido en llamar consentimiento informado, puede ser considerada, pues, como un procedimiento o mecanismo de garantía para la efectividad del principio de autonomía de la voluntad del paciente y, por tanto, de los preceptos constitucionales que reconocen derechos fundamentales que pueden resultar concernidos por las actuaciones médicas, y, señaladamente, una consecuencia implícita y obligada de la garantía del derecho a la integridad física y moral, alcanzando así una relevancia constitucional que determina que su omisión o defectuosa realización puedan suponer una lesión del propio derecho fundamental”.

### 4.3 La doctrina del menor maduro

Comenzaremos señalando que no es pretensión del presente estudio abordar en profundidad la cuestión de la minoría y mayoría de edad, ni siquiera desde el punto de vista sanitario, pues existen investigaciones doctrinales mucho más autorizadas<sup>127</sup> pero, resulta necesario, cuando no imprescindible, referirse sucintamente a la parte para entender el todo.

En la vida civil, la mayoría de edad se identifica con la plena capacidad de obrar, la capacidad de ejercer actos con eficacia jurídica. La *Constitución Española de 1978*<sup>69</sup> señala en su artículo 12 que “Los españoles son mayores de edad a los 18 años”<sup>128</sup> añadiendo el Código Civil de 1889<sup>129</sup> en su artículo 315, párrafo segundo, que “Para el cómputo de los años de la mayoría de edad se incluirá completo el día del nacimiento”. Es decir, a partir de los 18 años, la persona es plenamente responsable de sus actos, siendo estos jurídicamente válidos frente a terceros.

Siendo esta la regla general, se contemplan clásicamente dos excepciones: la emancipación y la incapacitación. La emancipación, según el artículo 323 del Código Civil<sup>129</sup> “habilita al menor para regir su persona y bienes como si fuera mayor, pero hasta que llegue a la mayor edad no podrá el emancipado tomar dinero a préstamo, gravar o enajenar bienes inmuebles y establecimientos mercantiles o industriales u objetos de extraordinario valor sin consentimiento de sus padres y, a falta de ambos, sin el de su curador. El menor emancipado podrá por sí solo comparecer en juicio. Lo dispuesto en este artículo es aplicable también al menor que hubiere obtenido judicialmente el beneficio de la mayor edad”. Es decir, el emancipado obtiene una capacidad limitada de obrar.

Por su parte, la incapacitación, supone la declaración judicial de la existencia de una enfermedad o deficiencia persistente de carácter física o psíquica que impiden a la persona gobernarse por sí misma (artículos 199 y

200 del CC<sup>129</sup>), añadiendo el artículo 201 que “Los menores de edad podrán ser incapacitados cuando concurra en ellos causa de incapacitación y se prevea razonablemente que la misma persistirá después de la mayoría de edad”.

Sin embargo, el propio Código Civil<sup>129</sup> atribuye al menor de edad la capacidad de actuar en determinadas ocasiones para la realización de determinados actos civiles, válidamente y con completa autonomía, en lo que se ha venido a llamar la “doctrina del menor maduro”. En ocasiones, requiriendo su consentimiento, como para la adquisición de la nacionalidad española cuando se exigen solamente 14 años (artículo 25); para celebrar contratos que obliguen al hijo a realizar prestaciones personales se requiere el previo consentimiento de éste si tuviere suficiente juicio (artículo 162); para ser adoptado si es mayor de 12 años (artículo 177.1) o para otorgar testamento (artículo 663), etc. En otras ocasiones, debiendo ser oídos por los padres antes de tomar decisiones que les afecten (artículo 154) o en la adopción siendo menor de 12 años si tiene suficiente juicio (177.3.3).

En la legislación laboral, el artículo 6 del Estatuto de los Trabajadores<sup>130</sup> permite a los menores de edad, mayores de 16 años, trabajar con consentimiento de sus padres<sup>131</sup>.

El artículo 19 de la *Ley Orgánica 10/1995, de 23 de noviembre, del Código Penal*<sup>132</sup> establece la edad penal en los 18 años cuando señala que “Los menores de dieciocho años no serán responsables criminalmente con arreglo a este Código. Cuando un menor de dicha edad cometa un hecho delictivo podrá ser responsable con arreglo a lo dispuesto en la Ley que regule la responsabilidad penal del menor“. Y el artículo 3 de la *Ley Orgánica 5/2000, de 12 de enero, reguladora de la responsabilidad penal de los menores*<sup>133</sup> regula el denominado “Régimen de los menores de catorce años”<sup>134</sup>.

El artículo 3 de la *Ley Orgánica 1/1982, de 5 de mayo, de Protección Civil del Derecho al honor, a la intimidad personal y familiar y a la propia*



*imagen*<sup>135</sup> señala que “El consentimiento de los menores e incapaces deberá prestarse por ellos mismos si sus condiciones de madurez lo permiten, de acuerdo con la legislación civil”.

Por su parte, la Instrucción 2/2006 de 15 de marzo, de la Fiscalía General del Estado<sup>136</sup> ahonda en esta cuestión cuando aclara que “El artículo 3.1 LO 1/82 se remite a la legislación civil a los efectos de determinar qué debe entenderse por menor con condiciones de madurez suficiente. Pero el CC no contiene un precepto específico que defina con carácter general cuándo debe considerarse maduro a un menor. Existen, eso sí, en el CC y en Leyes especiales, preceptos en relación con materias concretas en los que se dota al menor (en unos casos al mayor de doce años, en otros al mayor de catorce y en otros al mayor de dieciséis) de autonomía para la realización de actos con trascendencia jurídica o se exige su audiencia. Los intentos de la doctrina científica para tratar de llegar a principios generales partiendo de las disposiciones específicas han sido múltiples pero infructuosos. La inexistencia de una “*communis opinio*” en la materia certifica el fracaso de estos intentos de precisar en abstracto y con carácter general la edad cronológica a partir de la cual puede un menor ser considerado maduro. Ello lleva a la necesidad de integrar este concepto jurídico indeterminado valorando todas las circunstancias concurrentes en cada caso, partiendo de que la capacidad general de los menores no emancipados es variable o flexible, en función de la edad, del desarrollo emocional, intelectual y volitivo del concreto menor y de la complejidad del acto de que se trate”.

Según VIDAL CASERO<sup>137</sup>, la *Ley 1/1996, de 15 de enero, de Protección Jurídica del Menor*<sup>138</sup>, es el punto culminante de la legislación española, en relación a la doctrina del menor maduro. Por su parte, GRACIA GUILLÉN y otros<sup>139</sup> consideran que lo que se produce es una tendencia postconstitucional introduciendo la condición de sujeto de derechos a las personas menores de edad. Y señalan: “Así, el concepto ser escuchado si tuviere suficiente juicio se ha ido trasladando a todo el ordenamiento jurídico en todas aquellas cuestiones que le afectan. Este concepto introduce la

dimensión del desarrollo evolutivo en el ejercicio directo de sus derechos”. Se trata, pues, de un nuevo enfoque al tema de los derechos humanos de la infancia, reconociendo la plena titularidad de los derechos de los menores de edad y su capacidad evolutiva para ejercerlos”.

Desde el punto de vista administrativo, la capacidad de obrar es ampliada en los términos que refiere el artículo 30 de la *Ley 30/1992, de 26 de noviembre, de Régimen Jurídico de las Administraciones Públicas y del Procedimiento Administrativo Común*<sup>140</sup>, al dotar al menor de edad de capacidad de obrar sin la necesidad de la asistencia de sus padres o tutores para el ejercicio y defensa de algunos derechos e intereses<sup>141</sup>.

Nos encontramos pues, ante un panorama en el que frente a la regla general de la mayoría de edad y plena capacidad en la vida civil a los 18 años, existen numerosas excepciones que dotan al menor de edad de suficiente madurez para efectuar actos plenamente válidos sin la asistencia de sus padres o tutores. Esa madurez supone el reconocimiento efectivo de autonomía de la voluntad en diversos campos, entre ellos, el sanitario.

Ese reconocimiento, como vemos, no resulta exento de crítica. Es cierto que se pretende dar un valor a las decisiones maduras de las personas menores en ámbitos especialmente sensibles, aunque, no se entiende por qué se exige la mayoría de edad para cuestiones como las intervenciones de cambio de sexo o de cirugía estética, o los tatuajes, y, sin embargo se reconozca una genérica mayoría de edad sanitaria a los 16 años.

A este respecto, resulta especialmente interesante hacer referencia en Cataluña al *Decreto 90/2008, que regula los tatuajes, piercing y otras actividades de micropigmentación*<sup>142</sup>, cuyo artículo 6.2 deja al juicio de los padres la apreciación de la madurez del menor de 16 años al señalar que “Corresponde a los y a las menores de edad con madurez suficiente, prestar personalmente y por escrito el consentimiento informado para someterse a las prácticas de tatuaje, micropigmentación y piercing. La madurez suficiente del o de la menor para prestar este consentimiento se acreditará mediante

escrito a este efecto del padre, la madre o el tutor o la tutora del o de la menor. No obstante, este requisito de acreditación de la suficiencia de la madurez no será necesario para la aplicación de estas prácticas en adolescentes de más de dieciséis años. En todo caso, el personal aplicador ha de proporcionar al menor información adecuada a sus posibilidades de comprensión”.

En definitiva, la legislación viene reconociendo progresivamente esa capacidad del menor para actuar, para determinados actos de la vida diaria, con autonomía con respecto a sus padres o representantes legales, como acreditación del derecho a tomar decisiones por sí mismos. Especial referencia debemos hacer al mundo sanitario, que pasamos a exponer en el apartado siguiente.

#### 4.4 La mayoría de edad sanitaria

Sentadas las bases de la doctrina del menor maduro, interesa especialmente en este trabajo hacer referencia al ámbito sanitario, y es que, entre las excepciones a la mayoría de edad general, se ha asentado con especial énfasis en nuestro Derecho la llamada mayoría de edad sanitaria. SANCHEZ JACOB<sup>143</sup> señala que ello es consecuencia de la importancia creciente que van adquiriendo en nuestra sociedad los derechos de los pacientes.

Sin embargo, esta cuestión, lejos de ser sencilla, resulta muy compleja, habida cuenta de que, como refiere ESPEJO<sup>144</sup> el desarrollo de la madurez del menor es un proceso progresivo en el que intervienen muy diversos factores, como son la maduración del juicio moral, el desarrollo cognitivo, la afectividad, la motivación o la situación en la que se toma la decisión.

LEÓN VÁZQUEZ<sup>145</sup> destaca que el ámbito de la salud es uno de los campos en que el individuo puede desarrollar sus derechos más íntimos, ligados a la personalidad, los “*derechos personalísimos*” como se han dado en llamar. Junto con la protección de la salud (que incluye la vida y la integridad física), el derecho a la identidad y al nombre, a la nacionalidad, a la libertad, al desarrollo de la sexualidad, a la intimidad y al honor son también derechos personalísimos, en tanto que son innatos, autónomos de otros derechos, inalienables e irrenunciables. El titular de estos derechos es el propio individuo, y nadie puede ejercitarlos en su nombre, salvo en el caso de que el titular se encuentre impedido temporal o permanentemente para hacerlo, por ejemplo por ser demasiado joven.

En consecuencia, definimos a la mayoría de edad sanitaria como aquella edad en que se ha estimado legalmente y por consenso científico que el desarrollo de la persona y su madurez resulta adecuado para la toma de decisiones sanitarias con plena autonomía.

Como sabemos, la madurez de la persona no coincide con la edad real del sujeto, pero necesariamente hay que partir de criterios en los que la doctrina especializada considera adecuada la capacidad del menor para actuar con autonomía desde el punto de vista sanitario. Así, RUÍZ JIMÉNEZ<sup>146</sup> nos diferencia tres etapas: Una primera etapa podría delimitarse desde el nacimiento hasta más o menos los 12 años de edad. En ella, el ser humano es dependiente, dependencia que en el momento del nacimiento es total y que va disminuyendo a medida que va creciendo. En este periodo de dependencia casi absoluta, son los progenitores quienes guardan y cuidan de los menores y los que toman decisiones acerca de todos los aspectos de la vida, educativos, de valores y, cómo no, sanitarios, todo ello en el ejercicio de la patria potestad, cuyo contenido es cuidar y velar por los hijos.

Una segunda etapa, que se iniciaría a partir de los 12-13 años y que termina claramente a los 16, en la que el menor va queriendo manifestar su opinión y que se le tenga en cuenta; su autonomía va creciendo y quiere hacerla valer, sobre todo en las cuestiones cotidianas, aunque por supuesto sigue dependiendo de los padres. Comienza una etapa difícil, mediatizada por los amigos y por las modas, que son cambiantes. En el ámbito de la salud, generalmente son los padres los que van a tomar las decisiones, sobre todo cuando se trata de cuestiones importantes. El problema que puede plantearse en esta etapa viene marcado por cuestiones menores, pero que en algunos casos tienen consecuencias negativas.

La tercera etapa que cierra la fase de la minoría de edad es clara y con unos límites muy precisos para ciertos aspectos, en donde la autonomía se asemeja a la de la mayoría de edad pero bajo la guarda y custodia de los padres. La regulación en el ámbito sanitario es diferente a la del menor de 16 años, pues al mayor de esta edad se le considera totalmente capaz de tomar decisiones relacionadas con su salud.

Como afirman OGANDO DÍAZ y otros<sup>147</sup>, según el desarrollo moral antes señalado, es en torno a los 12 años cuando los adolescentes empiezan a pensar en abstracto, pueden entender conceptos como los de causa y efecto

y establecer hipótesis, son capaces de considerar múltiples factores y prever consecuencias futuras, pueden entender el concepto de probabilidad, etc. Es decir, tienen, con carácter general, algunas de las habilidades consideradas como necesarias para poder participar en una toma de decisiones prudente y responsable. Por ello, esta doctrina establece que a partir de los 12 años se debe recabar el consentimiento de los menores (siempre que tengan suficiente juicio) en los temas que les afectan, y los jueces (y los profesionales sanitarios) han de tener en cuenta su opinión.

PEIRÓ PEIRÓ<sup>148</sup> indica que teniendo en cuenta que la maduración del sujeto es un “*continuum*”, la evaluación de su competencia se basa en la aptitud para comprender la situación y las alternativas posibles de actuación, así como las consecuencias previsibles de cada una.

Finalmente, CANTERO MARTÍNEZ<sup>149</sup> considera, acertadamente, el papel relevante que en cuanto a la valoración de la madurez asumirá el facultativo. Y así explicita: “Es decir, la capacidad de obrar no se reconoce automáticamente, sino que dependerá del previo análisis que realice el médico acerca de la madurez y juicio del menor, lo que supone trasladar a este profesional de una importante carga de discrecionalidad que lo sitúa automáticamente en un marco de enorme incertidumbre jurídica”.

El artículo 6.2 del Convenio de Oviedo<sup>41</sup> señala, sin concretar edad, que “Cuando, según la ley, un menor no tenga capacidad para expresar su consentimiento para una intervención, ésta sólo podrá efectuarse con autorización de su representante, de una autoridad o de una persona o institución designada por la ley”. Y continúa: “La opinión del menor será tomada en consideración como un factor que será tanto más determinante en función de su edad y su grado de madurez”.

Hay que acudir a la Ley de Autonomía del Paciente<sup>3</sup>, para que nos concrete, al abordar el consentimiento por representación (artículos 9.3 c) y 9.4), las edades de doce años para la audiencia y dieciséis años para el

consentimiento general, con las excepciones para la práctica de ensayos clínicos y las técnicas de reproducción asistida<sup>150</sup>.

Así, el artículo 9.3 c) prescribe que: “Cuando el paciente menor de edad no sea capaz intelectual ni emocionalmente de comprender el alcance de la intervención. En este caso, el consentimiento lo dará el representante legal del menor después de haber escuchado su opinión si tiene doce años cumplidos. Cuando se trate de menores no incapaces ni incapacitados, pero emancipados o con dieciséis años cumplidos, no cabe prestar el consentimiento por representación. Sin embargo, en caso de actuación de grave riesgo, según el criterio del facultativo, los padres serán informados y su opinión será tenida en cuenta para la toma de la decisión correspondiente”. Y el 9.4, tras la redacción de la Ley Orgánica 2/2010<sup>151</sup> matiza: “La práctica de ensayos clínicos y de técnicas de reproducción humana asistida se rige por lo establecido con carácter general sobre la mayoría de edad y por las disposiciones especiales de aplicación”.

En este sentido DE MONTALVO<sup>152</sup> critica la existencia de un concepto jurídico indeterminado como el concepto de grave riesgo al recordarnos que que es extremadamente confusa. Primeramente, el concepto de grave riesgo constituye un concepto jurídico indeterminado que, en ocasiones, será difícil de interpretar en casos concretos. Además, parece que el legislador deja su determinación en manos exclusivas del médico. En segundo lugar, tampoco resultan claros cuáles son los efectos que reviste la opinión de los padres sobre la toma de decisión final. ¿Qué significa tener en cuenta su opinión? Parece, por el tenor con el que se expresa el artículo, que se instaura un régimen similar al del menor de doce o más años. Sin embargo, no parece congruente dicha posición.

En resumen, nuestro Derecho opta por considerar tres etapas: el menor de 12 años, al que considera inmaduro, y que, en principio parece (aunque no es así) que no lo tiene en cuenta ni siquiera para ser oído; el menor entre 12 y 16 años, que debe ser escuchada claramente su opinión, si bien la decisión la tomarán sus representantes legales y, finalmente, el mayor de 16

años, que, también establece la presunción de autonomía para las decisiones sanitarias. El mayor problema lo representa ese menor de 12 años al que no se le tiene en principio en consideración para su opinión. Sin embargo, el espíritu del Convenio de Oviedo es favorable a no establecer taxativamente una edad para delimitar la madurez del menor, sino que esta depende de un criterio subjetivo por parte del facultativo, en una suerte de “escala móvil de capacidad”, como ha señalado, con acierto, DE MONTALVO<sup>153</sup>. Pero, tampoco podemos olvidar que, incluso reconociendo su autonomía al mayor de 16 años, esta sea total o no sea compartida, cuando no decidida, por su padres o tutores.

En un sentido contrario a la autonomía del menor se muestra PÉREZ MIRANDA<sup>154</sup> cuando refiere que no se puede seguir manteniendo tan disparatada pretensión. Aún para quien realmente no conozca ni el espíritu ni el texto de los convenios y los tratados internacionales que presuntamente invocan, debería estar claro que desde un punto de vista legal no es muy sensato privar de la protección paterna y materna a quien no vive de modo independiente porque la patria potestad también es un mecanismo de protección del menor frente a posibles manipulaciones de otros mayores (lo que a veces se olvida). Tampoco parece muy coherente pretender conceder una independencia para gobernar con autonomía su propia vida en materia de salud a quien el derecho civil se la niega con carácter general porque no reúne los requisitos legales para ser reconocido socialmente con aptitudes suficientes para la vida independiente.

No obstante lo expuesto, la Ley 41/2002<sup>3</sup> establece dos tipos de excepciones a la hora de la toma de decisión en estos casos: la primera, los supuestos de grave riesgo para la vida del menor (mayor de 16 años), a criterio del facultativo, en cuyo caso los padres son informados y su opinión será tomada en cuenta para la toma de la decisión correspondiente. El legislador no aclara si esa decisión final la toman los padres, o el menor o incluso el facultativo, aunque nos inclinamos a pensar que los padres serán quienes representen verdaderamente y en la práctica la voluntad del menor.



En caso de verdadero conflicto, resulta aconsejable acudir, como señalan PÉREZ-CÁRCELES<sup>122</sup> y otros, al Comité Ético Asistencial, y en última instancia a la autoridad judicial quien, previa audiencia del Ministerio Fiscal, dictará la resolución más acorde a nuestro Derecho. La segunda es la del artículo 9.4 de la Ley de Autonomía del Paciente, que extrae las técnicas de reproducción asistida y la participación en ensayos clínicos de este régimen, remitiéndose a la legislación específica y a la mayoría de edad.

FERNANDEZ CAMPOS<sup>155</sup> se muestra favorable, como solución más razonable, a entender que en tales casos, para mantener un sistema coherente en materia de consentimiento informado de los menores de edad, la decisión la debe tomar el menor maduro, sin perjuicio de que los padres deban ser informados; del mismo modo que cuando el menor tiene 12 años aunque la decisión es tomada por sus representantes legales, el legislador establece que el menor debe ser informado, pero sin que su derecho a ser oído llegue a permitirle vetar la decisión del padre o tutor. Porque si el legislador quería haber establecido una especie de derecho de veto a favor del padre o representante legal, o un asentimiento necesario para tomar la decisión (a modo del complemento de capacidad que para ciertos actos que realiza el menor emancipado dispone el Código Civil en el artículo 323), debía haberlo establecido con claridad, ya que las limitaciones de capacidad no se presumen, son de interpretación restrictiva y, por tanto, deben estar claramente establecidas en la Ley (como dispone el artículo 2.2 de la *Ley Orgánica 1/1996, de Protección Jurídica del Menor*)<sup>138</sup>.

Alguna opinión tan autorizada, como MARTÍN PALLÍN<sup>156</sup>, considera que es imposible saber cuáles han sido las claves que han manejado los legisladores para llegar a estas excepciones, ya que en la Exposición de Motivos no dedican ni una sola línea a explicar la restricción de derechos que, por su naturaleza, hubieran exigido por lo menos una justificación. Para la seguridad jurídica de los médicos y el personal sanitario, debería haberse puesto el acento en la capacidad de entender las informaciones, explicaciones y posibles contraindicaciones, que constituyen la base para

que cualquier paciente, mayor o menor de edad, pueda dar un consentimiento informado con plenitud de conocimientos. Las explicaciones deben ser claras y comprensibles y en el lenguaje asequible, advirtiendo de las derivaciones o secuelas que pudieran derivarse de la intervención, así como de las posibles consecuencias de no llevarla a cabo.

No obstante, la Exposición de Motivos de la Ley de Autonomía del Paciente<sup>3</sup> sí parece dar algunas pistas sobre los motivos de la excepción de la mayoría de edad sanitaria respecto a los trasplantes y ensayos clínicos cuando señala: “Esta defensa de la confidencialidad había sido ya defendida por la Directiva comunitaria 95/46, de 24 de octubre, en la que, además de reafirmarse la defensa de los derechos y libertades de los ciudadanos europeos, en especial de su intimidad relativa a la información relacionada con su salud, se apunta la presencia de otros intereses generales como los estudios epidemiológicos, las situaciones de riesgo grave para la salud de la colectividad, la investigación y los ensayos clínicos que, cuando estén incluidos en normas de rango de Ley, pueden justificar una excepción motivada a los derechos del paciente”. Y sigue: “En esta línea, el Consejo de Europa, en su Recomendación de 13 de febrero de 1997, relativa a la protección de los datos médicos, después de afirmar que deben recogerse y procesarse con el consentimiento del afectado, indica que la información puede restringirse si así lo dispone una Ley y constituye una medida necesaria por razones de interés general”. La salvaguarda de derechos vitales del afectado parece que justifica legalmente su consentimiento una vez alcanzada la mayoría de edad legal.

A las dos excepciones anteriormente señaladas, hay que añadir la emisión del documento de instrucciones previas, del que se exige mayoría de edad en la Ley de Autonomía del Paciente<sup>3,157</sup>. BELTRÁN AGUIRRE<sup>91</sup> recoge, con acierto, el desconocimiento que de la norma básica estatal se hace en relación al documento de instrucciones previas por tres Comunidades Autónomas: la Generalitat Valenciana (*Ley 1/2003, de 28 de enero*<sup>158</sup>), Andalucía (*Ley 5/2003, de 9 de octubre*<sup>159</sup>) y Navarra (*Ley Foral*

11/2002, de 6 de mayo<sup>160</sup>), que además no recoge ninguna excepción al régimen de mayoría de edad a los 16 años. En el mismo sentido también FERNÁNDEZ CAMPOS<sup>161</sup>.

Por último, y para complicar un poco más la cuestión, la AEPD ha considerado, respecto al ejercicio del derecho de acceso a la historia clínica, que “los mayores de catorce años disponen de las condiciones de madurez precisas para ejercitar, por sí mismos, el derecho de acceso a sus datos de carácter personal, sin que pueda admitirse la existencia de una representación legal (y, en consecuencia, no acreditada) del titular de la patria potestad, dado que precisamente estos actos se encuentran excluidos de la mencionada representación por el tan citado artículo 162.1º del CC. De este modo, si el padre o madre de un mayor de catorce años acude a un centro sanitario solicitando un informe de analítica o cualquier dato incorporado a la historia clínica de su hijo, sin constar autorización alguna de éste, no sería aplicable lo establecido en el artículo 18.2 de la Ley de Autonomía del Paciente, por lo que no debería procederse a la entrega de la información en tanto no conste la autorización fehaciente del hijo. Por supuesto, salvo en los supuestos en que el hijo haya sido previamente sujeto a incapacitación. Respecto de los restantes menores de edad, no puede ofrecerse una solución claramente favorable a la posibilidad de que por los mismos pueda prestarse el consentimiento al tratamiento, por lo que la referencia deberá buscarse en el artículo 162.1º del CC, tomando en cuenta, fundamentalmente, sus condiciones de madurez”<sup>162</sup>.

Este informe es acorde con la regulación que ha recogido el Reglamento de la Ley Orgánica de Protección de Datos de 2007<sup>163</sup> en su artículo 13, relativo al consentimiento para el tratamiento de datos de menores de edad, donde autoriza al tratamiento de datos a partir de los catorce años con su consentimiento.

Señala el referido artículo 13 del Reglamento que: “1. Podrá procederse al tratamiento de los datos de los mayores de catorce años con su consentimiento, salvo en aquellos casos en los que la Ley exija para su

prestación la asistencia de los titulares de la patria potestad o tutela. En el caso de los menores de catorce años se requerirá el consentimiento de los padres o tutores. 2. En ningún caso podrán recabarse del menor datos que permitan obtener información sobre los demás miembros del grupo familiar, o sobre las características del mismo, como los datos relativos a la actividad profesional de los progenitores, información económica, datos sociológicos o cualesquiera otros, sin el consentimiento de los titulares de tales datos. No obstante, podrán recabarse los datos de identidad y dirección del padre, madre o tutor con la única finalidad de recabar la autorización prevista en el apartado anterior. 3. Cuando el tratamiento se refiera a datos de menores de edad, la información dirigida a los mismos deberá expresarse en un lenguaje que sea fácilmente comprensible por aquéllos, con expresa indicación de lo dispuesto en este artículo. 4. Corresponderá al responsable del fichero o tratamiento articular los procedimientos que garanticen que se ha comprobado de modo efectivo la edad del menor y la autenticidad del consentimiento prestado en su caso, por los padres, tutores o representantes legales”.

ANDREU MARTÍNEZ<sup>164</sup> ha destacado que el Reglamento de la Ley Orgánica de Protección de Datos asume así una presunción general de madurez a los 14 años, recogiendo el criterio que establece la Agencia en el informe referido. Con ello se pretende otorgar una mayor seguridad jurídica, evitando los problemas de comprobar caso por caso la condiciones de madurez del menor, lo que resultaría muy complicado en entornos como Internet. Ahora bien, ¿eso significa que por debajo de los 14 años prestan siempre el consentimiento los representantes legales del menor?. A pesar de que la AEPD había acudido en estos casos al criterio de la madurez (siguiendo con ello las reglas generales arriba señaladas), el artículo 13 del Reglamento es tajante cuando establece que en el caso de menores de 14 años “se requerirá el consentimiento de los padres o tutores”. Por lo que se deja claro que la capacidad para consentir el tratamiento de los datos personales no se adquiere antes de los 14 años.

En este sentido destaca BERROCAL LANZAROT<sup>165</sup> que en cuanto al tratamiento de datos de menores de edad, teniendo en cuenta el principio fundamental de «interés superior del niño», y el principio de autonomía de la persona, concretado en relación con los menores, en los diferentes grados de madurez que, tienen lugar en su desarrollo; una de las novedades del Reglamento de la Ley Orgánica de Protección de Datos es la regulación expresa del tratamiento de los datos de menores de edad y los requisitos que deben cumplirse. En este sentido, como regla general, se exige contar con el consentimiento inequívoco de quienes ostenten la patria potestad o representación legal del menor (padres, tutores u otro representante legal). Asimismo, se prevé que el menor de edad pueda prestar su consentimiento por sí mismo, siempre que sea mayor de 14 años y la Ley no exija la asistencia de los titulares de la patria potestad o tutela (menor maduro).

Por su parte, TRONCOSO REIGADA<sup>121</sup> considera que no parecen trasladables directamente al ámbito sanitario estos criterios sobre la capacidad del menor de edad de ejercer sus derechos en general, y de ejercitar su derecho de acceso a sus datos personales en particular, especialmente cuando el acceso a una información clínica puede suponerles un daño psicológico. Si bien la salud es, como el derecho a la autodeterminación informativa, un derecho personalísimo, su protección no puede estar en manos del paciente si no consta realmente su capacidad de juicio y de discernimiento. No puede afirmarse una presunción general de capacidad en los menores de edad, en materia que afecte a su vida o su integridad física. Esta presunción existe sólo para los mayores de edad. Una cosa es predicar para los menores una mayor capacidad de decisión en algunas esferas, y otra bien distinta es presumir que el menor puede, en principio, decidir en el ámbito sanitario. Una cosa es darle al menor una mayor participación en las decisiones sobre su asistencia sanitaria y una mayor información, y otra atribuirle la capacidad completa de decisión y la facultad exclusiva para exigir información, excluyendo a los padres. Es imprescindible distinguir situaciones. No es lo mismo ser informado, que ser escuchado y participar en la toma de la decisión, o que autorizar y dar el

consentimiento para el tratamiento médico. Esto ocurre igualmente en relación a las distintas edades del menor. No se puede plantear una capacidad absoluta *in genere* de los menores. Hay que estar a cada caso, especialmente, en los distintos tramos de edad.

También CANTERO MARTÍNEZ<sup>149</sup> pone su énfasis en la relatividad del reconocimiento de la autodeterminación del menor. Es más, cabría plantearse hasta qué punto habría que conceder valor a la autonomía de un menor que se oponga a un tratamiento cuando ello implique poner en peligro su salud y su vida. Si para aquellos otros actos el ordenamiento jurídico niega validez a su consentimiento, con mayor motivo habrá que negar relevancia a su decisión cuando ello pueda suponer una seria lesión para su salud o integridad física.

Ello se confirma en innumerables decisiones judiciales que, en la práctica, proceden a proteger el interés del menor de edad cuando se puede poner en peligro su vida, dando preferencia al derecho a la misma sobre la libertad ideológica o religiosa<sup>166</sup>.

No es sencillo, por tanto, el régimen que para el ámbito sanitario se establece en la normativa de carácter estatal, pues las condiciones del sujeto y aquéllas en las que desarrolle la actividad influirán decisivamente a la hora de la toma de cada una de las decisiones.

En un estudio realizado en 2005 por PÉREZ-CÁRCELES y otros<sup>167</sup> se demostraba que a pesar de la entrada en vigor de la Ley 41/2002, los padres de los pacientes mayores de 18 años continuaban siendo informados en un 18,5% por los médicos de familia y en un 38,8% respecto a los pacientes mayores de 16 años. Estos autores también demostraron en otro estudio<sup>168</sup> la relación asociación directa y significativa entre la satisfacción y la valoración de algunos de los derechos; así, a medida que aumenta la satisfacción se incrementa la valoración y el respeto de los profesionales.

En consecuencia, y en lo que a nuestro estudio respecta, en la práctica de ensayos clínicos impera la mayoría de edad ordinaria, exigiéndose, por

tanto los 18 años de edad cumplidos, debiendo, en los supuestos de menores de edad, entrar a funcionar el régimen ordinario de sustitución. Pero ello debemos tratarlo de forma independiente.

## **4.5 El consentimiento informado de los menores de edad en los ensayos clínicos.**

Hasta ahora hemos desarrollado una aproximación general sobre el proceso de obtención del consentimiento informado en la relación asistencial sanitaria. Sin embargo, la práctica de ensayos clínicos implica una serie de aspectos específicos que conviene ser tenidos en cuenta.

Como señala SANCHEZ-CARO<sup>12</sup>, el consentimiento informado en estos supuestos debe ser necesariamente por escrito. La primera referencia a la exigencia de este documento la encontramos en el *Real Decreto 944/1978*<sup>14</sup>, desarrollado por la *Orden del Ministerio de Sanidad y Consumo de 3 de agosto de 1982*<sup>15,169</sup>. El artículo 5 de la citada Orden regulaba la participación de los sujetos del ensayo.

El primer apartado estaba dedicado a los adultos (sanos o enfermos), en función de la fase de ensayo, que expresaba lo que sigue: “Serán sujetos del ensayo clínico: Uno. Los hombres adultos sanos o pacientes, según las características del ensayo, que después de recibir una información adecuada sobre los fines, metodología y posibles riesgos del ensayo otorguen voluntaria y libremente en presencia de un testigo, su consentimiento al Investigador. En el caso de estudios de fase I en voluntarios sanos y en aquellos otros que considere la Dirección General de Farmacia y Medicamentos por sus especiales características, este consentimiento deberá hacerse por escrito. (Anexo I de esta Orden ministerial). La información al paciente ante testigos se realizará por el Investigador en lenguaje inteligible no técnico y dará oportunidad para preguntas y discusiones. Describirá los posibles efectos adversos previsibles y los beneficios que se prevén, tanto para el propio sujeto del ensayo como por generalización, a otros, se hará mención de la metodología a utilizar en el ensayo, siempre que sea distinta de la habitual. Asimismo se aclarará que



el ensayo es independiente del tratamiento ordinario y que el sujeto del ensayo puede salir voluntariamente del mismo en el momento que él lo desee. Cuando dicho consentimiento no pueda ser dado con plena libertad, por el estado físico o psíquico del sujeto, o por ser estos menores de edad, otorgarán dicho consentimiento sus representantes legales. En cualquier caso el Investigador y el testigo suscribirán un documento anexo I de esta Orden Ministerial, en el que se acredite que dicha información ha sido dada al sujeto y que éste ha consentido voluntariamente a participar en el ensayo. El precitado consentimiento puede ser retirado en cualquier momento del ensayo con lo que el sujeto que lo retire será separado del mismo”.

Estos párrafos del articulado se referían, casi exclusivamente, al consentimiento informado, y se podían resumir en una exigencia de información sobre fines, metodología y posibles riesgos del ensayo, por escrito, en lenguaje inteligible y no técnico; una oportunidad para preguntas y discusiones, una constatación de los posibles efectos adversos previsibles y los beneficios que se prevén; una especificación de la metodología a utilizar en el ensayo, junto con la constancia de la independencia del ensayo respecto del tratamiento ordinario y una retirada voluntaria en cualquier momento.

Pero lo más interesante es que se destacaba que “cuando dicho consentimiento no pueda ser dado con plena libertad, por el estado físico o psíquico del sujeto, o por ser estos menores de edad, otorgarán dicho consentimiento sus representantes legales”. Con ello, por un lado venía a admitir la inclusión de menores de edad en el grupo adultos, estando supeditada su voluntad, en cualquier caso, a sus representantes legales, que son los que, de Derecho, consienten. Por otro lado, ya analizamos que por “menores de edad” debíamos entender aquéllas personas menores de 18 años. Sin embargo, ni el Anexo I (Consentimiento del sujeto por escrito) ni el Anexo II (Consentimiento informado del paciente ante testigo) de la Orden de 1982 contemplaban la posibilidad de la representación del menor de edad, lo que suponía un vacío legal de hecho.

Por su parte, en el segundo párrafo, dedicado a los niños, ya vimos que decía: “No podrán realizarse ensayos clínicos en niños, sin que las sustancias a emplear hayan sido ensayadas previamente en adultos, para confirmar la seguridad y/o inocuidad, así como su potencial utilidad en el campo pediátrico...”.

Con anterioridad hemos comentado que no existía ninguna reseña ni a la información ni al consentimiento. La única interpretación posible, a fin de beneficiar al menor de edad, era aplicar siempre el apartado tercero del párrafo primero (“Cuando dicho consentimiento no pueda ser dado con plena libertad, por el estado físico o psíquico del sujeto, o por ser estos menores de edad, otorgarán dicho consentimiento sus representantes legales”) e informar debidamente a los padres, junto con todas las obligaciones que se recogen respecto a los adultos. Tampoco se contemplaba la posibilidad de dar cabida a la opinión del menor de edad, aunque fuera con una mera audiencia o asentimiento.

Posteriormente, la Ley del Medicamento de 1990<sup>16</sup> consagraba genéricamente el consentimiento informado en el artículo 60.4 al expresar que: “El sujeto del ensayo prestará su consentimiento libremente expresado por escrito, tras haber sido informado sobre la naturaleza, importancia, implicaciones y riesgos del ensayo clínico. Si el sujeto del ensayo no está en condiciones de escribir, podrá dar, en casos excepcionales, su consentimiento verbal en presencia de un testigo”.

Y en relación a los menores de edad establecía que: “En el caso de personas que no puedan emitir libremente su consentimiento, éste deberá ser otorgado por su representante legal previa instrucción y exposición ante el mismo del alcance y riesgos del ensayo. Será necesario, además, la conformidad del representado si sus condiciones le permiten comprender la naturaleza, importancia, alcance y riesgos del ensayo”.

Parece que la norma de 1990<sup>16</sup> introduce una variación sustancial sobre la norma anterior pues, mientras que en la regulación de 1978-1982 no tiene cabida, bajo ningún criterio, la voluntad del menor, se pasa a la necesidad de exigir la “conformidad” del menor, “si sus condiciones le permiten comprender la naturaleza, importancia, alcance y riesgos del ensayo”.

El artículo 61 abordaba la cuestión de la revocación del consentimiento cuando indicaba que: “El sujeto participante en un ensayo clínico o su representante podrá revocar, en todo momento, su consentimiento sin expresión de causa”. Igualmente, de acuerdo a ello, la retirada puede ser solicitada por el propio sujeto o el representante de este. Lo cierto es que nos inclinamos a pensar que el papel de la voluntad del menor se encuentra muy mermada en esta regulación.

Un tercer paso, fundamental, lo encontramos en el Real Decreto de Ensayos Clínicos 561/1993<sup>18</sup>, cuyo artículo 12, hacía especial mención y dedicación del consentimiento informado en materia de ensayos clínicos.

El apartado tercero de este artículo definía legalmente al consentimiento informado en ensayos clínicos como el procedimiento que garantizaba que el sujeto había expresado voluntariamente su intención de participar en el ensayo clínico, después de haber comprendido la información que se le ha dado acerca de los objetivos del estudio, beneficios, incomodidades y riesgos previstos, alternativas posibles, derechos y responsabilidades, tal como se recogía en el anexo 6, apartado 1. El documento de consentimiento informado (anexo 6, apartados 2 ó 3) acreditaba que dicho consentimiento había sido otorgado.

Los primeros dos apartados regulaban dos principios básicos a la hora de la participación de los sujetos del ensayo: la necesidad del consentimiento informado previo y la independencia y objetividad del investigador.

Los dos primeros párrafos señalaban: “1. Es imprescindible que el sujeto otorgue libremente su consentimiento informado antes de poder ser incluido

en un ensayo clínico. 2. Todas las personas implicadas en un ensayo clínico evitarán cualquier influencia sobre el sujeto participante en el ensayo”.

También dedicaba un apartado (artículo 12.4) a la forma en que debía expresarse el consentimiento informado, estableciendo dos opciones, la primera, la normal en la práctica, el consentimiento por escrito, la segunda, más teórica que real, de forma oral ante “testigos independientes del equipo investigador”. A este respecto conviene comentar que no es habitual la práctica del consentimiento informado ante testigos, toda vez que también hay que reflejar por escrito la constancia del acto. Así se dictaminaba: “El sujeto expresará su consentimiento preferiblemente por escrito (anexo 6 apartado 2) o, en su defecto, de forma oral ante testigos independientes del equipo investigador que lo declararán por escrito bajo su responsabilidad (anexo 6, apartado 3). En aquellos ensayos sin interés terapéutico particular para el sujeto, su consentimiento constará necesariamente por escrito”.

La cuestión principal objeto de este trabajo la regulaba el apartado 5, que señalaba: “En los casos de sujetos menores de edad e incapaces, el consentimiento lo otorgará siempre por escrito su representante legal (anexo 6, apartado 4), tras haber recibido y comprendido la información mencionada. Cuando las condiciones del sujeto lo permitan y, en todo caso, cuando el menor tenga doce o más años, deberá prestar además su consentimiento (anexo 6, apartado 2) para participar en el ensayo, después de haberle dado toda la información pertinente adaptada a su nivel de entendimiento. El consentimiento del representante legal y del menor, en su caso, será puesto en conocimiento del Ministerio Fiscal, previamente a la realización del ensayo”.

De este apartado extraemos, muy positivamente, la innovación que supuso respecto a la normativa anterior, al menos, en tres aspectos. En primer lugar excepcionaba del régimen de otorgamiento ante testigos, exigiendo como forma siempre la escrita. Es cierto que esta cuestión era menor, tal vez, por la razón expuesta con anterioridad de que el consentimiento oral ante testigos independientes no era utilizado, lo cual, en

nuestra opinión, vino a poner de manifiesto este apartado es que el régimen de garantía del consentimiento informado por escrito era mayor que aquel, lo que confirmaba su infrautilización.

En segundo lugar, regulaba la necesidad de que el menor consintiera su participación, a partir de los 12 años, tras haber sido adecuadamente informado. Es decir, reforzaba la participación del menor, con la exigencia de un doble consentimiento: el del representante legal, y el del menor sujeto del ensayo, después “de haberle dado toda la información pertinente adaptada a su nivel de entendimiento”. Este aspecto suponía una mayor garantía a través del citado doble consentimiento e información obligada, entre el menor de edad, mayor de doce años, y sus representantes legales, de tal manera que si alguno de los dos no consentía, el ensayo no tenía lugar. Igualmente, debía darse información a los dos, representantes y representado, adecuada a las circunstancias y madurez. Este refuerzo de la autonomía del menor se confirmaba, además, en el apartado 7 de este artículo, dedicado a la revocación, donde expresamente se decía que el sujeto participante en un ensayo clínico o su representante podría revocar su consentimiento en cualquier momento, sin expresión de causa y sin que por ello se derivase para él responsabilidad ni perjuicio alguno, por lo que le daba también autonomía al menor de edad (en principio, mayor de 12 años o incluso, menor maduro) para revocar el consentimiento otorgado sin la participación de sus representantes legales. Parece que, en buena lógica, la garantía es mayor para entrar en la participación del ensayo que para la revocación, donde se disminuye ese doble consentimiento a la voluntad unilateral por parte del sujeto, no exigiendo una doble conformidad.

En tercer lugar, se obligaba la comunicación previa del consentimiento del menor y su representante al Ministerio Fiscal. Tras su regulación constitucional, el Ministerio Público se configuró como promotor de la acción de la justicia en defensa de la legalidad, de los derechos de los ciudadanos y del interés público tutelado por la ley, de oficio o a petición de los interesados, entre quienes se encuentran especialmente los menores. No

obstante, y como veremos más adelante está comunicación continúa siendo, a fecha de hoy, muy controvertida.

Por último, el apartado 6 del artículo 11 matizaba un régimen excepcional de consentimiento en el supuesto de urgencia de aplicación del tratamiento e imposibilidad de obtención del consentimiento por parte de los representantes legales.

Así, se señalaba “En el caso excepcional en que por la urgencia de la aplicación del tratamiento no fuera posible disponer del consentimiento del sujeto o de su representante legal en el momento de su inclusión en el ensayo clínico, este hecho será informado al Comité Ético de Investigación Clínica y al promotor por el investigador, explicando las razones que han dado lugar al mismo. En cualquier caso, esta situación estará prevista en el protocolo del ensayo clínico aprobado por el correspondiente Comité Ético de Investigación Clínica y únicamente procederá cuando tenga un específico interés terapéutico particular para el paciente. El sujeto o su representante legal será informado en cuanto sea posible y otorgará su consentimiento para continuar en el ensayo si procediera. Esta circunstancia excepcional sólo podrá aplicarse a ensayos clínicos con interés terapéutico particular para el paciente”.

No decía el artículo de qué derivaba la imposibilidad de obtención del consentimiento de los representantes legales, pero parece deducirse que era por ausencia de los mismos en el momento de la toma de decisión sobre inclusión o no en el ensayo clínico del sujeto. Literalmente solo indicaba que este hecho sería informado al Comité Ético de Investigación Clínica, pero no lo condicionaba a la aprobación del mismo ni erigía al Comité Ético de Investigación Clínica en representante del menor, por lo que podía deducirse que la decisión de la aprobación de la inclusión del menor cuando tuviera un específico interés terapéutico particular para el paciente, independientemente de la información al Comité, recaía, en teoría, sobre el investigador.

Finalmente, el Real Decreto de Ensayos Clínicos 223/2004<sup>19</sup>, dedica su artículo 7 al consentimiento informado y comienza señalando que “La obtención del consentimiento informado debe tener en cuenta los aspectos indicados en las recomendaciones europeas al respecto y que se recogen en las instrucciones para la realización de ensayos clínicos en España o, en su caso, en las directrices de la Unión Europea”.

Desde 1995, y como consecuencia de la Conferencia Internacional de Armonización<sup>50</sup> se publicaron una serie de recomendaciones comunitarias de buena práctica clínica (CPMP/ICH/135/95) con referencia en la *Directiva 75/318/EEC*<sup>78</sup>. En el apartado dedicado a los sujetos vulnerables (1.59), los define como sujetos cuya disposición para ser voluntarios en un ensayo clínico puede ser indebidamente influenciada por la expectativa, justificada o no, de los beneficios asociados con su participación o de la respuesta como represalia por parte de superiores jerárquicos en el caso de negarse a participar, e incluye a los menores de edad.

Y más adelante, en el apartado 4.8.12 añade “Cuando un ensayo clínico (terapéutico o no terapéutico) incluya sujetos que sólo puedan ser reclutados en el ensayo con el consentimiento de su representante legal (los menores, o los pacientes con una demencia grave), el sujeto deberá ser informado del ensayo, teniendo en cuenta su nivel de comprensión y, si es capaz, deberá firmar y fechar personalmente el consentimiento informado”.

No hay referencia específica a los menores de edad ni en la *Orden SCO 256/2007, de 5 de febrero*<sup>54</sup>, ni en su modificación mediante la *Orden SCO/362/2008, de 4 de febrero*<sup>55</sup>.

En cambio, sí hay que tener en cuenta las Consideraciones Éticas de 2008 para ensayos clínicos pediátricos con productos sanitarios, que están disponibles en la página web de la EMEA<sup>83</sup>. El apartado 7 de las citadas recomendaciones éticas, está dedicado al consentimiento de los menores especificando que el niño debería participar en el procedimiento de consentimiento informado junto con los padres, implicando al menor en el

mismo en función de su madurez. Por ello, el proceso requiere que se inicie, con bastante tiempo de antelación, tanto con los padres como con el niño, de tal manera que finalmente se obtenga, cuando sea posible, el consentimiento de ambos.

La calificación y evaluación de la capacidad del niño para consentir no debe basarse solamente en criterios de edad sino que depende de otros factores como el estado mental, la capacidad intelectual o la experiencia en la enfermedad. En todo caso, el consentimiento se otorgará después de haber recibido la información del investigador tanto los padres como el menor, y aunque finalmente sean los padres los que consientan, porque sin duda, son ellos quienes buscan el mejor interés para el menor, hay que implicar a éste, en la medida de lo posible, en la toma de decisiones. No olvidemos que el consentimiento del menor, por sí solo, no es suficiente para la participación de éste en el ensayo clínico, sino que se exige, como hemos dicho el consentimiento de sus representantes legales. Por todo ello, se recomienda disponer de hojas de información y de consentimiento separadas para los padres o representantes legales y para los menores, cada una de ellas adaptada a la edad de la persona a la que se dirige.

A continuación, las citadas recomendaciones diferencian la capacidad y comprensión por edades, excluyendo a los menores de 3 años, de los que entiende no es posible obtener consentimiento al no tener un nivel esperado de comprensión. A partir de los 3 años de edad, el nivel es creciente y entienden algunas expresiones altruistas. En cualquier caso, a partir de los 6-7 años, son capaces de leer, escribir y a partir de los 9 de entender el alcance de los beneficios y riesgos del ensayo. Los adolescentes, en su caso, en la mayoría de ocasiones, son capaces de saber lo que quieren y, por lo tanto, deben ser informados y su opinión debe ser escuchada, y en la medida de lo posible, debe ser tenida en cuenta.

El Real Decreto de Ensayos Clínicos 223/2004<sup>19</sup>, si bien es anterior a las citadas recomendaciones, sí venía recogiendo la esencia de las mismas. A saber: información previa suficiente, clara, comprensible y por escrito. En



relación a menores, la norma española se ha decantado por el criterio de los 12 años como inicio de la adolescencia para exigir, por escrito, el consentimiento informado.

Así podemos ver en el párrafo segundo del artículo 7 la norma general para todo tipo de sujetos, menores o mayores de edad: el consentimiento informado por escrito, previo al inicio del ensayo y dando especial relevancia a la fase de información.

Señala concretamente: “El sujeto del ensayo deberá otorgar su consentimiento después de haber entendido, mediante una entrevista previa con el investigador o un miembro del equipo de investigación, los objetivos del ensayo, sus riesgos e inconvenientes, así como las condiciones en las que se llevará a cabo, y después de haber sido informado de su derecho a retirarse del ensayo en cualquier momento sin que ello le ocasione perjuicio alguno. El consentimiento se documentará mediante una hoja de información para el sujeto y el documento de consentimiento. La hoja de información contendrá únicamente información relevante, expresada en términos claros y comprensibles para los sujetos, y estará redactada en la lengua propia del sujeto”.

El apartado tercero del citado artículo se refiere a los incapaces para otorgar el consentimiento informado<sup>170</sup>, diferenciando dos grupos: los menores de edad y los mayores “sin capacidad para otorgar su consentimiento informado”. En el primer caso, se incluyen todos los menores de 18 años, y en el segundo, consideramos que deben incluirse aquellos mayores que no estando incapacitados judicialmente (porque la sentencia de incapacitación sería clara en estos aspectos), a juicio clínico, no estarían en situación de entender la información del ensayo, y por lo tanto, de consentir<sup>171</sup>.

Concretamente se dice: “a) Si el sujeto del ensayo es menor de edad: 1º Se obtendrá el consentimiento informado previo de los padres o del representante legal del menor; el consentimiento deberá reflejar la presunta

voluntad del menor y podrá retirarse en cualquier momento sin perjuicio alguno para él. Cuando el menor tenga 12 o más años, deberá prestar además su consentimiento para participar en el ensayo. 2º El menor recibirá, de personal que cuente con experiencia en el trato con menores, una información sobre el ensayo, los riesgos y los beneficios adecuada a su capacidad de entendimiento. 3º El investigador aceptará el deseo explícito del menor de negarse a participar en el ensayo o de retirarse en cualquier momento, cuando éste sea capaz de formarse una opinión en función de la información recibida. 4º El promotor pondrá en conocimiento del Ministerio Fiscal las autorizaciones de los ensayos clínicos cuya población incluya a menores”.

Se confirma, de este modo, el régimen especial de exigencia de doble consentimiento de los padres y del menor para la participación en el ensayo y el respeto al derecho a la retirada manifestado por cualquiera de ellos.

En definitiva, y como ya se señalaba en el Real Decreto de Ensayos Clínicos 561/1993<sup>18</sup>, se exige el consentimiento, previa información de los padres y del menor, pero mayor de 12 años, aceptando y dando relevancia al rechazo del menor, pues no es posible seguir con el ensayo, en el supuesto de interés contradictorio manifestado por el menor cuando éste sea capaz de formarse una opinión en función de la información recibida. Igualmente establece el requisito de poner en conocimiento del Ministerio Fiscal, como defensor de los intereses del menor y como también venía recogido en la *Ley Orgánica 1/1982*<sup>135</sup>, las autorizaciones de los ensayos clínicos cuando afecte a menores, que en la práctica se traduce en la presentación al Comité Ético de Investigación Clínica de las hojas de comunicación al Ministerio Fiscal. El Ministerio Público se ha mostrado enormemente crítico con su intervención en los ensayos clínicos, cuestión que dejaremos para más adelante en el estudio práctico.

El Real Decreto de Ensayos Clínicos 223/2004<sup>19</sup> diferencia los supuestos de adultos sin capacidad para otorgar su consentimiento informado, no necesariamente incapacitados legalmente. Se trata de sujetos que no están,

a juicio clínico, en condiciones físicas o mentales para prestarlo, exigiendo se haga por medio de sus representantes legales, previa recepción de la información.

Lo hace de la siguiente manera: “1º Deberá obtenerse el consentimiento informado de su representante legal, tras haber sido informado sobre los posibles riesgos, incomodidades y beneficios del ensayo. El consentimiento deberá reflejar la presunta voluntad del sujeto y podrá ser retirado en cualquier momento sin perjuicio para éste. 2º Cuando las condiciones del sujeto lo permitan, este deberá prestar además su consentimiento para participar en el ensayo, después de haber recibido toda la información pertinente adaptada a su nivel de entendimiento. En este caso, el investigador deberá tener en cuenta la voluntad de la persona incapaz de retirarse del ensayo”.

También se contemplan los excepcionales supuestos de actuación sin consentimiento, que se limitan a la urgencia vital sin alternativa terapéutica o a la incapacidad para otorgarlo en ausencia de representantes legales, en cuyo supuesto, estaríamos frente a un consentimiento de los familiares o personas de confianza que les acompañan. Piénsese en lo verdaderamente extraordinario de estas situaciones ya que no se trata de las situaciones habituales que se recogen en el artículo 9.2 de la Ley de Autonomía del Paciente, para el tratamiento ordinario en supuestos de urgencia, sino de la decisión de suplir a juicio clínico, el consentimiento de una persona, menor o mayor de edad, y convertirlo en sujeto de un ensayo clínico.

Indica el artículo: “4. Cuando el ensayo clínico tenga un interés específico para la población en la que se realiza la investigación y lo justifiquen razones de necesidad en la administración del medicamento en investigación, podrá someterse a un sujeto a un ensayo clínico sin obtener el consentimiento previo en los siguientes casos: a) Si existe un riesgo inmediato grave para la integridad física o psíquica del sujeto, se carece de una alternativa terapéutica apropiada en la práctica clínica y no es posible obtener su consentimiento o el de su representante legal. En este caso, siempre que las

circunstancias lo permitan, se consultará previamente a las personas vinculadas a él por razones familiares o de hecho. b) Si el sujeto no es capaz para tomar decisiones debido a su estado físico o psíquico y carece de representante legal. En este caso, el consentimiento lo prestarán las personas vinculadas a él por razones familiares o de hecho. En ambos casos, esta eventualidad y la forma en que se procederá debe hallarse prevista en la documentación del ensayo aprobada por el Comité Ético de Investigación Clínica, y el sujeto o su representante legal será informado en cuanto sea posible y deberá otorgar su consentimiento para continuar en el ensayo si procediera”.

En cuanto a la revocación del consentimiento, la norma no especifica entre menores y mayores de edad. En función de los antecedentes legislativos que ya se establecían en el Real Decreto de Ensayos Clínicos 561/1993<sup>18</sup>, los menores de edad también pueden revocar su participación en el ensayo en cualquier momento: “5. El sujeto participante en un ensayo clínico, o su representante legal, podrán revocar su consentimiento en cualquier momento, sin expresión de causa y sin que por ello se derive para el sujeto participante responsabilidad ni perjuicio alguno”.

Esquemáticamente, la conclusión a las que nos lleva las distintas normas es la que el artículo 9.4 de la Ley de Autonomía del Paciente<sup>3</sup>, establece el criterio de la mayoría de edad (18 años) para participar voluntariamente en un ensayo clínico, por lo que será necesario que, además del menor (maduro o mayor de 12 años), los representantes legales consientan, por escrito, la participación de los menores de edad como sujetos de un ensayo clínico. Con arreglo a las Consideraciones Éticas de 2008<sup>83</sup> para ensayos clínicos pediátricos con productos sanitarios solo están excluidos de información los menores de 3 años, porque carecen de capacidad de entender y, en consecuencia de consentir. Pero a partir de ahí, el menor va alcanzando progresivamente una capacidad de comprensión que habrá de valorarse y tenerse en cuenta cuando emita su opinión, y que será imprescindible para que el ensayo cuente con su participación. En el

supuesto de revocación, también debemos de considerar esta opinión, pues la norma establece un respeto absoluto al derecho de retirada, como corolario de los postulados éticos de la investigación clínica. De esta manera, se realza la autonomía del menor maduro, quien puede decidir su continuación o no como sujeto del ensayo.

Quizás, todo ello nos lleva finalmente a dejar planteada la cuestión de si resulta acertada dar la consideración de un papel tan relevante a la opinión de los menores de edad (al menos en teoría) en los ensayos clínicos. Y la respuesta debe ser afirmativa, habida cuenta del papel preponderante del menor, tal y como nos demuestra la evolución normativa que hemos estado analizando hasta ahora.

Por otra parte, CALDWELL<sup>172</sup> y otros han señalado que los padres tampoco se sienten cómodos con esta responsabilidad porque están tomando una decisión en representación de la voluntad de sus hijos. MASON y ALLMARK<sup>173</sup> defienden que, resultando vital reconocer el rol de los padres en nuestra sociedad, el papel de éstos a la hora de tomar una decisión, en representación de los hijos, no implica protección añadida al que suministran ya de por sí los principios éticos, las normas de seguridad y los procedimientos administrativos a que están sometidos los ensayos clínicos. Un estudio publicado por SHILLING y YOUNG<sup>174</sup> concluía que los padres aceptan tener la responsabilidad de tomar la decisión de que sus hijos formen parte o no de un ensayo, aunque también se encuentran temerosos de tomar la decisión equivocada. Y ello, en gran parte, como señalan EDER<sup>175</sup> y otros, porque la interpretación individual de los padres en relación a las posibles amenazas y riesgos que supone el ensayo sobre el sujeto del mismo depende de los valores y experiencias individuales, las condiciones médicas y el tipo de ensayo. Por ello, la mayor parte de las sugerencias derivadas de las entrevistas y grupos de interés para mejorar los consentimientos informados están dirigidas a permitir más tiempo a los padres para tomar la decisión, mejorar la cantidad y clase de información suministrada, la organización de las reuniones y encuentros con los

investigadores, o el estilo de la comunicación. Aunque en estos casos el consentimiento de los padres y tutores supone un requisito legal, la autonomía de los niños debería ser respetada por los investigadores, y éstos deberían incluir en la toma de decisión a los menores, tanto como sea posible. La negativa de los menores debería ser respetada, especialmente si su opinión y actitud es diferente de lo habitual en el procedimiento clínico en cuestión.

Como señala ANDREU MARTÍNEZ<sup>19</sup>, el hecho de que el consentimiento del menor de edad o incapacitado no sea suficiente por sí solo para la realización de ensayos clínicos tiene que ver con el carácter experimental, y no solo terapéutico, que se persigue a través de los mismos. Por ello, los ensayos sin finalidad terapéutica para el menor o incapacitado tienen carácter excepcional, exigiéndose determinados requisitos adicionales (que se adopten las medidas necesarias para garantizar que el riesgo sea mínimo, que del ensayo se puedan obtener conocimientos relevantes sobre la enfermedad o situación que se investiga y que éstos no puedan ser obtenidos de otro modo, etc.; artículo 6.2 Real Decreto de Ensayos Clínicos 223/2004).

El Reglamento (UE) 356/2014, del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de abril de 2014, sobre los ensayos clínicos de medicamentos de uso humano, y por el que se deroga la Directiva 2001/20/CE<sup>24</sup> prevé, en el artículo 29, una regulación específica dedicada al consentimiento informado especificando algunos aspectos interesantes de forma, como por ejemplo la exigencia de fecha y firma, o el tipo de información a obtener. Así señala:

- 1.El consentimiento informado constará por escrito, estará fechado y firmado por la persona que realice la entrevista contemplada en el apartado 2, letra c), y por el sujeto de ensayo o, si no es capaz de dar su consentimiento informado, su representante legalmente designado tras haber sido debidamente informado de conformidad con el apartado 2. Si el sujeto de ensayo no puede escribir, podrá dar y registrar su consentimiento utilizando los medios alternativos adecuados en presencia de al menos un testigo

imparcial. En ese caso, el testigo firmará y fechará el documento de consentimiento informado. El sujeto de ensayo o, si no es capaz de dar su consentimiento informado, su representante legalmente designado recibirá una copia del documento por el que otorga su consentimiento informado (o una copia de su registro). El consentimiento informado deberá estar documentado. Se concederá al sujeto, o a su representante legalmente designado, un plazo de tiempo adecuado para que reflexione acerca de su decisión de participar en el ensayo clínico. 2.La información que se dé al sujeto de ensayo o, si no es capaz de dar su consentimiento informado, a su representante legalmente designado con el fin de obtener su consentimiento informado: a) permitirá al sujeto de ensayo o a su representante legalmente designado entender: i) la naturaleza y los objetivos, beneficios, implicaciones, riesgos e inconvenientes del ensayo clínico, ii) los derechos y garantías del sujeto de ensayo en lo que respecta a su protección, en particular su derecho a negarse a participar y el derecho a abandonar el ensayo clínico en cualquier momento sin sufrir por ello perjuicio alguno y sin tener que proporcionar ninguna justificación, iii) las condiciones en las que se llevará a cabo el ensayo clínico, incluida la duración prevista de la participación de los sujetos de ensayo en el mismo, y iv) las posibles alternativas de tratamiento, incluidas las medidas de seguimiento si el sujeto de ensayo interrumpe su participación en el ensayo clínico; b) será completa, sucinta, clara, pertinente y comprensible para una persona leiga; c) se facilitará en una entrevista previa con un miembro del equipo de investigación debidamente cualificado con arreglo al Derecho del Estado miembro implicado; d)incluirá información sobre el mecanismo aplicable de indemnización por daños y perjuicios, contemplado en el artículo 76, apartado 1, y e) incluirá el número UE del ensayo, así como información sobre la disponibilidad de los resultados del ensayo de conformidad con el apartado 6. 3.La información a que se hace referencia en el apartado 2 se preparará por escrito y estará a disposición del sujeto de ensayo o, si no es capaz de dar su consentimiento informado, de su representante legalmente designado. 4.En la entrevista contemplada en el apartado 2, letra c), se

prestará especial atención a las necesidades de información de los colectivos de pacientes específicos y de cada sujeto de ensayo a título individual, así como a los métodos utilizados para proporcionar dicha información. 5. En la entrevista contemplada en el apartado 2, letra c), se comprobará que el sujeto de ensayo haya entendido la información. 6. Se informará al sujeto de ensayo de que, de conformidad con el artículo 37, apartado 4, estarán disponibles en la base de datos de la UE, contemplada en el artículo 81, el resumen de los resultados del ensayo clínico y un resumen redactado en un lenguaje comprensible para una persona leiga, con independencia del resultado del ensayo y, en la medida de lo posible, cuándo dichos resúmenes van a estar disponibles. 7. El presente Reglamento se entenderá sin perjuicio de que el Derecho nacional disponga que el documento de consentimiento informado debe portar la firma tanto de la persona incapaz como del representante legalmente designado. 8. El presente Reglamento se entenderá sin perjuicio de que el Derecho nacional, además de exigir el consentimiento informado otorgado por el representante legalmente designado, disponga que un menor capaz de formarse una opinión y de evaluar la información que se le facilita debe asimismo prestar su consentimiento para participar en un ensayo clínico”.

Inspirado por este, el proyecto de Real Decreto de 2013<sup>45</sup> dedica el artículo 4 al consentimiento informado, que reproduce de manera similar el artículo: “1. El consentimiento informado deberá estar fechado y firmado y será otorgado voluntariamente por escrito por el sujeto o su representante legal después de haber entendido, mediante una entrevista previa con el investigador o un miembro del equipo de investigación, la naturaleza, importancia, implicaciones y riesgos del ensayo clínico. En el supuesto de que el sujeto tenga un impedimento para escribir, el consentimiento podrá otorgarse en casos excepcionales de forma oral en presencia de, al menos, un testigo imparcial. El consentimiento se documentará mediante una hoja de información para el sujeto y el documento de consentimiento. El sujeto de ensayo o su representante legal recibirá una copia de ambos documentos. 2. La información escrita que se dé al sujeto del ensayo o a su representante



legal con vistas a obtener su consentimiento informado será sucinta, clara, pertinente y comprensible por éstos, y deberá estar redactada en una lengua comprensible para el sujeto. Contendrá información tanto médica como jurídica e informará al sujeto sobre los objetivos del ensayo, sus riesgos e inconvenientes, y las condiciones en las que se llevará a cabo, sobre su derecho a revocar el consentimiento informado y retirarse del ensayo en cualquier momento sin que ello le ocasione perjuicio alguno, y de que su decisión no afectará a las actividades previamente realizadas con su consentimiento y sólo evitará la obtención de datos adicionales para el ensayo. Asimismo, explicará los riesgos que están excluidos de la cobertura de la póliza de seguro. 3. 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. 4. Se comunicará al sujeto de ensayo el punto de contacto donde puede obtener más información. 5. El sujeto participante en un ensayo clínico, o su representante legal, podrán revocar su consentimiento en cualquier momento, sin expresión de causa y sin que por ello se derive para el sujeto participante responsabilidad ni perjuicio alguno. La retirada del consentimiento no afectará a las actividades realizadas en base a su consentimiento antes de haberlo retirado. 6. La obtención del consentimiento informado tendrá en cuenta los aspectos indicados en las directrices de la Comisión Europea y, en su caso, las instrucciones para la realización de ensayos clínicos en España publicadas por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios”.

El Comité de Bioética de España<sup>176</sup> ha sido muy crítico con este proyecto de Real Decreto señalando en informe específico al efecto<sup>177</sup> que, en el ámbito de los ensayos clínicos, el consentimiento informado adquiere unos caracteres que no se corresponden con los términos generales de esta figura, por lo que no debe tener la misma extensión o forma. Así, no solamente se precisa se realice por escrito, sino que parece lógico, que

siendo un fármaco en investigación, la información sea mucho más extensa, precisa y matizada, antes que “sucinta, clara, pertinente y comprensible”.

Parece también adecuado, según el citado Comité de Bioética de España, ampliar el contenido mínimo de la información incluyendo alternativas terapéuticas, significado del término placebo y de qué manera va a ser éste, en su caso, empleado en el ensayo, datos esenciales del seguro de responsabilidad civil que el promotor deberá haber suscrito, incluyendo los datos de la aseguradora y número de póliza, remuneración o compensación económica o similar que el investigador o el equipo va a recibir, en su caso, directa o indirectamente, del promotor, o sobre las medidas a adoptar en el caso que se produzca un daño/efecto adverso durante el ensayo.

Por otra parte, también se critica la modificación del régimen del consentimiento informado tanto en lo que se refiere a los menores de doce o más años como respecto del denominado menor maduro, pues introduce en el artículo 5.1 a) que “cuando el menor tenga 12 o más años, deberá haber prestado además su asentimiento para participar en el ensayo”, lo que parece contrario a la exigencia que no se establece, por regla general, en la actualidad. A propósito de ello, también señala el Comité de Bioética que, ya que el artículo 5.1 g) dispone que “El investigador aceptará el deseo explícito del menor de negarse a participar en el ensayo o de retirarse en cualquier momento, cuando éste sea capaz de formarse una opinión en función de la información recibida”, se considera también más adecuado adaptar la regulación del menor de dieciséis o más años a lo previsto en el régimen general contenido en la Ley de Autonomía del Paciente<sup>3</sup>.

“Ciertamente, - señala el Comité- la Ley de Autonomía del Paciente<sup>3</sup> parece exigir en el ámbito de los ensayos clínicos la mayoría de edad, al igual que ocurre con otro ámbito específico como es la reproducción humana asistida. Sin embargo, también es cierto que dicha previsión se remite, finalmente, al régimen especial de los ensayos y, a este respecto, aunque los ensayos muestran ciertas singularidades respecto de la medicina

asistencial, podría ser conveniente unificar ambos regímenes en cuanto a los menores maduros se refiere, en orden a introducir mayor seguridad jurídica”.

En este punto es destacable la sustitución del tradicional consentimiento de los menores mayores de 12 años por su asentimiento. PINTO BUSTAMANTE<sup>178</sup> nos aclara que el consentimiento, como sabemos, es un proceso continuo de intercambio de información entre el profesional sanitario y su paciente o entre el investigador y el sujeto de investigación, en torno a la toma de decisiones con respecto a un tratamiento, una opción diagnóstica, una intervención, o un protocolo de investigación, mientras que el asentimiento implica una suerte de instancia que promueve la inclusión de los niños, las niñas y los adolescentes en los procesos de toma de decisiones, tanto en el ámbito asistencial, como en la participación en protocolos experimentales.

El asentimiento fue introducido en nuestro Código Civil en relación a la adopción. DÍEZ RIVERA<sup>179</sup> manifiesta que al término consentimiento se le atribuye el significado de “manifestación de voluntad, expresa o tácita, por la cual un sujeto se vincula jurídicamente”, mientras que el asentimiento añade el matiz de “admitir como cierto o conveniente lo que otra persona ha afirmado o propuesto antes”. Tienen, por tanto una trascendencia muy diferente la utilización de uno u otro término. Más cercana es la posibilidad de considerar la actuación de los representantes del menor como una especie de complemento de capacidad, que como señala ÁLVAREZ MORENO<sup>180</sup> “para el caso del emancipado, no intervendrían en su condición de titulares de la patria potestad, sino investidos de un derecho de vigilancia que les atribuye la ley en interés del menor, para prevenirle de un eventual daño. No obstante, nos inclinamos por considerar que la actuación de los padres reviste el doble matiz de actuar como titulares de la patria potestad y como protectores del menor. Cuestión diferente sería la de conocer si resulta necesario el consentimiento de uno solo o de ambos progenitores, aunque nos inclinamos a pensar por esta última posibilidad, habida cuenta de que los Tribunales de Justicia han declarado reiteradamente que las decisiones

de salud corresponden conjuntamente a ambos progenitores, aun estado separados o divorciados. Así, la Sentencia de la Audiencia Provincial de Madrid, Sección 22ª, 16/2006, de 27 de enero, Recurso 921/2005 o la Sentencia de la Audiencia Provincial de Barcelona, Sección 12.ª, 456/2004, de 15 de julio. Recurso 315/2004”.

Parece que, por tanto, en una tendencia contraria a la tradición española, se intenta imponer el criterio del asentimiento y no del consentimiento para menores entre 12 y 16 años, reduciendo el nivel de exigencia previsto hasta ahora. No obstante, la Declaración de Helsinki, en su apartado 28, habla del asentimiento del menor en los casos de personas clínicamente incompetentes.

Finalmente, resulta interesante destacar que HEREU y ARNAU<sup>181</sup> exponen que el estudio de la realidad del consentimiento informado en los ensayos clínicos pone de manifiesto que, en general, a pesar de que se verifican los requisitos formales del proceso, no se cumplen los requisitos básicos y de fondo, puesto que existe un desconocimiento de aspectos clave de los ensayos por parte de los pacientes que en ellos participan.

Estos autores se plantean la cuestión de si un consentimiento que no sea informado puede ser verdaderamente un consentimiento libre, y abordan distintos aspectos de los ensayos que favorecen esta realidad del proceso. De entre estos factores destacan: la exigente regulación en el proceso de consentimiento informado, la visión burocrática del procedimiento, la priorización de la información escrita sobre la verbal, la priorización inicial sin continuidad del proceso de consentimiento informado, la interrelación excesiva entre asistencia médica e investigación, la necesidad de mejora en la interrelación investigador-paciente o la necesidad de seguimiento del ensayo por parte del Comité Ético de Investigación Clínica.

## **5. INTIMIDAD, CONFIDENCIALIDAD Y PROTECCIÓN DE DATOS DE SALUD**

### **5.1 Consideraciones generales**

Se ha escrito mucho sobre la cuestión de la confidencialidad e intimidad tanto a nivel general como de forma específica en el ámbito sanitario. No pretendemos aquí extendernos en abordar la problemática de estas cuestiones tan interesantes, sino meramente fijar una posición inicial que nos centre en la cuestión.

CORBELLA I DUCH<sup>115</sup> ha resaltado que la prestación sanitaria no se puede realizar sin conocer datos, hechos y actuaciones de la persona y sin explorar partes de su cuerpo que no se expone a la vista de los demás, por cuyo motivo el paciente debe abrir la puerta de la esfera de la intimidad, y en ocasiones, hasta el ámbito más reducido de sus secretos, para hacer posible la actuación sanitaria.

La Constitución Española<sup>69</sup>, en su artículo 18.4 dispone que la Ley limitará el uso de la informática para garantizar el honor y la intimidad personal y familiar de los ciudadanos y el pleno ejercicio de sus derechos. De ambos preceptos deriva el derecho fundamental a la protección de datos de carácter personal, que ha sido definido como autónomo e independiente por la Sentencia del Tribunal Constitucional 292/2000, de 30 de noviembre<sup>182</sup>.

BELTRÁN AGUIRRE<sup>183</sup> indica que, según señala la STC 2000/292, de 30 de noviembre<sup>182</sup>, ambos derechos comparten el objetivo de ofrecer una eficaz protección constitucional de la vida privada personal y familiar. Pero la peculiaridad del derecho fundamental a la protección de datos radica en su distinta función, objetivo y contenido. La función del derecho fundamental a la intimidad (artículo 18.1 CE<sup>69</sup>) es la de proteger frente a cualquier invasión

que pueda realizarse en aquel ámbito de la vida personal y familiar. En cambio, el derecho fundamental a la protección de datos (artículo 18.4 CE<sup>69</sup>) persigue garantizar a la persona un poder de control sobre sus datos personales, sobre su uso y destino, con el propósito de impedir un tráfico ilícito y lesivo para su dignidad. Así, el objeto del derecho fundamental a la protección de datos no se reduce sólo a los datos íntimos de la persona, sino a cualquier tipo de dato personal, sea o no íntimo, cuyo conocimiento o empleo por terceros pueda afectar a sus derechos, sean o no fundamentales, porque su objeto no es sólo la intimidad individual, que para ello está la protección que el artículo 18.1 CE<sup>69</sup> otorga, sino la reserva de todos los datos de carácter personal, particularmente los informatizados.

LARIOS RISCO Y SÁIZ RAMOS<sup>184</sup> mantienen que el derecho de los ciudadanos a controlar sus datos personales forma parte del contenido esencial del derecho a la intimidad personal y familiar reconocido en el artículo 18.1 de la Constitución<sup>69</sup>; pero sobre todo es un instrumento para garantizar la eficacia del derecho fundamental a la protección de datos (artículo 18.4 de la Constitución<sup>69</sup>). Ciertamente se trata de derechos diferentes. Así, en tanto que la función del primero es proteger a la persona frente a cualquier invasión que pueda realizarse en aquel ámbito de su vida que el individuo desea excluir del conocimiento ajeno y de las intromisiones de terceros en contra de su voluntad, el segundo otorga a la persona un poder de control sobre sus datos personales, sobre su uso y destino, con el propósito de impedir un tráfico ilícito y lesivo para la dignidad del afectado.

También BELTRÁN AGUIRRE<sup>185</sup> ha resaltado que la función del derecho fundamental a la intimidad (artículo 18.1 CE<sup>69</sup>) es la de proteger frente a cualquier invasión que pueda realizarse en aquel ámbito de la vida personal y familiar. Protege la intimidad personal, de la que forma parte la intimidad corporal (STC 37/1989), que en nuestro ámbito se traduce, por ejemplo, en poder disponer de habitación individual, y la llamada intimidad territorial, que significa que no se conozca o se haga pública la estancia de una persona en un centro sanitario. En cambio, el derecho fundamental a la

protección de datos (artículo 18.4 CE<sup>69</sup>) persigue garantizar a la persona un poder de control sobre sus datos personales, sobre su uso y destino, con el propósito de impedir un tráfico ilícito y lesivo para su dignidad.

Esa protección de la intimidad tiene su traducción en la normativa española desde diversas perspectivas. Así, el Derecho Penal regula el tipo delictivo de descubrimiento y revelación de secretos (artículos 197 a 201<sup>186</sup> y 463 ó 556 de la *Ley Orgánica 10/1995, del Código Penal*<sup>132</sup>). El Derecho Civil protege la intimidad principalmente a través de la *Ley Orgánica 1/1982*<sup>135</sup>, de 5 de mayo, de *Protección Civil del derecho al honor, a la intimidad personal y familiar y a la propia imagen*, considerando intromisión ilegítima (artículo 7) la “divulgación de hechos relativos a la vida privada de una persona o familia que afecte a su reputación y buen nombre” y la “revelación de datos privados de una persona o familia conocidos a través de la actividad profesional u oficial de quien los revela”<sup>187</sup>. Desde el punto de vista laboral, existen innumerables preceptos destinados a la protección de la intimidad de los trabajadores. Así, por ejemplo, el *Real Decreto Legislativo 1/1995, de 24 de marzo, Texto Refundido del Estatuto de los Trabajadores*<sup>130</sup> (Artículos 4.2 y 18), la *Ley Orgánica 11/1985, de 2 de agosto, de Libertad Sindical*<sup>188</sup> (artículo 10.3.1º), la *Ley 31/1995, de 8 de noviembre, de Prevención de Riesgos Laborales*<sup>189</sup> (artículo 22.4) o el *Real Decreto 39/1997, de 17 de enero, Reglamento de los Servicios de Prevención*<sup>190</sup> (artículo 37.3.d). Desde el punto de vista administrativo destaca la normativa de protección de datos, constituida por la *Ley Orgánica de Protección de Datos*<sup>20</sup> de 1999 y su reglamento de 2007<sup>163</sup>, al que haremos referencia más adelante. Finalmente, también desde el punto de vista deontológico, destaca el Código de Deontología Médica de 2011 (artículo 9)<sup>191</sup>.

La finalidad última de la *Ley Orgánica de Protección de Datos*<sup>20,192</sup> puede sintetizarse en dos objetivos: el primero, garantizar al interesado determinados derechos y principios (acceso, rectificación, oposición y cancelación; información, calidad de los datos exigiendo que éstos sean adecuados, pertinentes y no excesivos); el segundo, adoptar medidas de

seguridad adecuadas al tipo de datos y además todas aquéllas que la lógica y la prudencia exijan para “evitar la alteración, pérdida, tratamiento o acceso no autorizado a los datos” (artículo 9 Ley Orgánica de Protección de Datos<sup>20</sup>).

Aplicado a datos sanitarios, la primera referencia postconstitucional del derecho a la intimidad y confidencialidad se encuentra en la Ley General de Sanidad de 1986<sup>41</sup>, cuyos artículos 10.1 y 10.3 reconocen respectivamente que el paciente tiene el derecho “Al respeto a su personalidad, dignidad humana e intimidad, sin que pueda ser discriminado...” y el derecho “A la confidencialidad de toda la información relacionada con su proceso y con su estancia en instituciones sanitarias públicas y privadas que colaboren con el sistema público”.

Como ha destacado TRONCOSO REIGADA<sup>193</sup>, la gestión de la asistencia y de los servicios sanitarios en atención primaria, en atención especializada y en la urgencia exige necesariamente una acumulación masiva de información personal de los ciudadanos pues es a éstos a los que se les trata de garantizar su salud. Además de la asistencia sanitaria como derecho subjetivo, la salud pública es un bien jurídico colectivo. Existe un interés social que comprende los beneficios colectivos de la investigación médica y las políticas de prevención y de salud pública, actividades éstas que se materializan sobre información sanitaria de personas.

Ahora bien, ¿Qué entendemos por datos sanitarios? La AEPD, en informe jurídico 129/2005<sup>194</sup> nos recuerda que “El apartado 45 de la Memoria Explicativa del Convenio 108 del Consejo de Europa viene a definir la noción de “datos de carácter personal relativos a la salud”, considerando que su concepto abarca “las informaciones concernientes a la salud pasada, presente y futura, física o mental, de un individuo”, pudiendo tratarse de informaciones sobre un individuo de buena salud, enfermo o fallecido. Añade el citado apartado 45 que “debe entenderse que estos datos comprenden igualmente las informaciones relativas al abuso del alcohol o al consumo de drogas”. En este mismo sentido, la Recomendación nº R (97) 5, del Comité



de Ministros del Consejo de Europa, referente a la protección de datos médicos afirma que "la expresión datos médicos hace referencia a todos los datos de carácter personal relativos a la salud de una persona. Afecta igualmente a los datos manifiesta y estrechamente relacionados con la salud, así como con las informaciones genéticas. El apartado 38 de la mencionada Recomendación considera igualmente, siguiendo lo señalado en el Convenio 108 que la expresión "datos médicos debería incluir igualmente cualquier información que ofrezca una visión real sobre la situación médica del individuo", incluyendo datos como los referidos al "abuso de las drogas, abuso de alcohol y nicotina o consumo de drogas".

También la AEPD, en el informe jurídico 471/2008<sup>195</sup>, también resalta que "La especial protección conferida a los datos relacionados con la salud de las personas no es arbitraria, sino que resulta de lo dispuesto en las normas Internacionales y Comunitarias reguladoras del tratamiento automatizado de datos de carácter personal. En este contexto, tanto el artículo 8 de la Directiva 95/46/CE del Parlamento y del Consejo, así como el artículo 6 del Convenio 108 del Consejo de Europa para la protección de las personas con respecto al tratamiento automatizado de datos de carácter personal, hecho en Estrasburgo el 28 de enero de 1981, ratificado por España en fecha 27 de enero de 1984, hacen referencia a los datos de salud como sujetos a un régimen especial de protección".

A falta de desarrollo legislativo, hubo que esperar a que la *Ley Orgánica 5/1992, de 29 de octubre, de Regulación del Tratamiento Automatizado de los Datos de Carácter Personal*<sup>44</sup> abordara una primera protección de los datos personales y, específicamente, en los artículos 7 y 8, los datos de salud como especialmente protegidos. Concretamente, en el artículo 7.3 se decía que: "Los datos de carácter personal que hagan referencia al origen racial, a la salud y a la vida sexual sólo podrán ser recabados, tratados automatizadamente y cedidos cuando por razones de interés general así lo disponga una Ley o el afectado consienta expresamente".

Y el artículo 8 continuaba: “Sin perjuicio de lo que se dispone en el artículo 11 respecto de la cesión, las instituciones y los centros sanitarios públicos y privados y los profesionales correspondientes podrán proceder al tratamiento automatizado de los datos de carácter personal relativos a la salud de las personas que a ellos acudan o hayan de ser tratados en los mismos, de acuerdo con lo dispuesto en los artículos 8, 10, 23 y 61 de la Ley 14/1986, de 25 de abril, General de Sanidad<sup>41</sup>; 85.5, 96 y 98 de la Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento<sup>16</sup>; artículos 2, 3 y 4 de la Ley Orgánica 3/1986, de 14 de abril, de medidas especiales en materia de Salud Pública<sup>118</sup>, y demás Leyes sanitarias”.

Es decir, ya consideraba como datos especialmente protegidos a los datos de salud, requiriendo, para ser recabados, ser tratados y cedidos el consentimiento del afectado.

La Ley Orgánica de Protección de Datos de 1999<sup>20</sup> y su desarrollo por Real Decreto 1720/2007<sup>163</sup>, junto con la Ley de Autonomía del Paciente<sup>3</sup> de 2002 en el ámbito sanitario, constituyen las normas principales, aplicables en España. La redacción actual suprime la referencia al tratamiento automatizado de los datos, incluyendo por tanto cualquier tipo de tratamiento, sea o no automatizado. En lo demás, no varía sustancialmente la redacción de la anterior legislación. Señala, pues, la Ley Orgánica de Protección de Datos<sup>20</sup>, en su artículo 7.3. que “Los datos de carácter personal que hagan referencia al origen racial, a la salud y a la vida sexual sólo podrán ser recabados, tratados y cedidos cuando, por razones de interés general, así lo disponga una ley o el afectado consienta expresamente”.

A continuación, añade, en el apartado 6, con mayor rigor que la redacción de 1992: “No obstante lo dispuesto en los apartados anteriores, podrán ser objeto de tratamiento los datos de carácter personal a que se refieren los apartados 2 y 3 de este artículo, cuando dicho tratamiento resulte necesario para la prevención o para el diagnóstico médico, la prestación de asistencia sanitaria o tratamientos médicos o la gestión de

servicios sanitarios, siempre que dicho tratamiento de datos se realice por un profesional sanitario sujeto al secreto profesional o por otra persona sujeta asimismo a una obligación equivalente de secreto. También podrán ser objeto de tratamiento los datos a que se refiere el párrafo anterior cuando el tratamiento sea necesario para salvaguardar el interés vital del afectado o de otra persona, en el supuesto de que el afectado esté física o jurídicamente incapacitado para dar su consentimiento”.

Es decir, establece distintas excepciones a la exigencia de la prestación del consentimiento, como son la prevención o el diagnóstico médico, la necesidad de tratar los datos para la propia prestación del servicio sanitario, y los supuestos de urgencia vital, incluida la incapacitación del afectado para prestar el consentimiento.

Igualmente, queda aclarado en el artículo 8 la autorización legal para el tratamiento de los datos de salud cuando señala: “Sin perjuicio de lo que se dispone en el artículo 11 respecto de la cesión, las instituciones y los centros sanitarios públicos y privados y los profesionales correspondientes podrán proceder al tratamiento de los datos de carácter personal relativos a la salud de las personas que a ellos acudan o hayan de ser tratados en los mismos, de acuerdo con lo dispuesto en la legislación estatal o autonómica sobre sanidad”.

Por su parte, el Reglamento de 2007<sup>163</sup> somete en su artículo 81.3 a) a los datos de salud a las medidas de seguridad de nivel alto (artículos 111-114).

Finalmente, sí resulta aconsejable hacer una referencia al consentimiento para el tratamiento de datos de menores de edad (artículo 13 del Real Decreto 1720/2007<sup>163</sup>), que reproduce la doctrina instaurada en la Agencia Española de Protección de Datos a partir del Informe 409/2004<sup>196</sup> en el que se razonaba que “cabe considerar que los mayores de catorce años disponen de las condiciones de madurez precisas para ejercitar, por sí mismos, el derecho de acceso a sus datos de carácter personal, sin que

pueda admitirse la existencia de una representación legal (y, en consecuencia, no acreditada) del titular de la patria potestad, dado que precisamente estos actos se encuentran excluidos de la mencionada representación por el tan citado artículo 162.1º del CC<sup>129, 197</sup>”.

TRONCOSO REIGADA<sup>121</sup> critica este artículo pues considera que el establecimiento de una regla de edad da una mayor seguridad jurídica y podía haberse extendido también al derecho de acceso, rectificación y cancelación ya que no tiene sentido el establecimiento de edades distintas, por ejemplo, para la cancelación de los datos y para la dación del consentimiento. Se afirma, de esta forma, que un mayor de catorce años es capaz de hacer una manifestación de voluntad libre, inequívoca, específica e informada —artículo 3.h) Ley Orgánica de Protección de Datos—. En todo caso, el Reglamento señala que “cuando el tratamiento se refiera a datos de menores, la información dirigida a los mismos deberá expresarse en un lenguaje que sea fácilmente comprensible por aquellos, con expresa indicación de lo dispuesto en este artículo” —artículo 13.3—. El consentimiento que puede otorgar tanto el menor como el mayor de edad es para “el tratamiento de datos personales que le conciernen” —artículo 3.h)—. Por eso recuerda el Reglamento que “en ningún caso podrán recabarse del menor datos que permitan obtener información sobre los demás miembros del grupo familiar, o sobre las características del mismo, como los datos relativos a la actividad profesional de los progenitores, información económica, datos sociológicos o cualesquiera otros, sin el consentimiento de los titulares de tales datos”. Sólo se permite recabar datos de identidad y dirección del padre, madre o tutor con la única finalidad de recabar el consentimiento para el tratamiento de los menores a su cargo —artículo 13.2—.

La Ley de Autonomía del Paciente<sup>3</sup>, en su Exposición de Motivos<sup>198</sup>, justifica suficientemente la relevancia y necesidad de la protección. El contenido de la Ley resulta acorde con ello, al figurar dentro de los principios básicos del artículo 2 que: “1. La dignidad de la persona humana, el respeto

a la autonomía de su voluntad y a su intimidad orientarán toda la actividad encaminada a obtener, utilizar, archivar, custodiar y transmitir la información y la documentación clínica”. ... “7. La persona que elabore o tenga acceso a la información y la documentación clínica está obligada a guardar la reserva debida”.

El Capítulo III (artículo 7) está dedicado a la intimidad configurándola como derecho de los pacientes y obligación de los centros sanitarios: “1. Toda persona tiene derecho a que se respete el carácter confidencial de los datos referentes a su salud, y a que nadie pueda acceder a ellos sin previa autorización amparada por la Ley. 2. Los centros sanitarios adoptarán las medidas oportunas para garantizar los derechos a que se refiere el apartado anterior, y elaborarán, cuando proceda, las normas y los procedimientos protocolizados que garanticen el acceso legal a los datos de los pacientes”.

Parece pues, que si ya resulta clara, por sí misma, la cuestión de la necesidad de protección general de los datos de salud, adquiere especial importancia el respeto a la intimidad al abordar la historia y documentación clínica. Así en el artículo 16.3 de la Ley de Autonomía del Paciente<sup>3</sup> se dice que: “El acceso a la historia clínica con fines judiciales, epidemiológicos, de salud pública, de investigación o de docencia, se rige por lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de Protección de Datos de Carácter Personal, y en la Ley 14/1986, General de Sanidad, y demás normas de aplicación en cada caso. El acceso a la historia clínica con estos fines obliga a preservar los datos de identificación personal del paciente, separados de los de carácter clínico-asistencial, de manera que, como regla general, quede asegurado el anonimato, salvo que el propio paciente haya dado su consentimiento para no separarlos. Se exceptúan los supuestos de investigación de la autoridad judicial en los que se considere imprescindible la unificación de los datos identificativos con los clínico-asistenciales, en los cuales se estará a lo que dispongan los jueces y tribunales en el proceso correspondiente. El acceso a los datos y documentos de la historia clínica queda limitado estrictamente a los fines específicos de cada caso”.

El artículo 16.6, por su parte, añade que “el personal que accede a los datos de la historia clínica en el ejercicio de sus funciones queda sujeto al deber de secreto”. Y el artículo 17.6 hace referencia a las denominadas medidas de seguridad cuando especifica que “son de aplicación a la documentación clínica las medidas técnicas de seguridad establecidas por la legislación reguladora de la conservación de los ficheros que contienen datos de carácter personal y, en general, por la Ley Orgánica de Protección de datos de Carácter Personal”.

Por último, el artículo 19 (Derechos relacionados con la custodia de la historia clínica) reza con el siguiente tenor: “El paciente tiene derecho a que los centros sanitarios establezcan un mecanismo de custodia activa y diligente de las historias clínicas. Dicha custodia permitirá la recogida, la integración, la recuperación y la comunicación de la información sometida al principio de confidencialidad con arreglo a lo establecido por el artículo 16 de la presente Ley”.

TRONCOSO<sup>121</sup> relaciona, muy acertadamente, el derecho de acceso del menor de edad a la historia clínica con la prestación del consentimiento por parte de éste: “No obstante, el derecho de acceso a la historia clínica y a datos sanitarios por parte del menor de edad depende de su mayor o menor autonomía como paciente a la hora de dar su consentimiento para determinados tratamientos médicos. Es decir, el derecho a la información sanitaria y al acceso a datos sanitarios de los menores tiene que ser proporcional a su facultad para prestar el consentimiento o para ser escuchado. Si el menor no tiene información, con qué criterios va a poder opinar o va a prestar su consentimiento. Esto no quiere decir que la edad para el acceso a los datos sanitarios deba ser la misma que para prestar el consentimiento, porque la madurez para conocer no puede ser la misma que para poner en peligro la vida. Igualmente, el derecho de acceso de los padres a la historia clínica de los hijos va aparejado a su capacidad para dar su consentimiento necesario como representantes legales para determinados tratamientos médicos. No tiene sentido mantener la

confidencialidad de los datos sanitarios de los menores frente a los padres si estos últimos son los que tienen que decidir. La capacidad de exigir la confidencialidad no puede ser independiente de la posibilidad de prestar el consentimiento para el tratamiento médico”.

En junio de 2003, la Junta Directiva de la Sociedad Española de Sanidad Pública y Administración Sanitaria (SESPAS), publicó un manifiesto<sup>199</sup> en defensa de la confidencialidad y el secreto médico que venía a resumir, de un modo muy adecuado quince cuestiones fundamentales de la protección de datos sanitarios. Se fundamentaba en una serie de postulados que reproducimos por su claridad, y que nos sirven como colofón en este apartado:

- 1) La intimidad es un valor ético y jurídico amparado por la Constitución y por la legislación vigente en nuestro país, y como tal hay que demandarlo y protegerlo por profesionales y usuarios.
- 2) El valor supremo de la vida y la defensa de la salud son motivo de que en la intimidad de la consulta médica se revelen secretos que no se confían ni siquiera a los más allegados; por eso la confidencialidad y el secreto médico son imprescindibles en la relación médico-paciente.
- 3) Los datos médicos pertenecen a cada paciente, y éste tiene todos los derechos sobre los mismos. El profesional sanitario, a quien el paciente se los confía, actuará como depositario, ejerciendo esos derechos como agente y responsable ante el paciente.
- 4) Los datos médicos son tan relevantes que si falla la confidencialidad no sólo está en peligro la intimidad, sino el ejercicio de otros derechos fundamentales, como el derecho al trabajo, a la educación, o la defensa de la salud y de la vida. El derecho a la confidencialidad que tiene todo paciente es la única garantía para la defensa de su intimidad.

- 5) El paciente tiene el derecho a ser informado de un modo que pueda comprender: acerca del responsable, destino y uso de sus datos personales; a que se requiera su consentimiento previo para la recogida y utilización de los datos, y el derecho a acceder, rectificar y cancelar dichos datos; en definitiva, el paciente tiene autonomía y poder de disposición sobre sus datos personales. Como establece el Tribunal Constitucional, todo paciente tiene el derecho fundamental a la protección de sus datos de carácter personal, que persigue garantizar un poder de control sobre los datos, su uso y su destino.
- 6) El secreto es un deber del médico y un derecho del paciente. El secreto médico se ha de proteger en el tratamiento de los datos sanitarios, ya sea en medios manuales o informatizados, como se establece en la legislación vigente, exigiendo las medidas de seguridad apropiadas que garanticen la protección de los datos personales de los pacientes. Sin estas medidas de seguridad no se deberán tratar los datos de salud.
- 7) Sólo en contadas ocasiones y bajo el imperio de la Ley, el derecho a la confidencialidad puede subordinarse a otras consideraciones. El allanamiento de la intimidad, como el de la propia morada, sólo puede justificarse por derechos superiores de otros o el bien común, como en el caso de la salud pública, pero debe tenerse en cuenta que, a diferencia de la morada y otros bienes, la intimidad perdida no se puede restituir.
- 8) En casi todas las ocasiones, el anonimato estricto es idéntico al secreto y los datos anónimos pueden cumplir casi todas las tareas de administración. Sólo contadas informaciones clínicas personalizadas son relevantes para la gestión clínica y ninguna es relevante para la gestión de la información misma, por lo que ninguna de estas excusas puede utilizarse para justificar el almacenamiento masivo o centralizado de información sanitaria personalizada.



- 9) La informatización de las consultas y la historia electrónica de salud constituyen un factor de progreso; no obstante, en su utilización deben considerarse los peligros para la confidencialidad de los datos, por su almacenamiento fácil de ocultar, su infinita capacidad de copia y transferencia, indetectable y de ínfimo coste, y sus ilimitadas posibilidades de procesamiento y cruce. No puede garantizarse que la protección de los datos médicos centralizados sea infranqueable, teniendo en cuenta que el interés y el valor de tanta información son elevados: basta una única fuga, en un único punto para que los daños sean catastróficos e irreparables. El almacenamiento masivo centralizado de la información clínica es el que mayores riesgos supone para el secreto y la confidencialidad, comparando con las bases de datos distribuidas. Deben por tanto primarse soluciones tecnológicas pequeñas y repartidas, ya posibles, que eviten tan elevado riesgo.
- 10) La concentración de datos los hace codiciables, por lo que deben existir razones irrefutables para justificar el almacenamiento masivo o centralizado de información. La amenaza a la confidencialidad así creada, exige una total transparencia en este tipo de iniciativas, sancionadas por el consenso de grupos independientes (científicos, profesionales, judiciales, políticos, ciudadanos, económicos y comerciales) en cuanto a la pertinencia y relevancia de los datos precisos.
- 11) También debe determinarse –en la fase previa a toda implantación de almacenamientos masivos o centralizados– el tiempo de almacenamiento y las garantías y medios de destrucción irreversible de la información y todas sus copias, una vez cumplida su función.
- 12) Los sistemas pequeños y repartidos permiten proteger la confidencialidad, la intimidad de los pacientes y el secreto médico, como establece el Código de Deontología Médica; los sistemas de informatización médica tendrán implantadas las medidas de seguridad

necesarias que eviten que otras personas accedan a los datos de los pacientes. Asimismo, todos los ficheros con historias clínicas y datos de salud estarán bajo la responsabilidad de un médico, y los ficheros con datos sanitarios no deberán conectarse a redes no médicas, como algunas redes institucionales. Esto, actualmente, no se respeta.

- 13) Es necesario establecer una legislación propia para proteger la intimidad de los pacientes, que nadie pueda ser discriminado por información relativa a la salud y la salvaguarda del secreto médico, en desarrollo específico de los artículos 14 y 18 de la Constitución. Es vital que la salud de una persona y los datos relativos a la misma nunca puedan ser usados en su contra o para su discriminación, sean o no sus depositarios «legítimos».
- 14) Es necesario que todos los ciudadanos defiendan y requieran el secreto médico a los profesionales sanitarios que les atienden. La legislación es importante, pero han de ser los propios pacientes los que exijan su derecho a estar informados sobre qué se hace con sus datos, a decidir quién los maneja y a defender el secreto médico.
- 15) El secreto es asimismo una prerrogativa del médico, manifestación de su derecho a la objeción de conciencia en las relaciones administrativas, profesionales o de cualquier otra.

## **5.2 La protección de datos personales en los ensayos clínicos.**

La protección de datos en los ensayos clínicos no merece tener una especial diferenciación respecto a la protección de los datos de salud, pues, en definitiva, comparten la misma naturaleza, y merecen el mismo tratamiento, es decir, la aplicación de todas las medidas de seguridad de nivel alto, como también ha concluido GARCÍA AMEZ<sup>200</sup>.

Como establecen DAL-RE y otros<sup>201</sup>, está claro que en un ensayo clínico se recogen datos de salud (éste es el objeto de todo ensayo clínico) y que, por tanto, la obtención, el tratamiento y la cesión de datos deberán estar sujetos a lo establecido en la Ley Orgánica de Protección de Datos<sup>20</sup>, garantizando la máxima protección y confidencialidad.

Los primeros antecedentes de carácter ético los encontramos en la Declaración de Helsinki de 1964<sup>7</sup>, cuyos apartados 11, 19 y 22, incluidos dentro de los denominados “principios de toda investigación médica”, señalan que “En la investigación médica, es deber del médico proteger la vida, la salud, la dignidad, la integridad, el derecho a la autodeterminación, la intimidad y la confidencialidad de la información personal de las personas que participan en investigación”. Y continúa: “Todo ensayo clínico debe ser inscrito en una base de datos disponible al público antes de aceptar a la primera persona. Deben tomarse toda clase de precauciones para resguardar la intimidad de la persona que participa en la investigación y la confidencialidad de su información personal y para reducir al mínimo las consecuencias de la investigación sobre su integridad física, mental y social”.

Sin negar la trascendental importancia e influencia de la Declaración de Helsinki<sup>7</sup>, se trata realmente de una regulación no vinculante, y por ello

resulta necesario, de alguna manera, buscar el fundamento legal de nuestra legislación actual.

Y ello viene dado por la Directiva 2001/20/CE<sup>1</sup> que ya reflejaba en su artículo 3.2 (Protección de los sujetos del ensayo) que “Un ensayo clínico podrá iniciarse sólo si, en particular, se respeta el derecho del sujeto del ensayo a su integridad física y mental, así como su derecho a la intimidad, y a la protección de los datos que le afecten según las modalidades previstas en la Directiva 95/46/CE<sup>202</sup>”. A la citada Directiva habría servido de fundamento la *Directiva 91/507/CEE*<sup>79</sup>, que modificó a su vez el anexo de la *Directiva 75/318/CEE*<sup>78</sup>.

En España, la primera referencia específica se encuentra en el Real Decreto de Ensayos Clínicos 561/1993<sup>18</sup>, al señalar su artículo 11.8 que “El tratamiento de los datos de carácter personal de los sujetos participantes en el ensayo se ajustará a lo establecido en la Ley Orgánica 5/1992<sup>44</sup>, de 29 de octubre, de Regulación del tratamiento automatizado de los datos de carácter personal, en especial en lo que al consentimiento del afectado se refiere”.

Resulta interesante observar que el artículo 16, relativo al investigador, en su apartado 4 consideraba obligación de éste “recoger, registrar y notificar los datos de forma correcta”. Y el artículo 17 se refería a las denominadas “Normas de buena práctica clínica” que las definía como “aquellas normas según las cuales los ensayos clínicos son diseñados, realizados y comunicados de modo que se asegure que los datos son fiables y que se protegen los derechos y la integridad de los sujetos, manteniendo la confidencialidad de sus datos”.

Continuaba destacando que “Las normas de buena práctica clínica señalan las responsabilidades de los diferentes implicados en cada una de las fases de planificación y ejecución de un ensayo clínico y requieren la existencia de unos procedimientos preestablecidos por escrito que se

apliquen de forma sistemática en la organización, dirección, recogida de datos, documentación y verificación de los ensayos clínicos”.

Son en los denominados Procedimientos Normalizados de Trabajo (PNT), en los que el promotor del ensayo está obligado a indicar de forma detallada la conducta a seguir en cada uno de los aspectos relacionados con la organización, realización, recopilación de los datos, documentación y verificación de los ensayos clínicos. En ellos adquiere especial importancia el Cuaderno de Recogida de Datos.

Actualmente, el artículo 3 del Real Decreto de Ensayos Clínicos 223/2004<sup>19</sup> hace referencia a la intimidad y confidencialidad dentro de los denominados postulados éticos. El apartado 2 señala: “Los ensayos clínicos se realizarán en condiciones de respeto a los derechos del sujeto y a los postulados éticos que afectan a la investigación biomédica con seres humanos. En particular, se deberá salvaguardar la integridad física y mental del sujeto, así como su intimidad y la protección de sus datos, de acuerdo con la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal<sup>20</sup>”.

Y continúa el apartado 6, prescribiendo “El tratamiento, comunicación y cesión de los datos de carácter personal de los sujetos participantes en el ensayo se ajustará a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal<sup>20</sup>, y constará expresamente en el consentimiento informado”.

Por su parte, el artículo 37, que se refiere al investigador como responsable de la realización práctica del ensayo clínico en un centro, y firma junto con el promotor la solicitud, corresponsabilizándose con él, incluye como responsabilidades de éste “Recoger, registrar y notificar los datos de forma correcta y garantizar su veracidad”, de la misma manera que ya recogía el artículo 16.4 del Real Decreto de Ensayos Clínicos 561/1993<sup>18</sup>.

Como antes hemos comentado, no existen normas ni especificidades diferentes cuando hablamos de intimidad, confidencialidad y protección de datos en relación a ensayos clínicos si los sujetos del mismo son personas

mayores o menores de edad. Tratándose de datos de salud, son, como veremos, todos especialmente protegidos, y sometidos, en consecuencia, a las máximas cautelas técnicas y legales, independientemente de la edad del sujeto. A lo sumo, y como medida preventiva, el promotor debe poner en conocimiento del Ministerio Fiscal las autorizaciones de los ensayos clínicos cuya población incluya a menores (artículo 7.3 a.4 del Real Decreto de Ensayos Clínicos 223/2004<sup>19</sup>). Por lo tanto, todo lo que hablemos a continuación, será aplicable tanto a personas mayores como a menores de edad.

No obstante, y para poder centrar la cuestión, conviene separar las referencias que respecto al ámbito de la salud se realizan en las normas y por otro lado, abordar la problemática de los ensayos clínicos en particular.

Como más adelante veremos a la hora del estudio práctico, resulta muy controvertida la aplicación de la normativa de protección de datos en los ensayos clínicos, debido a diversas cuestiones como protocolos extranjeros, regular traducción, desconocimiento de la materia, impunidad, etc. Por nuestra experiencia, muy pocos protocolos de ensayos clínicos cumplen estrictamente con la normativa en vigor, tratando la cuestión de la protección de datos como un problema menor, quizás por considerar la cuestión como meramente ética, sin tener en cuenta el reflejo legal, por lo que sería deseable un mayor esfuerzo de los promotores e investigadores de ensayos clínicos en esta materia al menos en los siguientes cinco aspectos: la inscripción del fichero en la AEPD, la información a los sujetos del ensayo de los derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición, no solo en la hoja de información, sino en el propio consentimiento; la disociación real de datos, la transferencia internacional de datos y cesión a filiales del promotor y el cumplimiento de medidas de seguridad de nivel alto.

El informe jurídico 509/2009<sup>203</sup>, de la Agencia Española de Protección de Datos establece claramente cuáles son las obligaciones legales que, en su competencia, deben incluirse en el consentimiento informado.

Señala el referido informe: “considerar que el consentimiento es informado será preciso dar cumplimiento al artículo 5.1 de la Ley Orgánica 15/1999, que establece que “Los interesados a los que se soliciten datos personales deberán ser previamente informados de modo expreso, preciso e inequívoco: a) De la existencia de un fichero o tratamiento de datos de carácter personal, de la finalidad de la recogida de éstos y de los destinatarios de la información. b) Del carácter obligatorio o facultativo de su respuesta a las preguntas que les sean planteadas. c) De las consecuencias de la obtención de los datos o de la negativa a suministrarlos. d) De la posibilidad de ejercitar los derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición. e) De la identidad y dirección del responsable del tratamiento o, en su caso, de su representante”.

La consideración de haber cumplido con el deber de informar según doctrina reiterada de la Audiencia Nacional corresponde al responsable del fichero.

A estos efectos, el informe jurídico 533/2008 de la Agencia Española de Protección de Datos<sup>204</sup>, sobre la aplicabilidad de la Ley Orgánica de Protección de Datos<sup>19</sup> a los datos disociados de ensayos clínicos, resulta concluyente.

Se señala concretamente: “De este modo, si los datos relacionados con el seguimiento del ensayo se encuentran asociados a datos que pudieran permitir la asociación de los mismos al concreto sujeto del mismos, como sucederá en caso de que aquéllos aparezcan asociados a un código establecido por el investigador, cabrá entender que el fichero se encuentra sometido a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, debiendo implantarse en el mismo las medidas de seguridad previstas en dicha Ley y su Reglamento de desarrollo. Este suele ser el procedimiento seguido en el ámbito de los ensayos clínicos, en los que será posible la identificación del sujeto del ensayo, incluso cuando alguno de los sujetos intervinientes en el mismo únicamente pueda acceder, en principio, a datos codificados”.

La Ley Orgánica de Protección de Datos<sup>19</sup>, en su artículo 32.1 y el Reglamento de 2007<sup>163</sup>, en su artículo 71.1 contemplan la posibilidad de establecer Códigos Tipo. Como sabemos, los códigos tipo son códigos deontológicos o de buena conducta o práctica profesionales. Desde ese punto de vista resulta muy positivo que la propia Farmaindustria inscribiera el 17 de junio de 2009 un código tipo de protección de datos personales en el ámbito de la investigación clínica y de la farmacovigilancia<sup>205</sup>. No siendo obligatorio, su fuerza proviene del propio organismo que decide autorregularse en esta materia, con lo que la empresa farmacéutica debiera considerarlo en adelante.

El Código Tipo de Farmaindustria<sup>205</sup> prevé la creación de dos ficheros, uno de ellos (Fichero de Investigación Clínica), cuya responsabilidad la traslada al Centro donde se desarrolla la investigación, pero siendo responsable del tratamiento el promotor del ensayo clínico. Un segundo fichero (Cuaderno de Recogida de Datos), cuyo responsable, tanto de éste como de su tratamiento, sería el promotor.

Al investigador y su equipo se le asignan las funciones de recoger los datos (adecuados, pertinentes y no excesivos) en relación con la finalidad del estudio, mantener los datos actualizados y veraces, el deber de secreto, cumplir las medidas de seguridad de nivel alto, obtener el consentimiento expreso y por escrito de los sujetos, informar a éstos de la existencia del fichero, de los derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición, así como de la dirección y responsable del fichero y de su representante. A nuestro modo de ver, el investigador no está preparado para llevar a cabo esta función ni lo va a hacer, pues, en la práctica, desconoce estas obligaciones y suponen aspectos secundarios de su estudio. Debiera ser el promotor el que pusiera los medios a través de la compañía, contratada para desarrollar la investigación en los diferentes centros (conocida como CRO) y asumiera los sobrecostes de la investigación clínica que por esta causa se produzcan.



Uno de los aspectos más interesantes es la fijación de la responsabilidad en la disociación real de datos al investigador, asignando a cada sujeto un código numérico o alfanumérico según un esquema de aleatorización generado por un bioestadístico, custodiando la relación de datos identificativos y códigos de disociación, o accediendo a ellos el monitor, auditor e inspector.

La comunicación entre el promotor y el investigador se realiza a través del monitor. El promotor no accede a datos personales, pero sí establece los criterios del tratamiento de los datos personales de los sujetos participantes. El monitor y la CRO se limitan a visualizar los datos personales a los que acceda, sin registrarlos.

El promotor es el verdadero responsable de la investigación. Siendo la mayoría de estudios multicéntricos e internacionales, uno de los mayores problemas se plantea con las comunicaciones de datos personales a otras empresas del grupo o a terceras compañías, pues en estos casos se debe exigir el consentimiento del afectado para la cesión de sus datos a las compañías del grupo. Si están en un país sin el mismo nivel de protección de datos que la UE, también se requiere el consentimiento del sujeto o la autorización del Director de la AEPD. Por otra parte, son aplicables a los ensayos clínicos las medidas de seguridad de nivel alto.

El Reglamento Europeo de Ensayos Clínicos de 2014<sup>24</sup>, establece en su artículo 3 el principio general de que “un ensayo clínico solo podrá realizarse si quedan protegidos los derechos, la seguridad y el bienestar de los sujetos y los datos obtenidos en el ensayo clínico van a ser fiables y consistentes”. Y el artículo 28.1 e) redunda en ese principio al consagrar que “sólo podrá llevarse a cabo un ensayo clínico si se (...) respeta el derecho del sujeto de ensayo a su integridad física y mental, y a su intimidad, como también se protegen sus datos de conformidad con la Directiva 95/46/CE”.

Además destacan los artículos 56 (Registro, procesamiento, tratamiento y almacenamiento de la información) y 93 (Protección de datos). El artículo

56 nos recuerda que “1.El promotor o, según proceda, el investigador registrará, procesará, tratará y conservará toda la información del ensayo clínico de modo que esta se pueda comunicar, interpretar y verificar con exactitud, al tiempo que se protege la confidencialidad de las historias clínicas y los datos personales de los sujetos de ensayo, de conformidad con el Derecho aplicable en materia de protección de los datos personales. 2.Se tomarán las medidas técnicas y organizativas apropiadas para que la información y los datos personales que se traten estén protegidos y evitar que se acceda a ellos, se divulguen, difundan, modifiquen o destruyan de modo no autorizado o ilícito, o que se pierdan accidentalmente, sobre todo cuando se transmiten a través de una red”.

Por su parte, el artículo 93 establece que “1. Los Estados miembros aplicarán la Directiva 95/46/CE al tratamiento de los datos personales que realicen en virtud del presente Reglamento. 2. El Reglamento (CE) nº 45/2001 se aplicará al tratamiento de los datos personales que la Comisión y la Agencia realicen en virtud del presente Reglamento”.

En correlación con lo anterior, el borrador del Proyecto de Reglamento de Ensayos Clínicos español de 2013<sup>45</sup>, en su artículo 3.2 recoge el principio de que “se deberá salvaguardar la integridad física y mental del sujeto, así como su intimidad y la protección de sus datos, de acuerdo con la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal”, añadiendo el artículo 3.7 que “El tratamiento, comunicación y cesión de los datos de carácter personal de los sujetos participantes en el ensayo se ajustará a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, y constará expresamente en el consentimiento informado”.

Finalmente, existen dos referencias novedosas en el borrador del Proyecto: la primera, en el artículo 9.11, en relación a las reclamaciones formuladas a las compañías de seguros, y la del artículo 42.4 en cuanto a la actividad de inspección de buena práctica clínica, exigiendo en ambos casos el cumplimiento de la Ley Orgánica de Protección de Datos.

## **6. DATOS SOBRE PARTICIPACIÓN DE LOS MENORES DE EDAD EN EL ÁMBITO DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS.**

Señala GALENDE<sup>206</sup> que entre algunas de las peculiaridades con que nos enfrentamos en la investigación clínica con menores de edad figuran que el hecho evidente de que los menores de edad no pueden ser considerados ni adultos pequeños ni un grupo homogéneo, sino distintos grupos de pacientes (neonatos, pre-escolares, escolares y adolescentes) existiendo, además, una gran variabilidad de enfermedades pediátricas<sup>207</sup>. Otros autores, como NIETO<sup>208</sup> añaden otros aspectos no desdeñables al decir que, tradicionalmente, las investigaciones pediátricas, no son investigaciones rentables para la industria farmacéutica y están siempre mediatizadas por la necesidad de sobreproteger a los sujetos de los riesgos de la investigación y por la intervención mediadora de los padres o tutores. También hay quien, como GALLEGO MELCÓN<sup>209</sup>, alude a otros condicionantes al resaltar la escasez de ensayos clínicos en la población pediátrica, el uso frecuente de fármacos fuera de indicación, la falta de pediatras investigadores en los Comité Ético de Investigación Clínica o el desconocimiento general de la normativa sobre ensayos clínicos pediátricos.

Son, por tanto, muchos los factores que influyen en la realización de estudios e investigaciones clínicas sobre la población pediátrica, y ello redundante en la complejidad de la misma, no solamente desde el punto de vista clínico y farmacodinámico, sino también, por supuesto, desde el punto de vista ético y legal.

Pero quizás, y de entrada, uno de los primeros problemas prácticos con que nos encontramos surge al no poder acceder a datos coincidentes y exactos sobre ensayos clínicos en los que participen menores de edad. PATHMA<sup>64</sup> y otros destacan que la industria farmacéutica destina una proporción del 65% de ensayos a adultos y el resto a niños. En una primera

aproximación, debemos partir necesariamente de los que se ofrecen en las Memorias anuales de actividad de la AEMED<sup>210</sup> en las que únicamente constan datos de ensayos clínicos globales autorizados con medicamentos o con productos sanitarios, y a partir de la memoria de 2007, se contienen ciertas referencias a los ensayos clínicos con menores de edad.

De los datos suministrados vemos que, globalmente, se produce un incremento lógico y paulatino en el número de ensayos clínicos autorizados en los últimos 16 años, tanto con medicamentos como con productos sanitarios, tal y como se deduce tanto de la Tabla II como del Gráfico I. De dicha tabla no puede inferirse qué ensayos eran pediátricos o cuales admitían además de adultos, a menores de edad. En el Gráfico II también podemos apreciar la evolución ascendente del número de autorizaciones en ambos tipos de ensayos clínicos. Sin embargo, quizás el dato más interesante es analizar que el incremento de ensayos clínicos con medicamentos ha sido notablemente menor que el que ha experimentado los ensayos clínicos con productos sanitarios. En el primer caso, hemos pasado de 534 estudios en el año 1997 a 745 en el año 2011, lo que implica un incremento aproximado del 40%. En cambio, en el supuesto de ensayos clínicos con productos sanitarios se ha pasado de 74 estudios a 156 en el mismo periodo de tiempo, lo que implica un incremento global superior al 110%.

Vemos, por tanto, que los promotores han aumentado notablemente su presencia en ensayos clínicos con productos sanitarios en detrimento de los ensayos clínicos con medicamentos, y que esa seguramente será la tendencia en los próximos años, hasta tal punto que hemos pasado de una proporción 1 a 7 en 1997 a casi 1 a 4 en el año 2011. Las razones del cambio seguramente se deben, aparte del avance científico que nadie pone en duda, a la enorme rentabilidad que el producto sanitario (stents, válvulas cardíacas) tiene para sus fabricantes. No tenemos datos desagregados en menores de edad.

**Tabla II**

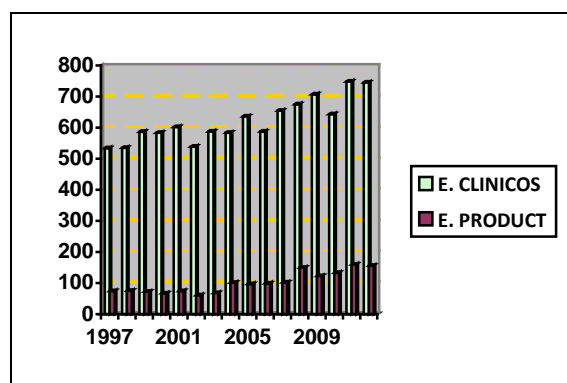
NÚMERO DE ENSAYOS CLÍNICOS AUTORIZADOS EN ESPAÑA (1997-2012)

AÑO	Ensayos con medicamentos	Ensayos clínicos con productos sanitarios
1997	534	74
1998	535	75
1999	587	72
2000	583	67
2001	602	74
2002	539	61
2003	588	68
2004	584	101
2005	636	97
2006	588	99
2007	655	102
2008	675	149
2009	707	123
2010	643	133
2011	748	160
2012	745	156

FUENTE: Elaboración propia a partir de datos de AEMED

**Gráfico 1**

NÚMERO DE ENSAYOS CLÍNICOS AUTORIZADOS EN ESPAÑA (1997-2012)



FUENTE: Elaboración propia a partir de datos de AEMED

Por Comunidades Autónomas, los datos publicados se limitan a los años 2001-2006, dejando de ser accesibles en esta última memoria. Se centralizan la inmensa mayoría de ensayos, por este orden, en Cataluña y

Madrid, y en un segundo nivel en la Comunidad Valenciana y Andalucía. Así, se deduce de la Tabla III. Ello es debido a que los centros sanitarios de investigación clínica punteros en España se encuentran ubicados en estas Comunidades.

**Tabla III**

PORCENTAJE DE ENSAYOS CLÍNICOS POR COMUNIDADES AUTÓNOMAS

<b>AÑO</b>	<b>Cataluña</b>	<b>Madrid</b>	<b>C. Valenciana</b>	<b>Andalucía</b>
<b>2001</b>	32,50	20,90	9,90	11,99
<b>2002</b>	31,51	23,36	9,88	12,72
<b>2003</b>	32,13	22,42	11,47	11,12
<b>2004</b>	29,55	22,77	11,74	10,77
<b>2005-2006</b>	27,28	24,11	12,46	10,31

FUENTE: Elaboración propia a partir de datos de AEMPS

Centrándonos en los datos oficiales sobre ensayos clínicos pediátricos, desgraciadamente solo están disponibles en la página de la AEMPS algunos relativos a porcentajes aislados. Así, se señala que en 2007 solo el 3,61% de los ensayos clínicos que se autorizaron tenían como sujetos a niños, un 0,90% tenía por sujetos niños y adultos y un 4,36% a niños, adultos y ancianos. En la memoria de 2008 solo se señala que un 9,6% de los ensayos incluía niños. Y es que los datos relativos a ensayos clínicos con menores de edad son todavía escasos, dispersos y no permiten comparación. En 2009, un 12% de los ensayos se dice que eran pediátricos. En 2010, la cifra se redujo hasta el 10%. En 2011, año en que se alcanza la cifra más alta de autorizaciones de la AEMPS, la tendencia se mantiene en torno al 10%, especificándose por la Agencia que “sin duda tiene también relación con la legislación europea de medicamentos pediátricos y la necesidad de realizar estudios en esta población en los nuevos medicamentos”. Finalmente, en 2012, se produce un nuevo incremento hasta el 12% de ensayos clínicos pediátricos.

Estos datos ya nos ofrecen una primera conclusión, y es la de que el número de ensayos clínicos pediátricos o en el que intervienen menores de edad autorizados por la AEMPS se mantiene constante entre un 10% y un 12%, en los últimos años lo que aplicándolo a los datos derivados de la Tabla II, podríamos estimar que en porcentajes numéricos brutos englobarían de unos 65 a unos 80 ensayos pediátricos anuales.

Como señalan CARCELÉN y FÁBREGA<sup>211</sup>, en el año 2000, el *Grupo Español de Farmacia Pediátrica* inició un registro de ensayos clínicos en niños, con la intención de conocer sus necesidades terapéuticas, poder dirigir la investigación pediátrica hacia donde más esfuerzo se requiere y evitar duplicidades. Este registro se tradujo en una base de datos que incluía los ensayos clínicos realizados en un grupo de hospitales desde el año 2000 a 2005<sup>212</sup>.

Igualmente, y con un espíritu más ambicioso, a fin de superar las dificultades, determinados países europeos (Italia, Francia, Reino Unido y España) decidieron crear, a partir del 1 de julio de 2004 una herramienta *on-line* que, como destacaban DANÉS y otros<sup>213</sup>, sería útil para promocionar y coordinar la investigación de fármacos en niños en Europa y para identificar áreas en las que es necesario investigar. Por otra parte suponía el primer registro europeo de ensayos clínicos pediátricos<sup>214</sup>. Desgraciadamente, 10 años después, y entre otras razones por la legislación europea al respecto, el intento no se pudo configurar como una referencia y, en la actualidad ha dejado de utilizarse por la creación y regulación del Registro Europeo de Ensayos Clínicos. En el citado registro llegaron únicamente a introducirse 33 estudios planeados, 151 empezados, 25 cerrados al reclutamiento de pacientes, 40 completados, 5 interrumpidos y 5 publicados.

El artículo 57 del *Reglamento (CE) Nº 726/2004 del Parlamento Europeo y del Consejo de 31 de marzo de 2004*<sup>215</sup>, 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 estableció que la Agencia Europea de

Medicamentos (EMA) debía de crear una base de datos accesible al público sobre los medicamentos autorizados en la Comunidad, la denominada base de datos *Eudra-Pharm*. En dicho artículo se dispuso asimismo que, cuando procediese, la base de datos también incluiría referencias a datos sobre los ensayos clínicos en curso o ya efectuados, contenidos en la base de datos sobre ensayos clínicos prevista en el artículo 11 de la *Directiva 2001/20/CE*, la denominada base de datos EudraCT<sup>216</sup>.

En cumplimiento de ello, la Unión Europea mantiene, por tanto, una base de datos desde el 1 de mayo de 2004 donde se introducen obligatoriamente todos los ensayos clínicos autorizados, incluyendo los pediátricos. Además, y en relación al tema que nos ocupa, con fecha 4 de febrero de 2009, se publicó en el Diario Oficial de la Unión Europea una Comunicación de la Comisión (2009/C-28/01)<sup>217</sup> denominada “Orientaciones relativas a la información sobre ensayos clínicos pediátricos que debe introducirse en la base de la Unión Europea sobre ensayos clínicos (EudraCT) y a la información que debe hacer pública la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) de conformidad con el artículo 41 del Reglamento (CE) nº 1901/2006”, que complementó la citada regulación.

Estas orientaciones pretenden “aumentar la disponibilidad de información sobre el uso de medicamentos pediátricos y evitar la repetición innecesaria de estudios”, como se señala en la propia Exposición de Motivos, estando destinada a “toda la población, legos, pacientes y familias, profesionales de la salud, investigadores y académicos, así como a la industria y a los reguladores”. Se pretende así integrar en la base de datos europea una información pública mínima, relativa al protocolo del ensayo y a los resultados, a través de una página *web* abierta y específica, y sobre todo, actualizada con regularidad. En dicha página encontramos desde normativa a guías de buenas prácticas, acceso a la base de datos, cuestiones técnicas de la misma y datos estadísticos desde su puesta en funcionamiento.



La base de datos europea se vincula desde 2011 con un registro público accesible a través de internet<sup>217</sup> que nos suministra por primera vez información precisa y además suministrada por los promotores de ensayos clínicos con medicamentos autorizados en los 27 estados miembros de la Unión Europea, Islandia, Liechtenstein y Noruega. Hasta la fecha (marzo de 2014) existen 22.653 ensayos registrados.

Según los últimos datos disponibles, con arreglo al informe web de la EMEA de febrero de 2014<sup>219</sup>, desde 1 de mayo de 2004 hasta febrero de 2014 se declaran en el registro un total de 39.572 ensayos clínicos. Del total de estudios registrados un 79% son comerciales, un 20% son no comerciales y un 1% no indican nada.

En la Tabla IV podemos observar el número de ensayos registrados anualmente. En el Gráfico 2 vemos la misma evolución, produciéndose un descenso acusado a partir de 2008, manteniéndose en los últimos años entre los 5500 y 6000 registros anuales.

**Tabla IV**

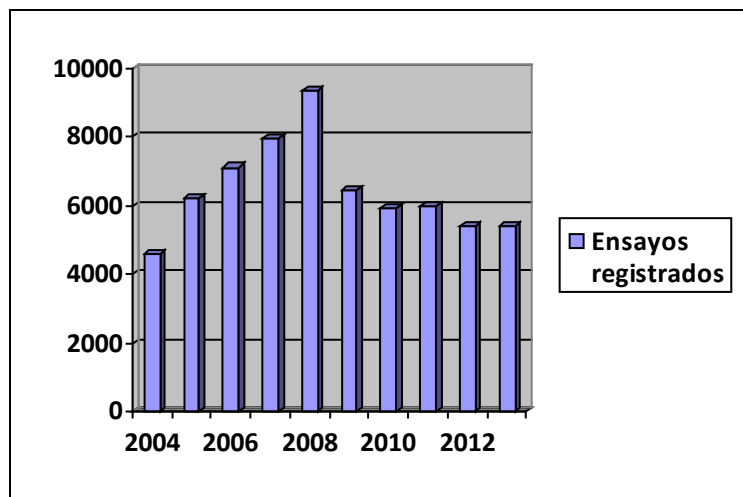
NÚMERO DE ENSAYOS CLÍNICOS REGISTRADOS EN EUDRA-CT

<b>AÑO</b>	<b>NÚMERO DE ENSAYOS REGISTRADOS</b>
<b>2004</b>	<b>4613</b>
<b>2005</b>	<b>6214</b>
<b>2006</b>	<b>7124</b>
<b>2007</b>	<b>7987</b>
<b>2008</b>	<b>9334</b>
<b>2009</b>	<b>6441</b>
<b>2010</b>	<b>5914</b>
<b>2011</b>	<b>6011</b>
<b>2012</b>	<b>5399</b>
<b>2013</b>	<b>5406</b>

FUENTE: Elaboración propia a partir de datos de EUDRA-CT

## Gráfico 2

NÚMERO DE ENSAYOS CLÍNICOS REGISTRADOS EN EUDRA-CT



Fuente: Elaboración propia a partir de datos de EUDRACT

Pero, nos interesa especialmente conocer, de entre todos los registrados el porcentaje y número de ensayos clínicos pediátricos. Como la *web www.clinicaltrialsregister.eu* nos ofrece la posibilidad de filtrar los ensayos con menores de edad, explotando los datos, obtenemos los siguientes resultados que se observan en la Tabla V. En la misma puede observarse que de los 22.653 registrados, un 13,15% (2.980 ensayos) incluyen a menores de 18 años. Sobre ese total, como datos más específicos, un 9,64% incluyen a adolescentes (2.185 ensayos, lo que supone un 73,22% del total), un 8,09% a niños (1.834 ensayos, lo que supone un 61,5% del total) y 1,50% a neonatos (341 estudios, lo que supone un 11,4% del total).

**Tabla V**

ENSAYOS CLÍNICOS PEDIÁTRICOS EUROPEOS

POBLACIÓN QUE INCLUYE	EUROPEOS GLOBAL PEDIÁTRICOS	PORCENTAJE SOBRE TOTAL (22.653 EC)
Menores 18	2.980	13,18 % (100%)
Adolescentes	2.185	9,64 % (73,22%)
Niños	1.834	8,09 % (61,54%)
Neonatos	341	1,50 % (11,44%)

FUENTE: Elaboración propia a partir de los datos obtenidos en la base europea

Si nos centramos en los ensayos pediátricos registrados en los que interviene España (5.341 ensayos), los datos que obtenemos están reflejados en la Tabla VI, concluyendo que un 12,76% (682 ensayos) incluyen a menores de 18 años, y entre ellos, un 10,27% a adolescentes (551 ensayos, lo que supone un 80,7%), un 7,60% a niños (406 ensayos, lo que supone un 59,5% del total) y 1,27% a neonatos (68 estudios, lo que supone un 9,97% del total). De estos datos concluimos que España, según la base de datos europea, se encuentra dentro de la media europea de ensayos clínicos pediátricos (12-13%).

**Tabla VI**

ENSAYOS CLÍNICOS PEDIÁTRICOS EUROPEOS EN QUE INTERVIENE ESPAÑA

POBLACIÓN QUE INCLUYE	EUROPEOS GLOBAL PEDIÁTRICOS INTERVIENE ESPAÑA	PORCENTAJE SOBRE TOTAL (5.341 EECC)
Menores 18	682	12,76 % (100%)
Adolescentes	551	10,31 % (80,7%)
Niños	406	7,60 % (59,5%)
Neonatos	68	1,27 % (9,97%)

FUENTE: Elaboración propia a partir de los datos obtenidos en el Registro Europeo

Es también destacable que en España, muy recientemente (enero de 2013), se ha puesto en funcionamiento por parte de la AEMPS el Registro Español de Ensayos Clínicos<sup>220</sup>, público, libre y gratuito, en cumplimiento de lo previsto en el artículo 62.1 de la Ley del Medicamento de 2006, cuando señala que “Los ensayos clínicos autorizados por la Agencia Española de los Medicamentos y Productos Sanitarios formarán parte de un registro nacional de ensayos clínicos público y libre que será accesible en las condiciones que reglamentariamente se determine”.

Este registro incluye, como señala la propia Agencia en su página web, de modo obligatorio y de forma inmediata, los ensayos clínicos con medicamentos de uso humano autorizados por la AEMPS, desde el 1 de enero de 2013, excepto los ensayos clínicos de fase I que no incluyan población pediátrica. Más adelante se publicarán también aquellos estudios observacionales con medicamentos que se realicen en nuestro país. Finalmente, la voluntad de la AEMPS es que el registro quede abierto también en el futuro para otros estudios que de manera voluntaria quieran inscribirse en este registro.

En los 15 primeros meses de funcionamiento (datos a 1 de marzo de 2014), se habían registrado 734 ensayos clínicos, de los que 103 eran de carácter pediátrico (un 14,05 %), cifra ligeramente superior a la oficial suministrada hasta ahora. No obstante, todavía son muy pocos meses para sacar con fiabilidad datos concluyentes y entendemos que esta cifra se rebajará algún punto porcentual conforme evolucione, al ser superior a los datos ofrecidos por la AEMPS.

Finalmente, resulta referencia obligada el registro de ensayos clínicos que funciona en Estados Unidos desde octubre de 2001<sup>221</sup> con datos de 163.376 ensayos clínicos a marzo de 2014, y que resulta mantenido por Institutos Nacionales de Salud, agencias federales y empresas privadas que abarcan más de 185 países. De la citada base, se extrae que del total de estudios clínicos existen 35.465 en los que participan o han participado menores de 18 años, lo que supone un porcentaje del 21,70% respecto del

total. Respecto a España también constan 6.143 ensayos clínicos que se han realizado o vienen realizándose en nuestro país de los cuales 903 incluyen a pacientes menores de 18 años (un 14,69% del total de ensayos).

Sintetizando los datos obtenidos anteriormente, observamos en la Tabla VII que, si bien los datos no son coincidentes en la totalidad de los casos, con carácter aproximado podemos concluir que, entre un 10 y un 14% de los ensayos clínicos que se realizan, son de carácter pediátrico, incluyendo la población, en sus distintas edades, menor de 18 años. Y en España igualmente coinciden sus porcentajes dentro de este mismo rango. Sin embargo, esta cifra es inferior a la que reflejan las bases de ensayos clínicos de Estados Unidos que oscilaría alrededor del 21-22%. Las causas las podemos encontrar en una mayor investigación pediátrica en Estados Unidos fructificando, desde hace años, los grupos de investigación sobre enfermedades infantiles.

En todo caso son de alabar los esfuerzos de la Unión Europea y de España en los últimos años por poner orden en una cuestión que consideramos trascendental dentro de la genérica de los ensayos clínicos y que por vez primera empieza a ofrecer datos aproximados.

**Tabla VII**

**PORCENTAJE DE ENSAYOS CLÍNICOS PEDIÁTRICOS (DIVERSAS FUENTES)**

<b>Origen de los datos</b>	<b>Porcentaje Ensayos Clínicos Pediátricos</b>
Memorias AEMPS	10-12%
Base de Datos Europea	13,18%
Base de Datos Europea (España)	12,76%
Base de Datos Estados Unidos	21,70%
Base de datos EE.UU. (España)	14,69%
España-Base de datos AEMPS	14,05%

FUENTE: Elaboración propia a partir de los datos obtenidos en distintas bases de datos.

## 7. RECAPITULACIÓN

A continuación, realizamos una recapitulación de los aspectos más destacados observados hasta ahora, como síntesis del marco teórico sobre el que desarrollaremos nuestro trabajo práctico:

- 1) La experimentación clínica con seres humanos es una cuestión controvertida que además se complica cuando los sujetos del ensayo son personas menores de edad.
- 2) La Declaración de Helsinki continúa siendo el referente ético obligado a nivel mundial cuando hablamos de investigación clínica. La legislación española viene asumiendo esta Declaración desde 1978. En consecuencia, los principios éticos que se encuentran en la misma han adquirido un carácter vinculante en nuestro ordenamiento jurídico.
- 3) La normativa existente sobre ensayos clínicos es relativamente reciente y ha venido siendo tutelada por los dictados de la Unión Europea, mediante la trasposición de diversas directivas y la exigencia del cumplimiento de los Reglamentos comunitarios.
- 4) La realización de ensayos clínicos con menores de edad está supeditada a la existencia de un interés específico para la población pediátrica, relacionado directamente con la enfermedad padecida por el sujeto del ensayo, y únicamente para validar resultados ya realizados con mayores de edad. Por ello, el investigador debe obligatoriamente realizar un análisis beneficio-riesgo, debiendo primar el primero y minimizar el segundo.
- 5) Para participar en un ensayo clínico se exige la mayoría de edad, o en su defecto, el consentimiento de los representantes legales y del menor si es mayor de 12 años. Existe una tendencia a respetar la

voluntad del sujeto participante, aun no alcanzando dicha edad, en función del grado de madurez.

- 6) El papel del menor y de su grado de madurez es creciente en el ensayo clínico hasta el punto de ser el eje que decide, su participación inicial y su continuación en el ensayo clínico. No quedan bien solucionados los posibles conflictos entre representantes y representado en cuanto a la participación o retirada en el supuesto de opiniones enfrentadas cuando son menores de edad pero mayores de 12 años. Con todo, la negativa razonada y expresada de una manera tajante hace inviable en la práctica su inclusión
- 7) El consentimiento del sujeto del ensayo viene precedido de una fase de información y comprensión, adaptada y adaptable a la edad y a las circunstancias concretas. La hoja de información clínica se convierte, no en un mero trámite, sino en la prueba de la traslación al sujeto de la obligación legal, que debe venir complementada con una explicación verbal razonada al menor y a sus representantes legales del contenido del ensayo.
- 8) La relación médico paciente adquiere especial importancia en los ensayos clínicos, y específicamente, cuando hablamos de menores de edad. Debemos ser especialmente cuidadosos en el respeto a la normativa relativa a la intimidad, confidencialidad y protección de datos.
- 9) Se observa una creciente preocupación por la regulación y control de los ensayos clínicos. La Unión Europea tomó como referente las bases de datos públicas existentes en Estados Unidos de América para crear un modelo semejante donde poder registrar y controlar los ensayos clínicos que afectaren a algún país comunitario. Es de aplaudir también la iniciativa española, a través de la Agencia Española de Medicamentos, si bien todavía son escasos los datos que se ofrecen.

- 10) Las bases de datos disponibles revelan que, aproximadamente, entre un 10% y un 14% del global de ensayos clínicos realizados en España, participan personas menores de edad, lo que refleja que no se trata de una cuestión menor.



## **SEGUNDA PARTE. ESTUDIO PRÁCTICO:**

### **CONSIDERACIONES ÉTICO-LEGALES EN RELACIÓN A LOS ENSAYOS CLÍNICOS PEDIÁTRICOS DE LA REGIÓN DE MURCIA.**

#### **1. CONSIDERACIONES PREVIAS**

Una vez fijados los aspectos teóricos de la cuestión, hemos querido buscar una perspectiva práctica, analizando el nivel de cumplimiento de algunos aspectos éticos y legales en los ensayos clínicos pediátricos realizados en la Región de Murcia durante los años 2006-2012. Para ello, nos hemos centrado en el Área I de Salud (Murcia-Oeste), que es aquella a la que pertenece el Hospital Clínico Universitario “Virgen de la Arrixaca”, centro sanitario de referencia en la Región de Murcia y que aglutina, en la práctica, la totalidad de los ensayos clínicos pediátricos realizados en la Región en este periodo. Identificados el número de ensayos clínicos presentados a evaluación en el Comité Ético de Investigación Clínica, hemos comprobado si se llegan o no a cumplir, y en qué porcentaje, las variables que más adelante se especifican relacionadas con la normativa legal y ética de aplicación en España.

Se ha considerado relevante este periodo pues se produce tras la entrada en vigor de la Ley del Medicamento de 2006<sup>21</sup>, del Real Decreto de Ensayos Clínicos 223/2004<sup>19</sup>, y la *Orden SCO 256/2007*<sup>54</sup>, normas básicas que regulan en la actualidad la celebración de los ensayos clínicos.

Hay que destacar que esta investigación está basada en los protocolos, las Hoja de Información al Paciente y otros documentos remitidos al Comité Ético de Investigación Clínica por los promotores de los estudios clínicos

pediátricos, considerando, en principio, suficiente la comprobación de la citada documentación.

En definitiva, supone buscar un sentido eminentemente práctico al presente trabajo, analizando los aspectos éticos y legales básicos y su adecuación a la normativa existente, a los efectos de poder sacar conclusiones que sirvan de recomendaciones que ayuden a mejorar la evaluación por parte de los Comité Ético de Investigación Clínica y a situarnos en la realidad de la calidad científica que vivimos en la actualidad.

Finalmente, si bien el estudio se centra en la Región de Murcia, consideramos que muchas de las conclusiones que se obtienen son extrapolables a otros contextos, habida cuenta de que, en su gran mayoría, los ensayos clínicos son multicéntricos e internacionales.

Realmente el primer problema lo hallamos a la hora de lograr un criterio para diferenciar qué aspectos son considerados legales y cuáles son éticos. SANCHEZ-CARO<sup>12</sup> clasifica como éticas las cuestiones relativas a la protección de datos y el consentimiento informado. GALENDE<sup>222</sup> realiza una interpretación extensiva, en función de los 4 principios éticos básicos que comprende los siguientes aspectos:

- a) En cuanto al principio de no maleficencia: la validez científica de los ensayos, que contenga una hipótesis plausible (justificación y objetivos), una corrección metodológica (asignación aleatoria y placebo), un tamaño de la muestra adecuado y la competencia del equipo investigador. Además incluye las cuestiones relativas a los ensayos sin beneficio terapéutico para el sujeto.
- b) En cuanto al principio de justicia incorpora las cuestiones relativas a los criterios de selección (inclusión y exclusión), poblaciones vulnerables (menores e incapaces), previsión de compensación por daños (seguro) y repercusión social y económica del ensayo.

- c) El principio de autonomía englobaría las cuestiones de consentimiento informado, voluntariedad, información, comprensión y confidencialidad.
- d) Finalmente, el principio de no maleficencia, abarcaría los problemas relativos a la relación riesgo/beneficio y de riesgo no superior al mínimo.

DE MONTALVO<sup>223,224</sup> considera aspectos legales los relativos a consentimiento informado e hoja de información, confidencialidad de datos y seguro. LAMAS MEILÁN<sup>225</sup> entiende englobados dentro de los aspectos éticos los relativos a riesgos y beneficios del ensayo, valoración y justificación del tratamiento en el grupo control o placebo, previsión de interrupción del ensayo por falta de eficacia o seguridad, acceso a la medicación del ensayo, valoración de conflictos de interés, valoración de políticas de publicación del ensayo, inclusión de poblaciones vulnerables y justificación de su potencial beneficio. Por otra parte también considera que los aspectos legales comprenden las cuestiones relativas a responsables del ensayo (promotor, investigador), cumplimiento de las Normas de Buena Práctica Clínica y Declaración de Helsinki, póliza de seguros, manejo de muestras y datos de los pacientes, confidencialidad, notificación al Ministerio Fiscal en menores de edad y valoración de consentimiento informado.

Vemos por tanto, que no va a resultar sencillo diferenciar tajantemente ambas cuestiones, porque creemos que todas comparten los dos aspectos o porque, en definitiva, son las dos caras de la misma moneda, ya que las cuestiones éticas son exigidas por la legislación vigente, y, por lo tanto, se han positivado, sin perder su carácter inicial. Por otra parte, resulta necesario, a la hora de realizar un estudio de este tipo, y en aras a una mayor claridad, abordar con carácter previo también el análisis de los aspectos metodológicos de los ensayos.

Esta conclusión ya la alcanzaron algunos autores como KARLBERG y SPEERS<sup>226</sup> cuando señalaron que en la revisión ética de los proyectos de

investigación en seres humanos y la realización de las investigaciones, los investigadores y los miembros del CE deben tener en cuenta tanto los requisitos institucionales como las leyes pertinentes. Las normas legales y los principios éticos no siempre coinciden, y ambos difieren ampliamente en las distintas jurisdicciones. Ninguna guía para la ética en la investigación en seres humanos puede proporcionar respuestas universales para todos los asuntos éticos de las investigaciones en las que participan seres humanos o reflejar la amplia diversidad de los requisitos legales en todo el mundo.

En consecuencia con lo expuesto, hemos acordado desarrollar el trabajo analizando primero unos aspectos metodológicos previos, que son comunes a todos los ensayos y posteriormente centrarnos en unas consideraciones conjuntas ético-legales, entendiendo, como hemos justificado, que no resulta conveniente establecer una línea divisoria tajante entre ambos campos, pues entendemos que entre los aspectos éticos y legales se comparten demasiados puntos.

## **2. OBJETIVOS**

El objetivo principal que nos hemos planteado se centraliza en analizar el nivel de cumplimiento de los principales requisitos ético-legales en los ensayos clínicos pediátricos evaluados en la Región de Murcia durante los años 2006-2012. Con ello, lograremos conocer la realidad actual de los documentos básicos de ensayos clínicos pediátricos que se presentan a los Comité Ético de Investigación Clínica, a los efectos de poder establecer un punto de partida que sirva para futuras comparaciones, y en posteriores etapas, conocer el porcentaje de mejora.

Igualmente, nos proponemos realizar una lectura crítica entre la teoría y la realidad, destacando aquéllos puntos que consideramos plantean problemas a la hora de aplicarlos prácticamente.

Finalmente nos hemos propuesto que las conclusiones obtenidas sirvan de guía práctica a la hora de la evaluación de los ensayos clínicos pediátricos proponiendo a los diversos Comité Ético de Investigación Clínica amplias líneas de mejora.

### **3. METODOLOGÍA**

Partimos de la idea de que el presente trabajo se trata de un estudio que tiene por objeto la descripción del nivel de cumplimiento de determinadas variables objetivas relacionadas con los aspectos metodológicos, legales y éticos de los ensayos clínicos pediátricos, sin considerar hipótesis causales o de otro tipo. Este tipo de estudios descriptivos son una clase de estudios metodológicos que tienen como finalidad deducir unos hechos o circunstancias que se presentan, todo ello con la finalidad de determinar la prevalencia de ciertas variables.

La obtención de la información necesaria para el desarrollo de la investigación se ha realizado mediante el análisis de los protocolos y hojas de información al paciente (HIP) de los ensayos clínicos pediátricos con medicamentos (archivos-maestro) existentes en el Comité Ético de Investigación Clínica del Área I (Murcia-Oeste), por ser el área de referencia para investigación pediátrica en la Región de Murcia y que aglutina, en la práctica, la unanimidad de este tipo de estudios clínicos. En teoría, solamente las Áreas de Salud I (Murcia-Oeste) y II (Cartagena), cuentan con Comité Ético de Investigación Clínica y Servicio de Pediatría. Sin embargo, por tradición investigadora y referencia regional en pediatría, todos los ensayos clínicos pediátricos del citado periodo (2006-2012), han sido ejecutados en el Área I de Salud.

Para desarrollar el trabajo hemos realizado, en primer lugar, una búsqueda bibliográfica y legal del marco teórico para concretar en una segunda etapa los aspectos a estudiar. Posteriormente, hemos abordado una concreción espacial y temporal en la que realizar el estudio, con el consiguiente análisis de campo. Una vez obtenida la información, se ha

explotado y obtenido los resultados y, finalmente, hemos realizado unas conclusiones. Hemos seguido pues, las fases de la investigación científica.

### 3.1 **Ámbito espacial**

El Estatuto de Autonomía de la Región de Murcia, aprobado por *Ley Orgánica 4/1982, de 9 de junio*<sup>227</sup>, en su artículo 11.1, atribuyó a la Comunidad Autónoma de la Región de Murcia el desarrollo legislativo y la ejecución de sanidad, higiene, ordenación farmacéutica y coordinación hospitalaria, en general, incluida la de la Seguridad Social, sin perjuicio de lo dispuesto en el número 16 del artículo 149.1 de la Constitución<sup>69</sup>. El *Real Decreto 1474/2001, de 27 de diciembre, sobre traspaso a la Comunidad Autónoma de la Región de Murcia*<sup>228</sup> de las funciones y servicios del Instituto Nacional de la Salud, dispuso la transferencia a la Región de Murcia de las funciones y servicios, así como de los bienes, derechos, obligaciones, medios personales y créditos presupuestarios correspondientes al Instituto Nacional de la Salud con efectos del día 1 de enero de 2002. Tras ello, el *Decreto Regional 93/2001, de 28 de diciembre*<sup>229</sup>, estableció la aceptación de tales competencias por la Comunidad Autónoma de la Región de Murcia y su atribución a la Consejería de Sanidad, para su ejercicio por medio del Servicio Murciano de Salud, ente instrumental dependiente de la misma, a excepción de las facultades de inspección que quedaron adscritas a la propia Consejería de Sanidad. Como consecuencia de ello y, desde dicho momento, el Servicio Murciano de Salud se encargó de ejercer las competencias de gestión y prestación de la asistencia sanitaria a la población en el ámbito de esta Comunidad Autónoma, hasta entonces atribuidas al INSALUD.

La *Ley 4/1994, de 26 de julio, de Salud de la Región de Murcia*<sup>230</sup>, estructuró el mapa sanitario a través de las Áreas y Zonas Básicas de salud. A su vez, el *Decreto número 148/2002, de 27 de diciembre de 2002, por el que se estableció la estructura y funciones de los órganos de participación, administración y gestión del Servicio Murciano de Salud*<sup>231</sup> determinó que

para el ejercicio de las funciones que tiene atribuidas, el Servicio Murciano de Salud se estructuraba en órganos centrales y periféricos, figurando entre estos últimos originalmente las Gerencias de Atención Primaria y de Especializada. Sin embargo, y tras una primera experiencia positiva adquirida al implantar gerencias únicas a partir de 2005 en las áreas de salud III (Lorca), IV (Noroeste) y V (Altiplano), se vio la conveniencia de avanzar en este proceso. La aprobación de la *Orden de 24 de abril de 2009*<sup>232</sup>, de la Consejería de Sanidad y Consumo, por la que se estableció el último Mapa Sanitario de la Región de Murcia, y que distribuyó en nueve áreas de salud el territorio de la Región de Murcia, frente a las seis áreas previstas en el Decreto 27/1987<sup>233</sup>, impuso la necesidad de adecuar la actual estructura a las nuevas áreas de salud. Así, desde 2010 se extendió el modelo al resto de áreas, para conseguir una mejor prestación sanitaria, e integrando bajo una misma dirección de los dispositivos asistenciales que hasta ese momento se encontraban adscritos a las Gerencias de Atención Primaria y Especializada.

El Área I de Salud (Murcia-Oeste) es una organización de servicios sanitarios públicos perteneciente al Servicio Murciano de Salud que presta servicios sanitarios a la población adscrita al Área I de Salud de la Región de Murcia, que incluye 14 zonas de salud. Su hospital, el Hospital Clínico Universitario “Virgen de la Arrixaca”, es además referencia para toda la Comunidad Autónoma. Para población pediátrica es el único en el municipio de Murcia, y sirve como referencia obligada en muchas áreas específicas de pediatría y en investigación.

La estructura asistencial del Área de Salud I (Murcia-Oeste) está conformada por los siguientes dispositivos:

- a) El Hospital Clínico Universitario “Virgen de la Arrixaca”. En él se sitúan las consultas externas, el edificio de hospitalización de adultos, el de docencia y dirección, los hospitales materno-infantil



y de día, así como los edificios anexos de lavandería, talleres, anatomía patológica, etc. En su conjunto dispone de 27 quirófanos, 123 locales de consultas externas, 40 puestos de hospital de día, 863 camas y diverso equipamiento tecnológico de referencia para la Región de Murcia.

- b) El Centro de Especialidades “Dr. Quesada Sanz”.
- c) Los Centros de Salud de Alcantarilla Casco, Alcantarilla Sangonera, Alhama de Murcia, Mula, Espinardo, Murcia/San Andrés, La Nora, Nonduermas, La Alberca, Algezares, El Palmar, Campo de Cartagena, Sangonera la Verde y Aljucer.
- d) Los consultorios locales de Sangonera la Seca, Barqueros, La Costera, El Berro, El Canarico, Las Canadas, P. Librilla, Pliego, Albudeite, Campos del Rio, Casas Nuevas, Fuente Librilla, La Puebla de Mula, Yéchar, El Puntal, Guadalupe, Jabalí Nuevo, Puebla de Soto, Rincón de Beniscornia, Era Alta, La Raya, Rincón de Seca, San Ginés, Santo Angel, Los Garres, Lobosillo, La Murta, Avilese, Baños y Mendigo, Gea y Truyols, Los Martinez del Puerto, Sucina y Valladolides.
- e) El Punto de Atención Continuada (PAC) Campo de Cartagena y los Puntos de Especial Aislamiento (PEA) de Librilla y Campos del Rio.
- f) Las Unidades Ginecológicas de Apoyo (UGA) de Alcantarilla, San Andrés I y San Andrés II.
- g) Cuidados paliativos: tres Equipos de Soporte de Atención Domiciliaria.
- h) Recursos extrahospitalarios de Salud Mental: Centros de Salud Mental de Alcantarilla, Virgen de la Arrixaca, Mula y San Andrés; Centro de Ayuda al Drogodependiente (CAD) de Murcia.

Estos centros sanitarios tienen adscrita la población protegida de la Región de Murcia que reside en el territorio que comprende el Área de Salud I (Murcia-Oeste).

### **3.2 Ámbito temporal**

Se ha limitado el estudio a los ensayos clínicos pediátricos presentados a evaluación en los citados Comités durante los años 2006-2012. Se ha considerado este periodo por ser significativo para la obtención de datos suficientes archivados por parte del Comité Ético y por abarcar la entrada en vigor de la Ley del Medicamento de 2006<sup>21</sup>, del Real Decreto de Ensayos Clínicos 223/2004<sup>19</sup>, y de las Normas de Buena Práctica Clínica de 2007<sup>54</sup>.

### **3.3 Población de referencia**

La población de referencia es la población menor de 18 años atendida en el Área I de Salud. En la práctica asistencial, población pediátrica es aquella menor de 11 años, pues a partir de esa edad son atendidos, salvo contadas excepciones, a través del Hospital General y no Infantil. El “II Plan Estratégico Nacional de la Infancia y Adolescencia (2013-2016)”<sup>234</sup> contempla el incremento progresivo de la edad pediátrica, primero hasta los 14 años y posteriormente hasta los 18 años, demanda histórica de la Asociación Española de Pediatría.

Si bien la mayoría de edad sanitaria está fijada por la Ley de Autonomía del Paciente<sup>3</sup>, en los 16 años, la realización de ensayos clínicos está exceptuado de este régimen general, aplicándose las normas sobre mayoría de edad, por lo que se analizarán todos los ensayos que engloben pacientes menores de edad. Por lo tanto, si bien en la práctica asistencial no podemos considerar edad pediátrica a los incluidos entre los 11 y 18 años, en nuestro estudio los consideraremos como tales. Además hay que tener en cuenta que si bien el Hospital Clínico Universitario “Virgen de la Arrixaca” no es el único hospital pediátrico en la Región, sí es el único con determinadas

especialidades pediátricas que le hacen ser referencia regional y el único que realiza investigación pediátrica.

A nivel nacional, y tal como se señala en el referido “II Plan Estratégico Nacional de la Infancia y Adolescencia (2013-2016)<sup>234</sup>”, el número de personas entre 0 y 17 años de edad en España es de 8.348.433, según cifras del Censo a 1 de noviembre de 2011, lo que constituye el 17,83% de la población total del país. Las mayores densidades de población infantil y adolescente están en el sur, y el mayor nivel de crecimiento demográfico, se produce en las comunidades de la mitad suroeste frente a las del nordeste.

En la Región de Murcia, según la base de datos del Instituto nacional de Estadística (INE), a julio de 2012, existían 308.401 personas menores de edad. Por grupos destacan, 17.451 neonatos (0-1 años), 216.093 (de 0 a 11 años) o 92.308 entre 12 y 17 años (menores maduros). Sobre una población total de 1.476.957 de la Comunidad Autónoma, esta población representa el 20,88% del total, lo que confirma esa sobrepoblación señalada por los datos del INE.

En definitiva, ello implica que la población potencial, sujetos de ensayos clínicos pediátricos en la Región de Murcia, será ligeramente superior a la media nacional.

### **3.4 Variables**

Para la realización del estudio descriptivo se han fijado dos grandes apartados: los aspectos metodológicos previos y los aspectos ético-legales. En ambos se han fijado las variables dicotómicas que se han considerado más trascendentes y habituales en la evaluación que realizan los Comité Ético de Investigación Clínica.

### 3.4.1 Aspectos metodológicos previos

Hemos analizado lo siguiente:

- Número y especialidad de los ensayos pediátricos del Área I: se ha incluido la subespecialidad médica dentro de la pediatría que analiza el ensayo (oncología, neumología, etc.)
- Tipo de promotor: Se ha analizado si el ensayo tiene un carácter comercial o no comercial, entendiendo estos últimos aquéllos que carece el promotor de ánimo de lucro (fundaciones, o entidades análogas).
- Tipo de ensayo: Se ha constatado si el ensayo es considerado de fase I (pequeños grupos de seres humanos sanos), II (pequeños grupos de pacientes enfermos), III (grandes grupos de pacientes) o IV (seguimiento post-comercialización). Se han fijado además las siguientes alternativas:
  - o Abierto (no enmascarado) o cerrado (simple ciego, doble ciego o triple ciego).
  - o Controlado o no controlado.
  - o Aleatorizado o no aleatorizado.
  - o Paralelo o cruzado.
- Criterios de inclusión y exclusión: se ha comprobado si se especifican o no.
- Compromiso del investigador: se ha comprobado si existe o no.
- Memoria económica: se ha verificado si se ha presentado o no.
- Cuaderno de recogida de datos: se ha verificado si se ha presentado o no.
- Solicitud de aclaraciones al promotor: se especifica si se han formulado o no por parte del Comité Ético de Investigación Clínica.

Y para ello se ha comprobado el cumplimiento de las siguientes cuestiones en cada uno de los estudios:

1. Ámbito de estudio: en función de que el ensayo se realice en uno o en varios centros, en España o en varios países. Opciones: Unicéntrico-multicéntrico-nacional-internacional.
2. Periodo de estudio en años: duración prevista inicial del ensayo.
3. ¿Establece criterios de inclusión y exclusión de pacientes? Se cumplida esta variable si el protocolo del ensayo recoge los criterios concretos de inclusión y exclusión de pacientes. (SI/NO)
4. ¿Establece procedimientos de aleatorización? Se ha considerado cumplida esta variable si el protocolo del ensayo recoge el procedimiento concreto que va a utilizarse para incluir de forma aleatoria a los pacientes a un grupo u otro. (SI/NO)
5. ¿Se justifica el tamaño muestral? Se ha considerado cumplida esta variable si el protocolo del ensayo recoge ellas razones por las que considera que el número de pacientes propuestos como mínimo son suficientes para llevar el ensayo a cabo. (SI/NO)
6. ¿Se informa de la seguridad y de los efectos adversos? Se ha considerado cumplida esta variable si el protocolo del ensayo recoge los diferentes efectos adversos y contraindicaciones del suministro del fármaco. (SI/NO)
7. ¿Contiene memoria económica? Se ha considerado cumplida esta variable si el protocolo del ensayo incluye la memoria de las cantidades a abonar a investigar o centro, en el supuesto de ser un ensayo comercial. En caso contrario se calificará como “No procede” (SI/NO/NO PROCEDE)

8. ¿Contiene el compromiso del investigador? Se ha considerado cumplida esta variable si el protocolo del ensayo incluye el documento con el compromiso del investigador. (SI/NO)
9. ¿Contiene compromiso de publicación? Se ha considerado cumplida esta variable si el protocolo del ensayo incluye el compromiso de publicar en todo caso los resultados del ensayo. (SI/NO)
10. ¿Contiene cuaderno de recogida de datos? Se ha considerado cumplida esta variable si el protocolo del ensayo incluye un cuaderno de recogida de datos. (SI/NO)
11. Fecha de entrada del ensayo en el registro del Comité Ético de Investigación Clínica: se ha reflejado la fecha de entrada al Registro del Comité Ético de Investigación Clínica para ser evaluado el ensayo. En caso negativo, se ha reflejado NO CONSTA.
12. Fecha de aprobación por el Comité Ético de Investigación Clínica: se ha reflejado la fecha de la sesión en que fue evaluado por el Comité Ético de Investigación Clínica.
13. ¿Se formularon alegaciones al ensayo? Se ha considerado cumplida esta variable si consta que se formularan alegaciones por parte del Comité Ético de Investigación Clínica (SI/NO)
14. ¿Se rectificó el protocolo por el promotor? Se ha considerado cumplida esta variable si consta que se aceptaran las alegaciones formuladas por parte del Comité Ético de Investigación Clínica (SI/NO)

15. Fecha de aprobación definitiva por el Comité Ético de Investigación Clínica: se ha reflejado la fecha de la sesión en que fue aprobado definitivamente por el Comité Ético de Investigación Clínica.
16. ¿Se concreta el nombre del investigador responsable y colaboradores? Se ha considerado cumplida esta variable si el protocolo del ensayo o la hoja de información incluyen el nombre del investigador responsable y colaboradores (SI/NO)
17. ¿Se establece algún punto de información? Se ha considerado cumplida esta variable si el protocolo del ensayo o la hoja de información incluyen algún punto de contacto, teléfono o dirección postal o electrónica para obtener mayor información sobre el ensayo. (SI/NO)

### **3.4.2 Evaluación ético-legal**

Como ya se ha aclarado anteriormente, se han incluido aquí las cuestiones relativas a:

- El interés para la población investigada y la dualidad riesgo-beneficio.
- Los ensayos clínicos frente a placebo
- Las retribuciones de los investigadores y las compensaciones a los pacientes en el ensayo clínico
- La libre participación e interrupción en el curso del ensayo
- El suministro de la medicación
- Las obligadas referencias al cumplimiento de la normativa vigente
- La protección de datos de carácter personal
- La existencia de seguro o la garantía financiera

- El documento de consentimiento informado y la Hoja de Información al Paciente, incluyendo cuestiones como aspectos generales, el lenguaje empleado en las hojas de información al paciente, la comunicación del Ministerio Fiscal o la extensión de la hoja de información
- La publicación de los resultados del ensayo y el acceso del paciente a los mismos.

Y para ello, se han analizado las siguientes variables dicotómicas:

1. ¿Se justifica en el protocolo el interés específico para la población investigada? Se ha considerado cumplida esta variable si el protocolo del ensayo justifica el interés específico para la población investigada. (SI/NO)
2. ¿Se justifica un beneficio directo para este tipo de población? Se ha considerado cumplida esta variable si el protocolo del ensayo justifica un beneficio directo para este tipo de población. (SI/NO)
3. ¿Se justifica un beneficio indirecto para este tipo de población? Se ha considerado cumplida esta variable si el protocolo del ensayo justifica un beneficio indirecto para este tipo de población. (SI/NO)
4. ¿Se analizan los riesgos y beneficios del ensayo? Se ha considerado cumplida esta variable si el protocolo del ensayo analiza los riesgos y beneficios del ensayo para este tipo de población. (SI/NO)
5. ¿Es un ensayo frente a placebo? Se ha considerado cumplida esta variable si el protocolo del ensayo refleja que se trata de un ensayo frente a un placebo. (SI/NO)



6. ¿Intervienen pediatras en la aprobación por el Comité Ético de Investigación Clínica del ensayo? Se ha considerado cumplida esta variable si en la aprobación del ensayo figuran o han intervenido facultativos especialistas en pediatría. (SI/NO)
7. ¿Se prevé una compensación por molestias o reintegro de gastos? Se ha considerado cumplida esta variable si en el protocolo del ensayo o en la hoja de información se prevé una compensación por molestias o reintegro de gastos. (SI/NO)
8. ¿Se prevé retribución del investigador? Se ha considerado cumplida esta variable si en el protocolo del ensayo, en la hoja de información o en la memoria económica se prevé una retribución del investigador. (SI/NO)
9. ¿Hay referencias al cumplimiento de la Declaración de Helsinki? Se ha considerado cumplida esta variable si en el protocolo del ensayo o en la hoja de información existen referencias al cumplimiento de la Declaración de Helsinki. (SI/NO)
10. ¿Hay alguna referencia al cumplimiento de las Normas de Buena Práctica Clínica? Se ha considerado cumplida esta variable si en el protocolo del ensayo o en la hoja de información existen referencias al cumplimiento de las Normas de Buena Práctica Clínica. (SI/NO)
11. ¿Se informa de la participación voluntaria del menor? Se ha considerado cumplida esta variable si en el protocolo del ensayo o en la hoja de información existen referencias a que la participación del menor es voluntaria. (SI/NO)
12. ¿Se prevé la interrupción voluntaria de la participación? Se ha considerado cumplida esta variable si en el protocolo del

ensayo o en la hoja de información existen referencias a la interrupción voluntaria de la participación (SI/NO)

13. ¿Se suministra gratuitamente la medicación? Se ha considerado cumplida esta variable si el protocolo del ensayo o en la hoja de información existen referencias al suministro gratuito de la medicación. (SI/NO)
14. ¿Se prevé claramente la publicación en todo caso de los resultados del ensayo? Se ha considerado cumplida esta variable si el protocolo del ensayo o en la hoja de información existen referencias a la publicación en todo caso de los resultados del ensayo. (SI/NO)
15. ¿Se aporta la hoja de notificación al Ministerio Fiscal? Se ha considerado cumplida esta variable si el protocolo del ensayo o en la hoja de información aporta la hoja de notificación al Ministerio Fiscal. (SI/NO)
16. ¿Hay referencias al cumplimiento de la protección de la intimidad y confidencialidad establecidas en la Ley de Autonomía del Paciente? Se ha considerado cumplida esta variable si el protocolo del ensayo o en la hoja de información existen referencias al cumplimiento de la protección de la intimidad y confidencialidad establecidas en la Ley de Autonomía del Paciente. (SI/NO)
17. ¿Hay referencias al uso de muestras biológicas y al cumplimiento de la Ley 14/2007, de investigación biomédica? Se ha considerado cumplida esta variable si el protocolo del ensayo o en la hoja de información existen referencias al uso de muestras biológicas y al cumplimiento de la Ley 14/2007 de investigación biomédica. (SI/NO)

18. ¿Existe referencias a la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal? Se ha considerado cumplida esta variable si el protocolo o la Hoja de Información al Paciente del ensayo incluyen alguna referencia específica a la citada Ley, no siendo válidas referencias genéricas a la protección de datos o a la normativa comunitaria o internacional. (SI/NO)
19. ¿Existe referencias al Real Decreto 1720/2007, Reglamento de protección de datos de carácter personal? Se ha considerado cumplida esta variable si el protocolo o la Hoja de Información al Paciente del ensayo incluyen alguna referencia específica al citado Reglamento, no siendo válidas referencias genéricas a la protección de datos o a la normativa comunitaria o internacional. (SI/NO)
20. ¿Se informa de la existencia de un fichero o tratamiento de datos de carácter personal, de la finalidad de la recogida de éstos y de los destinatarios de la información? Se ha considerado cumplida esta variable si el protocolo o la Hoja de Información al Paciente del ensayo incluyen alguna referencia específica a la existencia de un fichero donde se recojan los datos, a la finalidad de la recogida y a los destinatarios de la información. En caso contrario no se entenderá cumplida. (SI/NO)
21. ¿Se informa del carácter obligatorio o facultativo de su respuesta a las preguntas que les sean planteadas al paciente? Se ha considerado cumplida esta variable si el protocolo o la Hoja de Información al Paciente del ensayo incluyen alguna referencia específica al carácter obligatorio o facultativo de su respuesta a las preguntas que les sean planteadas. (SI/NO)
22. ¿Se informa de las consecuencias de la obtención de los datos o de la negativa a suministrarlos? Se ha considerado cumplida esta variable

si el protocolo o la Hoja de Información al Paciente del ensayo incluyen alguna referencia específica a las consecuencias de la obtención de los datos o de la negativa a suministrarlos. (SI/NO)

23. ¿Se informa de la posibilidad de ejercitar los derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición? Se ha considerado cumplida esta variable si el protocolo o la Hoja de Información al Paciente del ensayo incluyen alguna referencia específica a la posibilidad de ejercitar los derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición. (SI/NO)

24. ¿Se informa de la identidad y dirección del responsable del tratamiento o, en su caso, de su representante? Se ha considerado cumplida esta variable si el protocolo o la Hoja de Información al Paciente del ensayo incluyen información de la identidad y dirección del responsable del tratamiento o, en su caso, de su representante. (SI/NO)

25. ¿Se deja constancia de la inscripción del fichero en la AEPD? Se ha considerado cumplida esta variable si el protocolo o la Hoja de Información al Paciente del ensayo incluyen información acerca de la inscripción del fichero en la AEPD. (SI/NO)

26. ¿Se informa de la posible cesión o acceso por tercero a los datos personales cedidos? Se ha considerado cumplida esta variable si el protocolo o la Hoja de Información al Paciente del ensayo incluyen información acerca de la de la posible cesión o acceso por tercero a los datos personales cedidos. (SI/NO)

27. ¿Se informa de la posible transferencia internacional de datos? Se ha considerado cumplida esta variable si el protocolo o la Hoja de

Información al Paciente del ensayo incluyen información acerca de la posible transferencia internacional de datos. (SI/NO)

28. ¿Se informa al paciente de que sus datos personales tiene el carácter de especialmente protegidos y que necesitan medidas de seguridad de nivel alto? Se ha considerado cumplida esta variable si el protocolo o la Hoja de Información al Paciente del ensayo incluyen información acerca del carácter de datos especialmente protegidos y que necesitan medidas de seguridad de nivel alto (SI/NO).
29. ¿Se encuentra el fichero en España? Se ha considerado cumplida esta variable si el protocolo o la Hoja de Información al Paciente del ensayo incluyen información acerca de si el fichero se encuentra en España o en el extranjero. (SI/NO).
30. ¿Se hace mención expresa a la identificación del paciente por un código y no por iniciales del mismo? Se ha considerado cumplida esta variable si el protocolo o la Hoja de Información al Paciente del ensayo incluyen mención expresa a la identificación del paciente por un código y no por iniciales del mismo. (SI/NO).
31. ¿Existe seguro o garantía financiera? Se ha considerado cumplida esta variable si el protocolo del ensayo incluye una copia de la certificación de la compañía aseguradora donde conste el promotor, investigador, centro, ensayo a realizar, fecha y cuantía asegurada.
32. ¿Se adapta a la cuantía legal? Se ha considerado cumplida esta variable si el documento justificativo de seguro o garantía financiera incluye las cuantías y límites establecidos en el artículo 8 del Real Decreto 223/2004. (SI/NO).

33. ¿Es superior a la cuantía legal? Se ha considerado cumplida esta variable si el documento justificativo de seguro o garantía financiera supera las cuantías y límites establecidos en el artículo 8 del Real Decreto 223/2004. (SI/NO).
34. ¿Se menciona en el protocolo de quién se obtendrá el consentimiento? Se ha considerado cumplida esta variable si el protocolo del ensayo o la hoja de información incluyen específicamente las personas (padres, tutores, representantes legales, menor, paciente) de quien se obtendrá el consentimiento. (SI/NO)
35. ¿Se explica el protocolo cuando se obtendrá el consentimiento? Se ha considerado cumplida esta variable si el protocolo del ensayo o la hoja de información incluyen específicamente en qué momento se obtendrá el consentimiento. (SI/NO)
36. ¿Existe hoja de información y modelo de consentimiento para los padres del menor? Se ha considerado cumplida esta variable si en el protocolo del ensayo o la hoja de información incluyen específicamente una hoja de información y modelo de consentimiento para los padres del menor. (SI/NO)
37. ¿Existe hoja de información y modelo de consentimiento para el menor? Se ha considerado cumplida esta variable si en el protocolo del ensayo o la hoja de información incluyen específicamente una hoja de información y modelo de consentimiento el menor. (SI/NO)
38. ¿Cuántas hojas contiene la hoja de información? (numérica) Se reflejarán el número exacto de hojas de extensión de la denominada hoja de información. Si son varios los consentimientos (padres, menores, etc.) se reflejarán las de cada uno de ellos. (SI/NO)

39. ¿Existen diferentes modelos de hojas de información-consentimiento en función de la edad del menor? Se ha considerado cumplida esta variable si el protocolo del ensayo incluye diferentes modelos de hojas de información-consentimiento en función de la edad del menor. (SI/NO)
40. ¿Qué edades comprende cada hoja? Se han reflejado los periodos de edad de los menores a los que va dirigida cada hoja.
41. ¿Figuran en la hoja el ensayo, nombre del promotor y del investigador? Se ha considerado cumplida esta variable si el protocolo o la hoja de información reflejan la denominación del ensayo, el nombre del promotor y del investigador del ensayo. (SI/NO)
42. ¿Comienza la hoja de información invitando voluntariamente a participar en el ensayo? Se ha considerado cumplida esta variable si la hoja de información comienza invitando voluntariamente a participar en el ensayo al paciente. (SI/NO)
43. ¿Tiene una redacción con lenguaje claro? Se ha considerado cumplida esta variable si la hoja de información del ensayo incluye un lenguaje claro y apropiado entendible para las personas a las que va dirigido. (SI/NO)
44. ¿Se utilizan en la hoja de información tecnicismos inapropiados? Se ha considerado cumplida esta variable si la hoja de información del ensayo incluye tecnicismos inapropiados. (SI/NO)
45. ¿Se explican los objetivos y detalles del estudio? Se ha considerado cumplida esta variable si en la hoja de información del ensayo incluye

una explicación acerca de los objetivos y detalles del estudio tecnicismos inapropiados. (SI/NO)

46. ¿Se explican las consecuencias que implica participar en el ensayo? Se ha considerado cumplida esta variable si la hoja de información del ensayo aborda las consecuencias que, para el paciente, implica participar en el ensayo. (SI/NO)

47. ¿Se habla claramente de que se trata de un ensayo clínico? Se ha considerado cumplida esta variable si la hoja de información del ensayo habla claramente del término ensayo clínico y no de eufemismos que puedan llevar a confusión al paciente o a sus representantes. (SI/NO)

48. ¿Se describe el medicamento a utilizar? Se ha considerado cumplida esta variable si la hoja de información del ensayo explica qué fármaco concreto se va a utilizar en el ensayo. (SI/NO)

49. ¿Se informa de los riesgos o beneficios? Se ha considerado cumplida esta variable si la hoja de información del ensayo explica al paciente o a sus representantes legales los riesgos o beneficios de participar en el ensayo. (SI/NO)

50. ¿Se informa de la existencia de un seguro? Se ha considerado cumplida esta variable si la hoja de información del ensayo explica al paciente o a sus representantes legales la existencia de un seguro. (SI/NO)

51. ¿Se informa de la responsabilidad del promotor? Se ha considerado cumplida esta variable si la hoja de información del ensayo se informa al paciente o a sus representantes legales de la responsabilidad del promotor. (SI/NO)



52. ¿Se describen alternativas a la participación? Se ha considerado cumplida esta variable si la hoja de información del ensayo se informa al paciente o a sus representantes legales de la existencia de alternativas a la participación. (SI/NO)
53. ¿Se recoge claramente la voluntariedad de la participación y que la negativa no tendrá consecuencias en la asistencia del paciente? Se ha considerado cumplida esta variable si la hoja de información del ensayo se informa al paciente o a sus representantes legales de la voluntariedad de la participación y que la negativa no tendrá consecuencias en la asistencia del paciente. (SI/NO)
54. ¿Se le informa claramente del derecho de retirada del menor sin consecuencias? Se ha considerado cumplida esta variable si la hoja de información del ensayo se informa al paciente o a sus representantes legales del derecho de retirada del menor sin consecuencias. (SI/NO)
55. ¿Existe un apartado de revocación del consentimiento? Se ha considerado cumplida esta variable si la hoja de información del ensayo o la de consentimiento incluyen un apartado específico dedicado a la revocación del consentimiento. (SI/NO)
56. ¿Se informa del derecho a consultar con otras personas antes de tomar una decisión? Se ha considerado cumplida esta variable si la hoja de información del ensayo informa del derecho a consultar con otras personas antes de tomar la decisión de participar o no en el ensayo. (SI/NO)
57. ¿Se menciona que se reintegrarán los gastos de desplazamiento o dietas? Se ha considerado cumplida esta variable si la hoja de

información del ensayo menciona que se reintegrarán los gastos de desplazamiento o dietas. (SI/NO)

58. ¿Se informa al paciente de que el médico responsable o el centro percibirán o no una retribución por llevar a cabo el ensayo? Se ha considerado cumplida esta variable si la hoja de información del ensayo informa al paciente que el médico responsable o el centro percibirán o no una retribución por llevar a cabo el ensayo. (SI/NO)

59. ¿Se explican las condiciones de protección de la intimidad/confidencialidad del paciente? Se ha considerado cumplida esta variable si la hoja de información del ensayo explica las condiciones de protección de la intimidad/confidencialidad del paciente. (SI/NO)

60. ¿Se informa del destino de las posibles muestras con arreglo a la Ley 14/2007? Se ha considerado cumplida esta variable si la hoja de información del ensayo informa del destino de las posibles muestras con arreglo a la Ley 14/2007. (SI/NO)

61. ¿Se le ofrece derecho de acceso al resultado de las pruebas? Se ha considerado cumplida esta variable si la hoja de información del ensayo informa al paciente o a sus representantes legales del derecho de acceso al resultado de las pruebas. (SI/NO)

62. ¿Se le ofrece conocer los resultados de la investigación? Se ha considerado cumplida esta variable si la hoja de información del ensayo informa al paciente o a sus representantes legales del derecho a conocer los resultados de la investigación. (SI/NO)

### **3.4.3 Aspectos estadísticos. Tamaño muestral. Limitaciones de la investigación. Análisis y tratamiento de los datos.**

Al ser un estudio descriptivo, no es necesario calcular el tamaño muestral, ya que hemos incluido todos los ensayos clínicos pediátricos con medicamentos del Área I de Salud (Murcia-Oeste), y por lo tanto de la Región de Murcia, en el periodo 2006-2012. Se han obtenido 24 estudios (n=24), que constituyen el total de estudios de ese tipo realizados en el periodo indicado en la Región de Murcia.

Las mayoría de variables utilizadas han sido cualitativas y categóricas (SI/NO) reflejándolas como frecuencias y porcentajes. Excepcionalmente, en las variables cuantitativas (número de centros, número de hojas de la Hoja de Información al Paciente) se utilizan la media, la mediana, el rango y la desviación estándar. No resulta preciso consentimiento informado ya que no se han tratado datos de carácter personal. Se ha solicitado y obtenido del Comité Ético de Investigación Clínica la autorización para realizar el estudio de investigación que consta como Anexo al presente trabajo.

En cuanto a las limitaciones de la investigación, los resultados obtenidos son representativos de la Región de Murcia en el periodo indicado. Las conclusiones obtenidas pueden constituir una guía de actuación para el desarrollo de acciones positivas a tener en cuenta en la estrategia a seguir y exigir por los Comité Ético de Investigación Clínica de la Región de Murcia a la hora de evaluar ensayos clínicos pediátricos.

Otra dificultad hallada a la hora de poder comparar los datos es la de la escasez de estudios españoles que hayan desarrollado trabajos semejantes a nivel local, autonómico o nacional. Existen en España algunos estudios realizados sobre ensayos clínicos generales o sobre algún aspecto de estos, pero no específicos sobre población pediátrica, lo que ha dificultado el contraste y la comparación de los resultados obtenidos.

Los datos fueron procesados mediante el paquete estadístico IBM SPSS Statistics 19.0 para Windows. El análisis estadístico realizado consta de una parte descriptiva y otra inferencial.

A) Se ha utilizado una estadística descriptiva mediante la que se calcularon las frecuencias y los porcentajes para las variables cualitativas., y las medias, desviaciones estándar, o típicas, valores máximos y mínimos para las mediciones cuantitativas.

B) Se utilizaron pruebas estadísticas inferenciales para conocer las relaciones estadísticamente significativas entre las variables del estudio.

Para comprobar si existe correlación significativa se utilizó el procedimiento de correlaciones bivariadas mediante el que se calcula el coeficiente de correlación de Pearson con sus niveles de significación. Las correlaciones establecen cómo están relacionadas las variables o los órdenes de los rangos. El coeficiente de correlación de Pearson es una medida de asociación lineal.

Para conocer la asociación entre variables hemos utilizado el análisis bivalente. El programa utilizado aplica el test de la Chi-cuadrado ( $\chi^2$ ) de Pearson, probabilidad obtenida y mínimo valor esperado. Se trata de conocer qué variables se relacionan significativamente entre sí. Hemos cruzado entre sí todas las variables en las que se desglosó el estudio.

El proceso que hemos seguido para conocer si dos variables se relacionan de forma significativa es el siguiente: observamos que todas las frecuencias esperadas sean mayores que la unidad y que el 20% de todas ellas sean iguales o superiores a 5. Si es así las consideramos como significativas con un estadístico de Pearson que represente una probabilidad igual o inferior a 0,05.

Puede que en algunas ocasiones no se cumpla la premisa en relación a los valores esperados como consecuencia de una distribución inadecuada de las marcas de clase dentro de la variable. Al ser mayoritariamente

variable dicotómicas (No/Sí), las utilizadas en nuestro estudio, no hemos podido eliminar o asociar marcas de clase entre sí. Por ello, nos hemos limitado a incluir aquellas asociaciones que han mostrado las características anteriormente señaladas.

## 4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Como hemos indicado, se ha procedido a analizar los resultados del estudio en dos apartados. El primero, lo hemos dedicado a aspectos metodológicos generales de los ensayos clínicos. En este apartado hemos incluido las referencias al número de ensayos evaluados, áreas de investigación pediátrica más prevalentes, al origen del promotor, diseño de los ensayos, así como otros aspectos metodológicos de interés.

Posteriormente, hemos abordado una serie de aspectos éticos y legales de los estudios clínicos pediátricos. Dentro del este apartado se ha acordado analizar cuestiones relativas al interés para la población investigada y la dualidad riesgo-beneficio, a los ensayos clínicos frente a placebo, a las retribuciones de los investigadores y las compensaciones a los pacientes en el ensayo clínico, a la libre participación e interrupción en el curso del ensayo, al suministro de la medicación, a las obligadas referencias al cumplimiento de la normativa vigente, a la protección de datos de carácter personal, a la existencia de seguro o la garantía financiera, al documento de consentimiento informado y a la Hoja de Información al Paciente, incluyendo cuestiones como aspectos generales, el lenguaje empleado en las hojas de información al paciente, la comunicación del Ministerio Fiscal o la extensión de la hoja de información y a la publicación de los resultados del ensayo y el acceso del paciente a los mismos.

## **4.1 Consideraciones preliminares**

### **4.1.1 Número de ensayos evaluados**

Durante el periodo 2006 a 2012, se evaluaron un total de 24 ensayos clínicos pediátricos con medicamentos por parte del Comité Ético de Investigación Clínica del Área I de Salud (Murcia-Oeste), con arreglo a la distribución que consta en la Tabla VIII y en el Gráfico 3. Este número corresponde a la totalidad de los ensayos clínicos realizados en la Región de Murcia durante ese periodo, por las razones expuestas en el apartado anterior, enfrentándonos, en consecuencia, a la población total del estudio. Como se puede observar, el número de ensayos durante el año 2011 fue muy superior al del resto de años. Sin embargo, la tendencia anual ha sido oscilar entre 2 y 4 ensayos pediátricos al año, salvo el citado incremento. No obstante, y desde otra perspectiva, contemplamos que entre los años 2008 y 2011 se produce una mayor concentración de estudios, debido seguramente al impulso europeo por la puesta en marcha de los Planes de Investigación Pediátrica (PIP)<sup>235</sup>.

Si comparamos este porcentaje con el global de ensayos clínicos realizados en el centro desde el año 2006, nos encontramos con una media del 9,4 %. Como ya vimos en el apartado respectivo del marco teórico, entre un 10 y un 14% de los ensayos clínicos que se realizan son de carácter pediátrico, tanto en España como en Europa, por lo que podemos señalar que la Región de Murcia está muy próxima a la media nacional, que es del 10-12%, con ligera tendencia al mantenimiento. También en España y Europa se observa esa disminución de ensayos en último año, por lo que los datos obtenidos son coherentes, comparativamente hablando.

Hay que recordar que solamente se han tenido en cuenta los ensayos clínicos pediátricos con medicamentos y no otro tipo de estudios realizados en menores.

Podemos observarlo en la siguiente tabla y el gráfico:

**Tabla VIII**

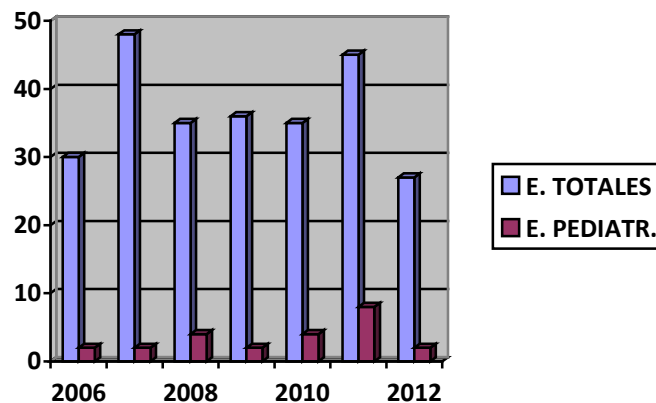
ENSAYOS CLINICOS DEL AREA I (Murcia-Oeste) 2006-2012

Año	E. Clínicos totales (con medicamentos)	E. Clínicos Pediátricos	%
2006	30	2	6,6%
2007	48	2	4,1%
2008	35	4	11,4%
2009	36	2	5,6%
2010	35	4	11,4%
2011	45	8	17,8%
2012	27	2	7,4%
<b>TOTAL</b>	<b>256</b>	<b>24</b>	<b>9,4%</b>

Fuente: Elaboración propia

**Gráfico 3**

ENSAYOS CLINICOS DEL AREA I (Murcia-Oeste) 2006-2012



Fuente: Elaboración propia

A nivel nacional, existen pocas estadísticas realizadas, destacando el estudio de SAIZ HERRANZ y otros<sup>236</sup> durante el trienio 2007-2009, donde demuestra el incremento existente a nivel nacional en España debido, no solamente a los citados PIP, sino también al incremento de las líneas públicas de investigación, predominado los estudios sobre población adolescente (12 a 17 años). En concreto se pasó de 49 estudios autorizados en el año 2007 a 84 en el año 2009.



Como hemos comentado en el apartado de metodología, hemos realizado un análisis de correlación entre las diferentes variables.

En lo que respecta a la variable “año del ensayo” se observa un correlación significativa con las variables siguientes: “¿Es un ensayo frente a placebo?” (0,558;  $P=0,005$ ); “¿Contiene memoria económica?” (-0,422;  $P=0,040$ ); “¿Se prevé retribución del investigador?” (-0,422;  $P=0,040$ ); “¿Hay alguna referencia al cumplimiento de las Normas de Buena Práctica Clínica?” (-0,416;  $P=0,043$ ); “¿Se informa de la existencia de un fichero o tratamiento de datos de carácter personal, de la finalidad de la recogida de éstos y de los destinatarios de la información?” (0,487;  $P=0,018$ ); “¿Se utilizan en la hoja de información tecnicismos inapropiados?” (0,447;  $P=0,028$ )”.

En aquellas variables con las que hay una correlación de tipo directo, significa un incremento con el avance de los años: ensayos frente a placebo, información sobre la existencia de ficheros de datos, finalidad de la recogida de datos y uso de tecnicismos inapropiados. Por el contrario, al observarse una correlación inversa disminuyen los ensayos en los que se prevé retribución económica del investigador, con memoria económica, o que incluyan referencias al cumplimiento de las Normas de Buena Práctica Clínica, con el paso de los años.

#### **4.1.2 Áreas de investigación pediátrica más prevalentes**

En cuanto a la especialidades que prevalecen en la investigación pediátrica en la Región de Murcia, vemos que un 41,7% de los ensayos presentados pertenecen al área de oncología pediátrica, seguido de neuropediatría (25%). El resto de áreas varían su frecuencia. Así la Tabla IX nos muestra estos hechos:

**Tabla IX**

ÁREAS DE INVESTIGACIÓN PEDIÁTRICA MÁS PREVALENTES

<b>Especialidad pediátrica</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>	<b>Porcentaje válido</b>	<b>Porcentaje acumulado</b>
Neumología Pediátrica	2	8,3	8,3	8,3
<b>Neuropediatría</b>	<b>6</b>	<b>25,0</b>	<b>25,0</b>	<b>33,3</b>
Cardiología Pediátrica	1	4,2	4,2	37,5
<b>Oncología Pediátrica</b>	<b>10</b>	<b>41,7</b>	<b>41,7</b>	<b>79,2</b>
UCI Pediátrica	1	4,2	4,2	83,3
Endocrinología Pediátrica	1	4,2	4,2	87,5
Alergología Infantil	1	4,2	4,2	91,7
Anestesiología Pediátrica	1	4,2	4,2	95,8
Genética Clínica.	1	4,2	4,2	100,0
<b>Total</b>	<b>24</b>	<b>100,0</b>	<b>100,0</b>	

Fuente: Elaboración propia

En el estudio de SAIZ HERRANZ y otros<sup>236</sup> las áreas mayormente beneficiadas en el trienio 2007-2009 son inmunología-reumatología pediátrica (10 estudios), seguido de neuropediatría (10 estudios).

Con arreglo a los datos que ofrece el informe de la Comisión Europea al Parlamento sobre la experiencia adquirida a raíz de la aplicación del Reglamento Pediátrico de 2006<sup>22</sup>, las áreas preferentes de investigación son las de oncología (10%), enfermedades infecciosas (10%), inmunología-reumatología (9%) y, cardiología (8%).

Parece deducible, por tanto, que las áreas que son objeto de ensayos clínicos en la Región de Murcia tampoco son diferentes de las que prevalecen a nivel nacional o europeo.

### 4.1.3 Tipo de promotor

Resulta interesante comprobar si los ensayos clínicos presentados están vinculados a no a la empresa farmacéutica o corresponden a grupos de investigación autónomos. Como señala el artículo 2 e) del Real Decreto de Ensayos Clínicos 223/2004<sup>19</sup>, es promotor “el individuo, empresa, institución u organización responsable del inicio, gestión y/o financiación de un ensayo clínico”. La vinculación a la industria farmacéutica siempre ha sido controvertida y discutida. Sin embargo, los datos obtenidos demuestran que la mitad de los ensayos clínicos pediátricos presentados a evaluación tienen un carácter no comercial, siendo llevado a cabo por investigadores o grupos de investigación autónomos (Tabla X). De conformidad a la información suministrada por la AEMPS en su Memoria del año 2012<sup>237</sup>, este porcentaje es notablemente inferior a la media nacional, ya que en los ensayos clínicos generales, la media de estudios comerciales priman sobre los comerciales en un rango del 71% al 77% mientras los no comerciales oscilan entre un 23% y un 29%. En el estudio de SAIZ HERRANZ y otros<sup>236</sup> del año 2007, de 49 estudios presentados 44 eran promovidos por la industria farmacéutica; en el año 2008, de 63 estudios, 48 también lo eran y finalmente en el año 2009, de 84 ensayos, 63 fueron promocionados por las multinacionales.

**Tabla X**

TIPO DE PROMOTOR

COMERCIAL	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
No comercial	12	50,0	50,0	50,0
Comercial	12	50,0	50,0	100,0
Total	24	100,0	100,0	

Fuente: Elaboración propia

Desde este punto de vista, los ensayos pediátricos presentados a evaluación en la Región de Murcia, en un 50%, son promovidos por grupos de investigación no relacionados directamente con la industria farmacéutica. La explicación es lógica si relacionamos este dato con la especialidad prevalente en investigación en la Región de Murcia (la oncología y especialmente la oncohematología pediátrica) ya que existen grupos de investigación autónomos muy potentes que centralizan gran parte de los ensayos clínicos presentados<sup>238</sup>.

#### **4.1.4 Diseño de los ensayos**

Mayoritariamente, los ensayos clínicos pediátricos que se realizan en la Región de Murcia corresponden a un estudio fase III (confirmatorios de eficacia con grandes grupos de pacientes). En concreto, pertenecen a fase III un 62,5% de los ensayos mientras que un 33,33% son fase II o exploratorios de eficacia en pequeños grupos de pacientes enfermos, con lo que entre los dos tipos concentran un 95,8% del total de estudios aprobados. Lo podemos observar en la Tabla XI.

Si comparamos estos datos con los ofrecidos por la AEMPS en su Memoria del año 2012 se confirma la prevalencia de ensayos de fase III (35% a 40%) frente a fase II (27% a 34%), si bien en cifras algo inferiores por los restantes ensayos de farmacología humana (fase I) o de eficacia y seguridad.

La base de datos de la Unión Europea<sup>217</sup> nos ofrece unos datos bastante parecidos en prevalencia, pues de la totalidad de ensayos clínicos a menores de edad registrados a febrero de 2014 (2.698 ensayos), un 44% (1.306) pertenecen a fase III y un 30% (887) a fase II, lo que implica un 74% del total. En su trabajo, PATHMA<sup>64</sup> y otros señalan que los ensayos de fase I son más aceptables en niños con patologías muy severas o que estén

comprometiendo su vida y que los ensayos más frecuentes en niños pertenecen a fase III.

**Tabla XI**

FASE DE ENSAYO

Fase del ensayo	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Fase II	8	33,3	33,3	33,3
Fase III	15	62,5	62,5	95,8
Fase IV	1	4,2	4,2	100,0
Total	24	100,0	100,0	

Fuente: Elaboración propia

A falta de estadísticas sobre ensayos clínicos pediátricos que nos ayuden a comparar el prototipo de estudio habitual en otros ámbitos, se han analizado los datos obtenidos, resultando prevalente como estudio tipo a desarrollar en la Región de Murcia el ensayo controlado (95,8%), aleatorizado (87,5%), paralelo (87,5%) y doble ciego (83,30%).

Así se deriva de las Tablas XII a XV que se exponen a continuación:

**Tabla XII**

ENSAYOS CONTROLADOS

CONTROLADOS	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
No	1	4,2	4,2	4,2
Sí	23	95,8	95,8	100,0
Total	24	100,0	100,0	

Fuente: Elaboración propia

**Tabla XIII**

## ENSAYOS ALEATORIZADOS

ALEATORIZADOS	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
No	3	12,5	12,5	12,5
Sí	21	87,5	87,5	100,0
Total	24	100,0	100,0	

Fuente: Elaboración propia

**Tabla XIV**

## ENSAYOS PARALELOS

PARALELOS	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
No	3	12,5	12,5	12,5
Sí	21	87,5	87,5	100,0
Total	24	100,0	100,0	

Fuente: Elaboración propia

**Tabla XV**

## ENSAYOS DOBLE CIEGO

DOBLE CIEGO	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
No	4	16,7	16,7	16,7
Sí	20	83,3	83,3	100,0
Total	24	100,0	100,0	

Fuente: Elaboración propia

Por otra parte, el 100% de los ensayos pediátricos presentados a evaluación son multicéntricos, siendo el 50% nacionales y el 50% internacionales. Si comparamos de nuevo estos datos con los suministrados en la Memoria de 2012 de la AEMPS, en términos globales, los ensayos clínicos multicéntricos internacionales oscilan entre un rango del 58% al 66% (desde 2008 a 2012), mientras los multicéntricos nacionales del 14,5% al 16%. El resto, del 19,5% al 26%, corresponde a ensayos clínicos unicéntricos. En conclusión, la Región de Murcia también se encuentra dentro de la media de ensayos clínicos multicéntricos internacionales. La

justificación la encontramos en la inexistencia de ensayos unicéntricos, lo que provoca un incremento de los estudios nacionales.

En un estudio de ORDOVÁS y otros<sup>239</sup>, en 1998, sobre 101 ensayos (pediátricos y no pediátricos) la distribución por fases demostró una mayoría de ensayos clínicos de fase III y IV (el 62,4 y el 29,7%, respectivamente), correspondiendo a las fases I y II porcentajes de menor entidad (el 2,0% y el 5,9%, respectivamente). Por su parte, el enmascaramiento se repartió a partes prácticamente iguales entre los ensayos clínicos doble ciegos (50,5%) y los abiertos (49,5%). Respecto al tipo de control, 53 ensayos (52,5%) utilizaban un fármaco activo para el grupo control, 19 ensayos (18,8%) emplearon placebo y 29 (28,7%) fueron no comparativos.

En el estudio realizado por GOST y otros<sup>240</sup>, durante el año 2003, comprendía 160 ensayos (pediátricos y no pediátricos) en la Comunidad Autónoma de Navarra. Un 56.3% de los mismos correspondían a fase III y un 17.5% a fase IV. El 80% eran aleatorizados (128 ensayos), el 81,2% tenían grupo control (130 ensayos), y contaban con algún tipo de enmascaramiento el 45% (72 ensayos) siendo estudios frente a placebo el 20,6% (33 ensayos).

Finalmente, también resulta interesante abordar la cuestión de la duración propuesta por el promotor para la realización de los estudios clínicos pediátricos. La tabla XVI nos revela que al menos el 70,8% de los ensayos pediátricos propuestos tienen una duración entre 1 y 4 años, siendo preponderantes las investigaciones entre 1 y 2 años y entre 2 y 3 años por partes iguales.

**Tabla XVI**

DURACIÓN DE ENSAYOS CLÍNICOS PEDIÁTRICOS

PERIODO EN AÑOS	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
< 1 año	1	4,2	4,2	4,2
1-2 años	6	25,0	25,0	29,2
2-3 años	6	25,0	25,0	54,2
3-4 años	5	20,8	20,8	75,0
4-5 años	1	4,2	4,2	79,2
5-6 años	3	12,5	12,5	91,7
Más de 6 años	2	8,3	8,3	100,0
Total	24	100,0	100,0	

Fuente: Elaboración propia

#### 4.1.5 Otros aspectos metodológicos

Otros aspectos metodológicos necesarios para la buena cumplimentación y valoración por parte del Comité son los relativos a la necesidad de que el Protocolo contenga criterios de inclusión y exclusión de pacientes, un procedimiento adecuado para la aleatorización de los mismos, la justificación del tamaño muestral, la información mínima sobre seguridad y efectos adversos, el compromiso del investigador, la memoria económica, el punto de información o el cuaderno de recogida de datos. En consecuencia, la falta o deficiencia en alguno de estos requisitos nos lleva a preguntarnos si el Comité Ético de Investigación Clínica ha solicitado aclaraciones al promotor y si éste las ha tomado en consideración.

Por ello, en primer lugar, abordaremos la cuestión de si el protocolo del ensayo recoge los criterios concretos de inclusión y exclusión de pacientes, que como indican LAPORTE y VALLBÉ<sup>241</sup>, en función de lo restrictivos que sean, la población será más o menos heterogénea y las conclusiones aplicables a ésta. Y especifican que, así, por ejemplo, durante mucho tiempo



y salvo excepciones, los niños han sido generalmente excluidos de los ensayos clínicos por motivos "éticos", pero al impedir que los niños sean sujetos de investigación clínica controlada, en ocasiones se favorece que posteriormente se conviertan en sujetos de una práctica clínica incontrolada. También GALENDE<sup>63</sup> añade que una de las barreras éticas más importantes para incluir a niños en un proyecto de investigación es asumir como demostrada la eficacia no demostrada de una pauta de tratamiento, sólo porque es la que habitualmente utilizamos. Incluso cuando la patología del niño también la padece el adulto, la mejor opción terapéutica puede ser diferente en ambos grupos. La subjetividad en la valoración del riesgo y las peculiaridades del consentimiento informado conforman el trío de razones más importantes que condicionan la escasa participación de los menores en los proyectos de investigación.

A este respecto, diremos que el 100% de los estudios revisados establecían los citados criterios de inclusión y exclusión.

En cuanto a la aleatorización, también LAPORTE y VALLBÉ<sup>241, 242</sup> han destacado que "asegura que los grupos incluidos en el ensayo sean semejantes en todas las características relevantes menos en una: la intervención que cada uno recibe".

En nuestro estudio, el protocolo recogía en un 95,8% de los casos un procedimiento concreto para llevar a cabo la aleatorización de pacientes, tal y como se observa en la Tabla XVII y solamente uno no incluía los citados criterios.

**Tabla XVII**

ALEATORIZACIÓN

ALEATORIZACIÓN	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
No	1	4,2	4,2	4,2
Sí	23	95,8	95,8	100,0
Total	24	100,0	100,0	

Fuente: Elaboración propia

El tamaño muestral siempre es una cuestión complicada. Como indica acertadamente MARRUGAT<sup>243</sup>, el resultado de calcular el tamaño de la muestra es una estimación, ya que es imposible predecir los hallazgos reales del estudio que se diseña. Se parte, por lo tanto, de datos hipotéticos basados, en el mejor de los casos, en experiencias del pasado. Como toda estimación, está sujeta a error - en realidad a errores, ya que se precisan varios elementos para realizar los cálculos -, cuya magnitud dependerá de la validez de los datos de referencia utilizados.

SILVA y ALONSO<sup>244</sup> realizan un interesante estudio sobre 982 trabajos en seis importantes revistas de impacto científico y concluyen que en el 56% de los trabajos no se ofrecían razones que justificasen el tamaño de muestra anunciado y de los 333 artículos en que se justificaba el tamaño muestral, el 98% empleaba fórmulas con ese fin, y de éstos (327) 34 eran observacionales y 333, ensayos clínicos.

Sin embargo, en nuestro trabajo, al analizar los protocolos presentados, hemos observado que la justificación teórica del tamaño muestral, se hace en el 100% de los ensayos revisados.

En cuanto a la información sobre seguridad y posibles efectos adversos de los fármacos en investigación, las Normas de Buena Práctica Clínica (5.16) hacen responsable al promotor de la continua seguridad del medicamento en investigación y éste debe notificar rápidamente al investigador/institución implicados y a las autoridades sanitarias cualquier información importante que pudiera afectar negativamente la seguridad de los sujetos, la realización del ensayo o modificar el dictamen favorable del Comité Ético de Investigación Clínica.

En los protocolos analizados hemos observado que se constata la existencia de información teórica, tanto al investigador como a los pacientes, sobre los riesgos de los fármacos en el 100% de los estudios.

Por su parte, el denominado “compromiso del investigador” supone la aceptación formal de este de participar en el ensayo, con respeto a las normas éticas, declarando contar los recursos materiales y humanos necesarios para llevar a cabo el ensayo clínico, sin que ello interfiera en la realización de otro tipo de estudios ni en otras tareas que tiene habitualmente encomendadas. Igualmente se compromete a que cada sujeto sea tratado y controlado siguiendo lo establecido en el protocolo con dictamen favorable por el Comité Ético de Investigación Clínica y autorizado por la AEMPS. Por último, se declara en el documento que los colaboradores que necesita para realizar el ensayo clínico propuesto son idóneos.

Pues bien, en todos los protocolos analizados (100%) también se ha evidenciado un compromiso del investigador principal, conteniendo el nombre del mismo y sus colaboradores.

En cuanto a la memoria económica, sabemos que es aquél documento donde debe quedar reflejado claramente todo gasto ajeno a la práctica clínica habitual en los pacientes sometidos a ensayo clínico. Por ello, no puede ser nunca un documento cerrado sino abierto, porque dependerá de cada ensayo en concreto. Habitualmente debe contener las tasas del Comité Ético de Investigación Clínica o la exoneración de estas, los costes directos del estudio, los costes indirectos del estudio y los costes extras. Entre los costes directos del estudio destacan: la remuneración a los investigadores, la remuneración a otros servicios, las pruebas complementarias, el material sanitario, el coste farmacéutico o las indemnizaciones a satisfacer a los pacientes. Los gastos indirectos irían destinados a remunerar el sobre coste del hospital por la realización del ensayo. Finalmente los costes extras, incluirían algunas cantidades que, excepcionalmente, afectarían a algunos pacientes.

Resulta, por tanto, muy interesante aclarar si en los ensayos pediátricos analizados se contenía o no memoria económica. Pero ello tenemos que relacionarlo con los resultados obtenidos en la Tabla X donde veíamos que

un 50% de los ensayos eran calificados como no comerciales, al no estar directamente financiados por la industria farmacéutica. Pues bien, la Tabla XVIII nos revela que el 58,3% de los ensayos sí contenían un documento de memoria económica. La posible discrepancia con la Tabla X se encuentra en que en ese 8,3% (4 ensayos) sí existe documento de memoria económica pero ésta señala que la misma es de 0 euros al tratarse de un estudio no comercial, con lo que los resultados resultan coherentes con los obtenidos previamente.

**Tabla XVIII**

MEMORIA ECONÓMICA

MEMORIA ECONÓMICA	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
No	10	41,7	41,7	41,7
<b>Sí</b>	<b>14</b>	<b>58,3</b>	<b>58,3</b>	<b>100,0</b>
Total	24	100,0	100,0	

Fuente: Elaboración propia

El Cuaderno de Recogida de Datos (CRD) se trata de un documento, bien impreso u electrónico en el que se recoge toda la información que el protocolo exige para cada paciente que se incluye en el ensayo. Corresponde al promotor su adecuado diseño y suministro y al investigador su cumplimentación. Posteriormente, y como señalan ARAGÓN y GÓMEZ<sup>245</sup> el monitor deberá revisarlo. Debe ser un documento simple y práctico, adecuado al ensayo clínico y que evite ambigüedades.

Prácticamente la totalidad (95.8%) de los estudios analizados cuentan con el citado CRD, tal y como se aprecia en la Tabla XIX.

## **Tabla XIX**

### CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS

<b>CRD</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>	<b>Porcentaje válido</b>	<b>Porcentaje acumulado</b>
No	1	4,2	4,2	4,2
<b>Sí</b>	<b>23</b>	<b>95,8</b>	<b>95,8</b>	<b>100,0</b>
Total	24	100,0	100,0	

Fuente: Elaboración propia

El apartado 10 del artículo 3 del Real Decreto de Ensayos Clínicos 223/2004<sup>19</sup> establece que los sujetos dispondrán de un punto donde puedan obtener mayor información sobre el ensayo y que constará en la Hoja de Información al Paciente. Ello es algo lógico: el paciente necesita con frecuencia que el derecho de información sea permanente, por la incertidumbre propia que le puede generar el ensayo. De ahí lo importante que el estudio recoja un punto de contacto (teléfono o dirección postal o electrónica) donde una persona, sea el investigador u otro en su nombre, sirva como apoyo imprescindible del paciente en el supuesto de que surja alguna duda o sea necesario por algún otro motivo, antes, durante o después del ensayo.

En el 100% de los estudios hemos contrastado que se recoge este denominado punto de información, tal y como se prescribe en la Ley.

Finalmente, y como cuestión aparte, nos hemos encargado de averiguar si el Comité Ético de Investigación Clínica ha formulado aclaraciones o propuestas de modificación de protocolo al promotor acerca de cuestiones puntuales del ensayo a realizar. De los datos obtenidos, deducimos que, en un 75% de los estudios, sí se solicitaron las citadas aclaraciones (Tabla XX) y que se aceptaron, rectificándose el protocolo, en un 62,5% de los ensayos analizados (Tabla XXI). En los restantes casos (37,5% de los estudios), el promotor adujo distintas razones para no proceder a la modificación. Dichas razones oscilaban desde la no competencia del comité local para la

modificación de un estudio que ya había sido calificado por un Comité Ético de Investigación Clínica de referencia, hasta la dificultad de modificar el protocolo o la retirada del centro del ensayo clínico, en el supuesto de que se exigiese obligatoriamente la modificación de los puntos controvertidos.

En un estudio realizado en 2013 por MARRERO-ÁLVAREZ y otros<sup>246</sup>, sobre 50 hojas de consentimiento de todo tipo de ensayos, concluyeron que, en su caso, el 100% de los estudios había necesitado aclaraciones por parte del promotor.

En otro estudio de LÓPEZ PARRA y otros<sup>247</sup>, habla de un 90%, concluyendo que el elevado número de observaciones solicitadas puede suponer un incremento del coste en el proceso de elaboración de la Hoja de Información al Paciente, por el tiempo dedicado a esta gestión por parte de todos los profesionales implicados.

En cualquier caso, si bien en la Región de Murcia, el porcentaje es menor, hablamos siempre de porcentajes muy altos de estudios sobre los que se formulan aclaraciones. Ello denota que se siguen produciendo aspectos dudosos en todos los estudios sometidos a evaluación.

**Tabla XX**

FORMULACIÓN DE ACLARACIONES

ACLARACIONES	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
No	6	25,0	25,0	25,0
<b>Sí</b>	<b>18</b>	<b>75,0</b>	<b>75,0</b>	<b>100,0</b>
Total	24	100,0	100,0	

Fuente: Elaboración propia

**Tabla XXI**

ACEPTACIÓN DE ACLARACIONES

<b>ACEPTACIÓN DE ACLARACIONES</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>	<b>Porcentaje válido</b>	<b>Porcentaje acumulado</b>
No	9	37,5	37,5	37,5
<b>Sí</b>	<b>15</b>	<b>62,5</b>	<b>62,5</b>	<b>100,0</b>
Total	24	100,0	100,0	

Fuente: Elaboración propia.

## **4.2 Consideraciones acerca de los aspectos ético-legales**

Como ya hemos apuntado más arriba, las investigaciones con seres humanos, especialmente niños, surgen como una necesidad científica para lograr el avance terapéutico. Este tipo de intervenciones tienen una gran importancia sobre la salud humana sobre todo por la aplicación del riesgo-beneficio. De ahí la necesidad de establecer metodológicamente un sistema controlado que esté basado en principios éticos de la investigación, no solo por las consecuencias que tendrá en los pacientes sometidos a ensayos, sino también en el resto de la población una vez que el fármaco esté a la venta.

El artículo 3 del Real Decreto de Ensayos Clínicos 223/2004<sup>19</sup> regula los llamados “postulados éticos” para referirse a una serie de principios derivados de la Declaración de Helsinki<sup>7</sup>, en sus distintas revisiones, y que tienen como finalidad principal la protección de los sujetos sometidos a investigación clínica. A partir de ahí surgen dos máximas a tener en cuenta: el principio riesgo-beneficio del ensayo y el respeto a la integridad, física y mental del sujeto, su intimidad y sus datos personales.

Los principios éticos esenciales de la investigación (consentimiento informado, riesgo-beneficio, voluntariedad, intimidad, etc.) han sufrido una progresiva positivización o asunción por parte de las legislaciones nacionales, entre ellas, la española. Como ya hemos indicado, no resulta demasiado sencillo establecer dentro de la normativa qué aspectos son éticos y cuáles legales, toda vez que las normas éticas son exigencias legales desde el momento en que quedan positivadas por ley. Debido a esta razón hemos intentado sintetizar conjuntamente y en bloques los aspectos ético-legales que hemos considerado principales de nuestra investigación.

Pasamos a analizarlos.



#### **4.2.1 El interés para la población investigada. La dualidad riesgo-beneficio.**

La existencia de un interés para la población investigada denota, como indica ÁLVAREZ CÁCERES<sup>248</sup>, la necesidad de que el bienestar de la persona prevalezca sobre el interés de la ciencia y la sociedad, estableciendo para garantizar este aspecto respecto a los menores de edad el hecho de que “el comité ético cuente con el asesoramiento de expertos en pediatría”.

Este aspecto no ha estado exento de polémica a lo largo de las últimas décadas, pues supone conjugar la dualidad riesgo-beneficio con el principio de autonomía del menor, y en función de ello, tomar la correcta decisión. Si nos dejamos llevar por un criterio únicamente individualista, no podríamos admitir la investigación que no beneficie directamente al niño. Si por el contrario, nos inclinamos hacia una posición a favor de la investigación, podemos encontrarnos con ensayos con riesgo evidente hacia el menor de edad. De ahí que algunos autores hayan destacado el complicado concepto de “riesgo mínimo”.

Señala RIAÑO<sup>249</sup> que la dificultad está en determinar qué entendemos por riesgo mínimo. El riesgo mínimo, según las regulaciones federales de EE.UU., es aquél en que la probabilidad y la magnitud del daño físico o psíquico es el que se encuentra normalmente en la vida diaria o en los exámenes médicos o psicológicos habituales. En España, el Real Decreto de Ensayos Clínicos 223/2004<sup>19</sup>, utiliza también el término riesgo mínimo (artículos 4 y 6.2) aunque no lo define (“que el riesgo que conlleva el ensayo es mínimo”, “garantizar que el riesgo sea mínimo”). Se han hecho diversos intentos de cuantificar el riesgo. Someter al niño a procedimientos de alto riesgo (incluye por ejemplo la realización de una biopsia hepática o pulmonar o una cateterización cardiaca) o aquellos considerados de bajo riesgo pero que pueden causar dolor o hematomas o cicatrices sólo sería justificable si

se espera un beneficio directo para el niño, es decir en la denominada investigación terapéutica. En cambio, la investigación no terapéutica (aquella en que no se espera beneficio directo para el niño) sólo sería admisible si el riesgo es mínimo. La observación y administración de cuestionarios, la recolección de orina (excepto por punción suprapúbica), la toma de una muestra de sangre (al mismo tiempo que otra necesaria) o si se realiza con anestésico local se consideran procedimientos de riesgo mínimo.

GALENDE<sup>206,250</sup> explica la clasificación norteamericana existente, tras la reforma de la normativa en 2009, la cual, y en función del riesgo de los menores de edad clasifica los estudios en cuatro tipos: investigación que no suponga un riesgo mayor que el mínimo; investigación que suponga un riesgo mayor que el mínimo pero con perspectiva de obtener un beneficio directo para cada sujeto que participe en la investigación; investigación que suponga un riesgo mayor que el mínimo y sin perspectiva de obtener un beneficio directo para cada sujeto que participe en la investigación; y finalmente, investigación no “aprobable” pero que ofrece la oportunidad de entender, prevenir o aliviar un grave problema que afecta a la salud o bienestar de los niños.

Como señala PUIGVENTÓS<sup>251</sup>, para la evaluación de los nuevos fármacos resulta necesario acudir a la dualidad beneficio-riesgo y la relación de coste-efectividad. La primera nos informa de los efectos del fármaco sobre la salud y la segunda sobre los aspectos económicos y de eficiencia. Ambos puntos de vista deben considerarse con rigor metodológico para que sean útiles en la toma de decisiones apropiadas, como ocurre en los ensayos clínicos. Si bien, el tema resulta bastante complejo, toda vez que la información obtenida en los ensayos debe completarse y reevaluarse obteniendo datos adicionales de sistemas de farmacovigilancia y otros estudios, y comparando cada terapia con otras, a fin de objetivizar lo más posible los resultados obtenidos.

UGALDE y HOMEDES<sup>252</sup> critican el interés crematístico y financiero de la empresa farmacéutica en muchos de los ensayos clínicos que se realizan y

señala a los Comité Ético de Investigación Clínica como un medio de control para poder diferenciar los verdaderos ensayos e investigaciones de otros repetitivos que no aportan nada a la ciencia, llegando a decir, que se puede cuestionar la existencia de instituciones privadas, incluyendo fundaciones, cuya función principal es enriquecerse con los ensayos clínicos. En las dicotomías ciencia/negocio y riesgo/beneficio, hoy los ensayos clínicos son más negocio que ciencia y, para los pobres que participan, más riesgo que beneficio, al menos en países de ingresos medios o bajos.

En el estudio llevado a cabo por LÓPEZ PARRA y otros<sup>247</sup> se concluye que el tercer motivo más frecuente de solicitud de observaciones tiene relación con el apartado “beneficios y riesgos”. Es necesario explicar al paciente si recibirá beneficios directos e inmediatos por el hecho de participar, así como la existencia de riesgos, que pueden ser conocidos o no. La omisión de esta información puede ser compleja de explicar cuándo por el propio proceso de investigación se desconoce si existirán beneficios<sup>253</sup>.

Los apartados 16 a 18 de la Declaración de Helsinki<sup>7</sup> abordan lo que denomina “riesgos, costos y beneficios” señalando que, en la práctica de la medicina y de la investigación médica, la mayoría de las intervenciones implican algunos riesgos y costos. La investigación médica en seres humanos sólo debe realizarse cuando la importancia de su objetivo es mayor que el riesgo y los costos para la persona que participa en la investigación. En consecuencia, toda investigación médica en seres humanos debe ser precedida de una cuidadosa comparación de los riesgos y los costos para las personas y los grupos que participan en la investigación, en comparación con los beneficios previsibles para ellos y para otras personas o grupos afectados por la enfermedad que se investiga implementando medidas para reducir al mínimo los riesgos. Los riesgos deben ser monitorizados, evaluados y documentados continuamente por el investigador.

Además, los médicos no deben involucrarse en estudios de investigación en seres humanos a menos de que estén seguros de que los riesgos han sido adecuadamente evaluados y de que es posible hacerles frente de

manera satisfactoria. Cuando los riesgos que implican son más importantes que los beneficios esperados o si existen pruebas concluyentes de resultados definitivos, los médicos deben evaluar si continúan, modifican o suspenden inmediatamente el estudio.

Los apartados 19 y 20 de la Declaración de Helsinki<sup>7</sup> complementan los apartados anteriores señalando que algunos grupos y personas sometidas a la investigación son particularmente vulnerables y pueden tener más posibilidades de sufrir abusos o daño adicional. Todos los grupos y personas deben recibir protección específica. La investigación médica en un grupo vulnerable sólo se justifica si la investigación responde a las necesidades o prioridades de salud de este grupo y la investigación no puede realizarse en un grupo no vulnerable. Además, este grupo podrá beneficiarse de los conocimientos, prácticas o intervenciones derivadas de la investigación.

Por lo que respecta al Real Decreto de Ensayos Clínicos 223/2004<sup>19</sup>, su artículo 3.3, nos reitera en la legislación española que sólo se podrán realizar ensayos clínicos cuando se cumplan todos los requisitos siguientes: a) Disponer de suficientes datos científicos y, en particular, ensayos farmacológicos y toxicológicos en animales, que garanticen que los riesgos que implica en la persona en que se realiza son admisibles; b) Que el estudio se base en los conocimientos disponibles, la información buscada suponga, presumiblemente, un avance en el conocimiento científico sobre el ser humano o para mejorar su estado de salud y su diseño minimice los riesgos para los sujetos participantes en él; y c) Que los riesgos e inconvenientes previsibles para los sujetos del ensayo se hayan ponderado con respecto a los beneficios previsibles para cada sujeto del ensayo y futuros pacientes.

El apartado 3.5 concreta un poco más al explicar 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; tanto el umbral de riesgo como el grado de incomodidad deben ser definidos de forma específica y

monitorizados durante el ensayo, especialmente cuando los sujetos del ensayo sean menores, adultos incapaces o constituyan una población especialmente vulnerable en razón de su situación económica, médica o social.

En relación a los menores de edad, tenemos que acudir al artículo 4 que concreta cinco condiciones especiales para la realización de este tipo de ensayos. Principalmente, nos tenemos que referir a las dos primeras que señalan que los ensayos sean de interés específico para la población que se investiga, y solo cuando dicha investigación sea esencial para validar datos procedentes de ensayos clínicos efectuados en personas capaces de otorgar su consentimiento informado u obtenidos por otros medios de investigación. Además, la investigación deberá guardar relación directa con alguna enfermedad que padezca el menor o bien ser de naturaleza tal que solo pueda ser realizada en menores y que el bienestar del sujeto prevalezca siempre sobre los intereses de la ciencia y de la sociedad, y existan datos que permitan prever que los beneficios esperados superan los riesgos o que el riesgo que conlleva el ensayo es mínimo.

Pero, como sabemos, también resulta posible, con arreglo a lo dispuesto en el artículo 6.1, la realización de ensayos sin beneficio potencial directo para los sujetos, en cuyo caso el riesgo que estos sujetos asuman estará justificado en razón del beneficio esperado para la colectividad.

El artículo 7.3 a) 2º del Real Decreto de Ensayos Clínicos 223/2004<sup>19</sup> nos complementa lo anterior al exigir que el consentimiento informado del ensayo incluya específicamente una referencia de riesgos y beneficios al señalar que el menor recibirá, del personal que cuente con experiencia en el trato con menores, una información sobre el ensayo, los riesgos y los beneficios adecuada a su capacidad de entendimiento.

El propio Comité Ético de Investigación Clínica, a la hora de emitir su informe, debe tomar en consideración (artículo 17.1 d) la justificación de los riesgos e inconvenientes previsibles en relación con los beneficios

esperables para los sujetos del ensayo, para otros pacientes y para la comunidad, teniendo en cuenta el principio de protección de los sujetos del ensayo desarrollado en el artículo 3.

Precisamente, para cubrir esos riesgos y responsabilidad del promotor, del investigador principal y sus colaboradores, y del hospital o centro donde se lleve a cabo el ensayo clínico (Artículo 8.2) se contrata un seguro para resarcir, en su caso, todos los gastos derivados del menoscabo en la salud o estado físico del sujeto sometido al ensayo clínico, así como los perjuicios económicos que se deriven directamente de dicho menoscabo, siempre que éste no sea inherente a la patología objeto de estudio, o se incluya dentro de las reacciones adversas propias de la medicación prescrita para dicha patología, así como la evolución propia de su enfermedad como consecuencia de la ineficacia del tratamiento.

La totalidad de los ensayos clínicos pediátricos evaluados de la Región de Murcia (100%) justifican de una manera u otra que tienen un interés específico para la población investigada.

Ello es coherente con el apartado a) del artículo 4 del Real Decreto de Ensayos Clínicos 223/2204<sup>19</sup>, al prescribir que los ensayos deben de ser de interés específico para la población que se investiga, y solo cuando dicha investigación sea esencial para validar datos procedentes de ensayos clínicos efectuados en personas capaces de otorgar su consentimiento informado u obtenidos por otros medios de investigación. Además, la investigación deberá guardar relación directa con alguna enfermedad que padezca el menor o bien ser de naturaleza tal que solo pueda ser realizada en menores.

Sin embargo, solamente un 16,7% (Tabla XXII) de los estudios destacan que el ensayo tendrá un beneficio potencial directo sobre el paciente, y el resto (un 83,3%) son estudios con un presunto beneficio indirecto para el sujeto. De entrada, el Real Decreto de Ensayos Clínicos 223/2004<sup>19</sup>, en su artículo 3.1, establece como requisito previo de los ensayos que se hayan

considerado que los beneficios esperados para el sujeto del ensayo y para la sociedad justifican los riesgos; asimismo, sólo podrá proseguir si se supervisa permanentemente el cumplimiento de este criterio. En conclusión, la admisión de estos ensayos (que son la inmensa mayoría) se justifica por el beneficio potencial y futuro esperado para la comunidad pediátrica. En todos los supuestos analizados, el protocolo contiene un análisis riesgo-beneficio del ensayo tal y como indica el artículo 3.3 c) de la citada norma (que los riesgos e inconvenientes previsibles para los sujetos del ensayo se hayan ponderado con respecto a los beneficios previsibles para cada sujeto del ensayo y futuros pacientes).

También resulta destacable que en la totalidad de los estudios de la Región de Murcia (100%) han intervenido pediatras en su evaluación, pues forman parte permanentemente del Comité Ético de Investigación Clínica y garantizan, de esta manera, el cumplimiento de ese necesario equilibrio.

### **Tabla XXII**

BENEFICIO DIRECTO POBLACIÓN INVESTIGADA

<b>BENEFICIO DIRECTO</b>		<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>	<b>Porcentaje válido</b>	<b>Porcentaje acumulado</b>
Válidos	No	20	83,3	83,3	83,3
	Sí	4	16,7	16,7	100,0
	Total	24	100,0	100,0	

Fuente: Elaboración propia

En la Hoja de Información al Paciente debe constar una descripción del ensayo donde, al menos, se trate información relevante en términos claros y comprensibles sobre los objetivos, los riesgos o inconvenientes y las condiciones de celebración del ensayo. En los ensayos clínicos pediátricos analizados, todos cumplen al 100% la premisa de hacer constar objetivos, los riesgos o inconvenientes y las condiciones de celebración del ensayo, incluyendo las consecuencias que supone participar en el citado ensayo y la descripción del medicamento a utilizar.

Resulta finalmente interesante acoger la conclusión a la que llega GABALDÓN<sup>254</sup> al reseñar que “la investigación en niños y adolescentes es necesaria para realizar una práctica clínica correcta y, por tanto, ética. Su objetivo es validar las prácticas clínicas, tanto diagnósticas como terapéuticas. No existe contradicción entre la especial protección que debe procurarse a los menores y su participación como sujetos de investigación, siempre que se asegure que sean tratados de forma justa y no maleficente. Cuando esto se cumple, las decisiones de sustitución de los padres o tutores, si persiguen el interés objetivo del niño, pueden considerarse éticamente correctas. Por ello, deberían promoverse la realización de estudios multicéntricos de calidad en los que participen los distintos niveles asistenciales”.



#### 4.2.2 Los ensayos frente a placebo

El placebo, como señala CARNÉ CLADELLAS<sup>255</sup> es una sustancia inerte y desprovista de cualquier efecto específico que se administra para complacer al paciente, a quien le produce un efecto positivo derivado de sus propias expectativas. Por lo tanto, los efectos positivos del ensayo se deben, según OCTAVIO ABARCA<sup>256</sup>, a aspectos psicológicos y estimulantes en el paciente y no clínicos, basándose en la posibilidad de que los pacientes se curan si realmente creen en la curación. Se trata pues de comparar los efectos de un fármaco en investigación en unos pacientes con otros a los que no se les da ninguna alternativa farmacológica, por lo que tradicionalmente los ensayos clínicos frente a placebo han sido criticados si existen alternativas terapéuticas validadas al fármaco utilizado. Sin embargo, no podemos olvidar que este tipo de ensayos son válidos porque permiten comparar la efectividad farmacodinámica del medicamento en investigación.

El origen del término se encuentra, según afirma TEMPONE<sup>257</sup>, en la Edad Media, para designar los lamentos que proferían las plañideras profesionales, mujeres a las que se les pagaba por ir a llorar al funeral de alguna persona. En el siglo XVIII, el término fue definido en un diccionario médico como medicamento común y, en una edición posterior, como "algo" que simula ser un medicamento.

KARLBERG y SPEERS<sup>226</sup> manifiestan que no hay ningún problema ético con el uso de un grupo de placebo si se está probando un nuevo tratamiento para una enfermedad para la que no existe ningún tratamiento eficaz. Sin embargo, utilizar el control con placebo puede generar inquietudes éticas si hay disponible un tratamiento eficaz. Cuando se sabe que el tratamiento disponible evita daños serios, como la muerte o la morbilidad irreversible, en la mayoría de los casos es inapropiado el uso de control con placebo. Una excepción es, por ejemplo, cuando la terapia de referencia tiene una toxicidad seria y los participantes no la aceptan. Cuando un tratamiento

controlado con placebo no se relaciona con daños serios, en general es seguro desde el punto de vista ético utilizar un diseño de control con placebo para el ensayo, incluso con algunas molestias, suponiendo que los participantes estén totalmente informados acerca de las terapias disponibles y las consecuencias de retrasar el tratamiento. Las opiniones acerca de la aceptación del uso de controles con placebo son de cualquier manera controvertidas. Al final, la decisión dependerá de los investigadores, los participantes y el CE. El control con placebo o sin tratamiento no significa que el participante no recibe absolutamente ningún tratamiento. Normalmente se proporciona la mejor atención de apoyo disponible, más el mismo seguimiento clínico que al grupo de tratamiento activo. Los ensayos controlados con placebo también pueden realizarse como ensayos complementarios en los que todos los participantes reciben una terapia de referencia.

DELGADO y PALMA<sup>258</sup> mantienen una postura favorable a la existencia del efecto placebo en contra de los estudios de HÓBJARTSSON y GØTZSCHE<sup>259</sup>, quienes, tras realizar una revisión sistemática de 153 ensayos clínicos aleatorizados en los que existía una rama placebo y otra sin tratamiento, concluyeron que el efecto placebo no era importante. Los autores españoles consideran que el placebo cura más que el no tratamiento y resaltan que desde el punto de vista estadístico el uso de placebo constituye una herramienta en los ensayos clínicos que aumenta la validez y facilita las decisiones correctas, tanto en los ensayos de superioridad como en los de no inferioridad o equivalencia. Razones éticas a veces imponen otro tipo de criterios en el diseño. Está lejos de esta revisión entrar en aspectos de este tipo, ya sea desde aproximaciones neokantianas o utilitaristas, pero si como la metodología sugiere, la falta de placebo supone un riesgo en la sensibilidad de un ensayo para detectar una diferencia y/o una menor validez de un estudio, aumenta la probabilidad de una decisión incorrecta. No es en sí nuestro deseo el incluirnos en una corriente concreta de pensamiento, pero esta conclusión es claramente utilitarista, como lo es en sí la propia estadística y la epidemiología, que son las que han

governado la redacción de este comentario. Para PATHMA y otros<sup>64</sup>, el uso del placebo es poco comprendido por los padres del menor, ya que no alcanzan a entender, ante la patología del menor, la comparación entre un tratamiento probando y aquel.

Con estas premisas, la Tabla XXIII nos muestra que un 37,5% de los ensayos realizados son frente a placebo, y un 62,5% no lo son. En el estudio de ORDOVÁS<sup>239</sup> y otros y en el de GOST<sup>240</sup> y otros<sup>239</sup> (incluyendo no pediátricos) el porcentaje de estudios frente a placebo era de un 18,8% y 20,6% respectivamente. En consecuencia, la admisibilidad de este tipo de ensayos en niños, como sujetos especialmente vulnerables, estaría justificada si los resultados pueden ser aplicados al grupo o cuando no hay diseño alternativo<sup>260</sup>.

**Tabla XXIII**

ENSAYOS FRENTE A PLACEBO

PLACEBO	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
No	15	62,5	62,5	62,5
Sí	9	37,5	37,5	100,0
Total	24	100,0	100,0	

Fuente: Elaboración propia

De los datos globales que podemos obtener en la página en la que se registran los ensayos clínicos europeos ([www.clinicaltrialregister.eu](http://www.clinicaltrialregister.eu)), de los 22.540 estudios registrados a marzo de 2014 (pediátricos y no pediátricos), 6.555 son frente a placebo (un 29,08%). Respecto a España, de los 5.270 ensayos registrados, 1.824 son frente a placebo (un 34,61%). Si solamente nos ceñimos a los ensayos pediátricos, de los 2.968 ensayos clínicos registrados en toda Europa, 664 eran frente a placebo, (un 22,37%), y

respecto a España, de los 675 ensayos españoles, 199 son frente a placebo (un 29,48%).

En la página norteamericana ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), y también en la misma fecha, habían registrados un total de 162.059 estudios (pediátricos y no pediátricos) de los cuales 33.769 eran frente a placebo (un 20,83%). Respecto a los datos que constan de España, de los 6.084 ensayos registrados, 1.930 eran frente a placebo (un 31,72%). Y en cuanto a los ensayos pediátricos, de los 35.208 posibles, 5.152 eran frente a placebo, lo que supone solamente un 14,63% del total. Finalmente, respecto a España, aparecen 894 ensayos pediátricos registrados, de los cuales 184 son frente a placebo (un 20,58%).

Así lo podemos ver en la Tabla XXIV adjunta la recopilación de estos datos:

**Tabla XXIV**

ENSAYOS CLÍNICOS FRENTE A PLACEBO SEGÚN BASES DE DATOS

<b>Base de datos</b>	<b>Europea</b>	<b>Americana</b>
<b>EE.CC. globales</b>	22.540	162.059
<b>EE.CC. globales frente a placebo</b>	6.555 (29,08%)	33.769 (20,83%)
<b>EE.CC. globales (españoles)</b>	5.270	6.084
<b>EE.CC. globales (españoles) frente a placebo</b>	1.824 (34,61%)	1.930 (31,72%)
<b>EE.CC. pediátricos globales</b>	2.968	35.208
<b>EE. CC. pediátricos globales frente a placebo</b>	664 (22,37%)	5.152 (14,63%)
<b>EE. CC. pediátricos (españoles) globales</b>	675	894
<b>EE. CC. pediátricos (españoles) globales frente a placebo.</b>	199 (29,48%)	184 (20,58%)

Fuente: elaboración propia a partir de datos obtenidos en bases de datos señaladas.

En consecuencia, de los resultados obtenidos, se deducen algunos aspectos reseñables:

- a) En la base de datos europea existe más porcentaje de investigación clínica frente a placebo que en la base norteamericana, tanto a nivel global como a nivel pediátrico (unos 8 puntos porcentuales).
- b) En los ensayos clínicos pediátricos el porcentaje de estudios frente a placebo es menor. En España la tendencia se incrementa en unos 7 puntos porcentuales.
- c) En la Región de Murcia, se confirma y acentúa aún más ese incremento y preponderancia de los ensayos clínicos pediátricos frente a placebo (un 37,5% frente a un 29,48%).

Partiendo de estos datos, cabe preguntarse si el tipo de investigación frente a placebo, del que se deduce un incremento en España y en la Región de Murcia, supone una investigación de peor calidad que la que se realiza frente a otros fármacos. Y entendemos que la respuesta dependerá del tipo de investigación que se esté llevando a cabo, pues como todo, los ensayos frente a placebo tienen inconvenientes, pero también ventajas. Así, DELGADO y PALMA<sup>258</sup>, consideran que el placebo facilita la aplicación de procedimientos de control de sesgos en el ensayo, tiene mayor capacidad para demostrar la efectividad de un tratamiento activo y logra una medición absoluta de la eficacia y seguridad de un tratamiento. Sin embargo también reseñan inconvenientes como los problemas de aceptación por el médico y el paciente, problemas de validez externa y una falta de información comparativa con otros tratamientos activos si no hay una rama de control activo.

Finalmente, conviene resaltar que los mayores problemas que puede plantear su uso son de carácter ético. TEMPONE<sup>257</sup> afirma que en

investigación clínica el uso del placebo está cuidadosamente indicado, pues diversos problemas éticos surgen del uso del mismo. Siempre nos preguntamos si es ético privar a un porcentaje de los pacientes de un tratamiento concreto, y dónde quedan los derechos a un tratamiento en éstas cuestiones. El consentimiento informado se transforma en éstos casos en una herramienta esencial del protocolo. Es por ello que la necesidad de utilizar un estudio controlado con placebo debe ser cuidadosamente evaluado en cada caso en particular.

### **4.2.3 Las retribuciones de los investigadores y las compensaciones a los pacientes en el ensayo clínico**

Una cuestión estudiada por la doctrina es la relativa a las llamadas retribuciones o compensaciones económicas en la esfera de los ensayos clínicos. Podemos distinguir dos partes diferenciadas:

- Las retribuciones económicas a investigadores
- Las compensaciones económicas a los pacientes

PAZ-ARES y DARNA<sup>261</sup> han criticado que los contratos de ensayos clínicos tengan una tendencia al minimalismo no pudiendo interpretarse en el sentido de que los aspectos económicos serán el único contenido posible o necesario del contrato a suscribir entre el centro y el promotor” quedando claro que forman parte del contrato las retribuciones a los investigadores y las compensaciones a los sujetos, en su caso.

Las compensaciones económicas a los pacientes se regulan en función de que el ensayo tenga o no beneficio potencial directo para el sujeto en investigación. Solamente en el supuesto de que el estudio no tenga un beneficio potencial directo se puede llegar a percibir una “compensación por las molestias sufridas” (salvo en menores e incapaces). Como ya vimos con anterioridad, el ensayo se considera de beneficio potencial directo cuando el sujeto se beneficia directamente del medicamento en investigación. En el caso de que dicho beneficio no recaiga directamente en el sujeto sino potencialmente en la comunidad, nos encontramos frente a uno indirecto.

Del apartado 14 de la Declaración de Helsinki<sup>7, 262</sup> y del artículo 3.8 y 3.9 del Real Decreto de Ensayos Clínicos 223/2004<sup>19</sup> deducimos que en los ensayos sin beneficio potencial directo que no contemplen personas menores o incapaces resulta obligatorio (“recibirán”) pactar una

compensación económica para los sujetos participantes, no elevada y proporcional a su participación en el ensayo. En el supuesto de ensayos con menores o incapaces, tengan o no beneficio potencial directo, y en todos aquellos estudios con este tipo último de potencial no cabe recibir una compensación, pero cabe voluntariamente (“podrán recibir”) obtener un reintegro de gastos extraordinarios y las llamadas “pérdidas de productividad” derivadas de la participación en el ensayo. Entendemos pues, con la práctica habitual, que comprenderán los gastos de desplazamiento, manutención y días de trabajo que se puedan perder por su participación en el ensayo, pero no una compensación adicional.

En concreto, el artículo 3.8 del Real Decreto de Ensayos Clínicos 223/2004<sup>19</sup> comienza señalando que “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 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”. Por su parte, el artículo 3.9 del Real Decreto 223/2004<sup>19</sup> nos señala que “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”.



TOBÓN CASTAÑO<sup>263</sup> diferencia cuatro conceptos tangentes a la hora de hablar de cantidades a satisfacer a los sujetos de la investigación. Y así habla de “contraprestación” (aquella cosa o servicio que debe una parte contratante por razón de lo que ha recibido o debe recibir la otra), “incentivo” (estímulo que se ofrece a una persona con el fin de obtener una mejora en un rendimiento), “compensación” (modo de extinción de obligaciones entre personas que son acreedoras y deudoras recíprocamente) y “retribución” (recompensa o pago de algo), proponiendo que en la investigación solo deben emplearse los términos “compensación”, reservado para el pago de indemnizaciones para resarcir los daños derivados de la participación del sujeto en la investigación e “incentivo”, limitado a los pagos por alojamiento, transporte y manutención.

SPRIGGS y CALDWELL<sup>264</sup> también hablan de cuatro conceptos diferentes: el “reintegro” para restituir gastos ya realizados; “compensación”, por el tiempo e inconvenientes derivados de la participación en el ensayo; “apreciación”, cantidad de libre interpretación destinada a agradecer la inclusión en el ensayo; e “incentivos” para compensar otros gastos.

MOLES<sup>265</sup> reivindica el principio de gratuidad en los ensayos clínicos cuando especifica: “Es decir, por el solo hecho de participar en el estudio el paciente no debe pagar absolutamente nada. Él se somete voluntariamente a una experimentación regulada y que podría favorecerlo en su salud (o no). Lo hace ejerciendo el principio de autonomía. Libre y sin presiones. Y con el derecho de abandonar la misma cuando quiera”.

BONFILL y otros<sup>266</sup> mantienen que “en algunas circunstancias en las que el reclutamiento resulta difícil (por ejemplo, patologías poco frecuentes) la retribución de los pacientes podría considerarse legítima. Incluso es habitual la utilización de anuncios en prensa o por medio de Internet invitando a la participación en el estudio. Es en el contexto de la medicina privada, como en los Estados Unidos, donde este asunto plantea serias cuestiones éticas,

en la medida en que los incentivos que se ofrecen a los pacientes en ocasiones pueden considerarse coercitivos”.

En cuanto a los ensayos clínicos pediátricos DAL-RE y CARNÉ<sup>267</sup> manifiestan que el hecho de que los niños no otorguen su consentimiento a participar en ensayos clínicos, les sitúa en un estado de vulnerabilidad singular: sus padres o representantes legales serían los que, tras otorgar el consentimiento informado, podrían recibir la remuneración que eventualmente existiera para los participantes en un ensayo. Queda claro que, en estos casos, los riesgos (y eventuales beneficios) de la participación en un ensayo clínico los corre el niño, mientras que quien otorga el consentimiento en su nombre no corre riesgo alguno. La Conferencia Internacional de Armonización establece que el reclutamiento de los participantes debe realizarse de manera que no se induzca a participar de forma inadecuada ni a los padres o representante legal ni al niño.

Por nuestra parte, al analizar los ensayos clínicos pediátricos de la Región de Murcia hemos observado (Tabla XXV) que solamente en un 33.3% de los ensayos se contempla una cláusula que abarca la compensación de los pacientes o el reintegro de gastos. Se produce pues, un incumplimiento del 66,7% respecto a la obligación de fijar y establecer estas compensaciones. Entendemos que el hecho de que un ensayo clínico no sea promovido por la industria farmacéutica no implica que el paciente (y en el caso del menor, sus padres) deba soportar a su costa los gastos de alojamiento, transporte, manutención y pérdida de productividad. Esto mismo mantienen DAL-RÉ y CARNÉ<sup>267</sup> cuando afirman que “esto traduce el hecho de quienes entienden que hay ensayos clínicos que pueden causar molestias y requerir mucho tiempo para los padres, por lo que se puede considerar la remuneración a los padres, sin que por ello se induzca indebidamente a éstos a aceptar la participación de sus hijos en los ensayos clínicos. Lo cierto es que la Academia Americana de Pediatría recomienda dar regalos (a los niños) el ensayo; asimismo, recomienda no hablar de ello hasta concluido el ensayo”.

Como indican PATHMA y otros<sup>64</sup>, los pagos a pacientes sometidos a ensayos clínicos son muy discutidos, especialmente en ensayos pediátricos. SHADDY y DENNE<sup>268</sup> señalan que resulta práctica habitual compensar a los participantes de los ensayos los gastos de viaje, aparcamiento, alimentación y alojamiento. No obstante, WENDLER<sup>269</sup> y otros refieren que, mientras en la Unión Europea desaconseja tajantemente este tipo de incentivos, en Estados Unidos, al menos en un 25% de los ensayos pediátricos, es habitual que se produzcan. GLASSER y HOWARD<sup>270</sup> mantienen que los comités de ética, investigadores y financiadores de los ensayos necesitan garantizar el equilibrio y justicia de los gastos por la participación de los menores en los ensayos.

**Tabla XXV**

REINTEGRO DE GASTOS

REINTEGRO GASTOS	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
No	16	66,7	66,7	66,7
Sí	8	33,3	33,3	100,0
Total	24	100,0	100,0	

Fuente: Elaboración propia

Estas cantidades (compensaciones o reintegro de gastos) deben especificarse en la documentación inicial presentada ante el Comité Ético de Investigación Clínica (artículo 16.2 del Real Decreto de Ensayos Clínicos 223/2004<sup>15</sup>), evaluándose por éste (artículo 17.1 k) y figurarán en el contrato que se firme como gastos indirectos (artículo 30.3).

Sin embargo, legalmente las dietas, con los límites establecidos en la ley, son compensaciones por gastos reales sufridos por transporte, alojamiento y manutención, por lo que entendemos que debieran asumirse en todo caso por parte del promotor de la investigación, como máximo responsable.

En cuanto a las retribuciones económicas a los investigadores, solamente se encuentran en el Real Decreto estas tres mismas últimas referencias genéricas del párrafo anterior. Sin embargo, no están exentas de controversia porque, estando permitidas y siendo legales, suponen en muchas ocasiones una retribución adicional dentro del mismo centro y del mismo tiempo de trabajo y plantean cuestiones de límites al número de ensayos simultáneos de un mismo investigador.

KARLBERG y SPEERS<sup>226</sup> consideran que, en ocasiones, puede llegarse a dar un conflicto de intereses que solamente puede solucionarse dando a conocer públicamente toda la información financiera, siendo también de utilidad el establecimiento de códigos éticos o las revisiones realizadas por colegas. BONFILL y otros<sup>266</sup> refieren que algunas opiniones han apuntado que, cuando los incentivos que se ofrecen a los investigadores son excesivos, se podría estar promoviendo la investigación más irrelevante, de manera que de este modo estaría erosionándose la confianza del público en la investigación clínica. Además, se podría estar estimulando el reclutamiento irregular de pacientes que no cumplen estrictamente con los criterios de selección (por ejemplo, incluyendo en el estudio a pacientes de mayor riesgo), o la falsificación de datos (por ejemplo, de datos *missing*). En algunas otras ocasiones, estos incentivos simplemente buscan promover la prescripción farmacéutica encubierta bajo la excusa de estudios de post-comercialización.

Relacionado con lo anterior, también hemos analizado la cuestión relativa al reflejo expreso en la hoja de información de las cantidades a percibir por el investigador, médico responsable o centro para llevar a cabo el ensayo (Tabla XXVI). Solamente un 58,3% deja constancia expresa de estos pagos, mientras que el resto (41,7%) obvia cualquier referencia.

## Tabla XXVI

### RETRIBUCIONES A INVESTIGADORES

COMPENSACIÓN INVESTIGADORES	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
No	10	41,7	41,7	41,7
<b>Sí</b>	<b>14</b>	<b>58,3</b>	<b>58,3</b>	<b>100,0</b>
Total	24	100,0	100,0	

Fuente: Elaboración propia

Nos encontramos sin embargo, con una pequeña incongruencia, ya que, con arreglo a la Tabla X, son comerciales un 50% de los ensayos analizados y, por lo tanto, no deberían cobrar los investigadores. La justificación de esta incongruencia residiría en que existe un pequeño grupo de ensayos que siendo promovidos por asociaciones y fundaciones no comerciales, éstas curiosamente sí satisfacen compensaciones a los investigadores. Es cierto que la Ley es muy celosa de las posibles retribuciones o compensaciones a pacientes, y en cuanto a los investigadores realiza las referencias de los artículos siguientes:

- La que señala el artículo 16.2 f), al exigir que la solicitud deberá acompañarse de las cantidades y el modo en que los investigadores y sujetos puedan ser, en su caso, remunerados o indemnizados por su participación en el ensayo clínico, así como los elementos pertinentes de todo contrato previsto entre el promotor y el centro.
- La referida en el artículo 17.1 k), cuando establece que el Comité Ético de Investigación Clínica correspondiente evaluará el protocolo, el manual del investigador y el resto de la documentación que acompañe a la solicitud y emitirá su dictamen tomando en consideración, en particular, las cantidades y, en su caso, previsiones de remuneración o compensación para los investigadores y sujetos

del ensayo y los aspectos relevantes de cualquier acuerdo entre el promotor y el centro, que han de constar en el contrato previsto en el artículo 30.

- La indicada en el artículo 30, al explicar los aspectos económicos del ensayo clínico, que especifica en su apartado 1 que todos los aspectos económicos relacionados con el ensayo clínico quedarán reflejados en un contrato entre el promotor y cada uno de los centros donde se vaya a realizar el ensayo. Esta documentación se pondrá a disposición del Comité Ético de Investigación Clínica correspondiente. Y en el apartado 3 redunda cuando establece que, en el contrato, constará el presupuesto inicial del ensayo, que especificará los costes indirectos que aplicará el centro, así como los costes directos extraordinarios, considerando como tales aquellos gastos ajenos a los que hubiera habido si el sujeto no hubiera participado en el ensayo, como análisis y exploraciones complementarias añadidas, cambios en la duración de la atención a los enfermos, reembolso por gastos a los pacientes, compra de aparatos y compensación para los sujetos del ensayo e investigadores. También constarán los términos y plazos de los pagos, así como cualquier otra responsabilidad subsidiaria que contraigan las partes.

Es evidente que estas cuestiones no se especifican con la suficiente claridad en los protocolos y hojas de información y que no facilitan, al menos al paciente cuando no al centro, una adecuada y completa visión del ensayo clínico en el que se va a ver inmerso. Podemos finalmente concluir con DAL-RE y CARNÉ<sup>267</sup> en el sentido de que quizá es hora de que investigadores, miembros de Comité Ético de Investigación Clínica y promotores empiecen a considerar que se debe ampliar las interpretaciones que de los principios de justicia y de respeto a la persona se tienen en la actualidad, dando la importancia que requiere al reconocimiento del tiempo y el esfuerzo que se exige a los pacientes por su participación en los ensayos clínicos terapéuticos.

#### **4.2.4 La libre participación e interrupción en el curso del ensayo**

Una vez los pacientes han aceptado participar en un ensayo clínico, es preciso asegurar que, con tal decisión, no pierden ningún derecho ni como pacientes ni como ciudadanos. Deben saber que podrán abandonar el estudio en cualquier momento, incluso si declinan justificar tal decisión, y que en ningún momento ello repercutirá en su acceso a una atención médica de calidad. Tanto si continúan en el estudio como si no, debe garantizarse su anonimato en cualquier informe público o artículo que se elabore.

En el apartado 24 de la Declaración de Helsinki<sup>7</sup>, se señala que “la persona potencial debe ser informada del derecho de participar o no en la investigación y de retirar su consentimiento en cualquier momento, sin exponerse a represalias”. Se complementa ello con el apartado 27 al concretar este que “cuando el individuo potencial sea incapaz, el médico debe pedir el consentimiento informado del representante legal”.

Nos encontramos pues, con la cuestión de la libre inclusión y retirada de los sujetos del ensayo, aspecto directamente relacionado con la información y el consentimiento. El artículo 3.2 del Real Decreto de Ensayos Clínicos 223/2004<sup>19</sup> nos lo recuerda: “Se obtendrá y documentará el consentimiento informado de cada uno de los sujetos del ensayo, libremente expresado, antes de su inclusión en el ensayo en los términos previstos en el artículo 7 de este real decreto”. Y el artículo 7.5 continúa: “El sujeto participante en un ensayo clínico, o su representante legal, podrán revocar su consentimiento en cualquier momento, sin expresión de causa y sin que por ello se derive para el sujeto participante responsabilidad ni perjuicio alguno”.

El apartado 6.5 de las Normas de Buena Práctica Clínica recomendadas por la Unión Europea<sup>271</sup>, consideran necesario que los protocolos de los

ensayos regulen, aparte de los criterios de inclusión y exclusión de los sujetos, los criterios de retirada de los sujetos (es decir, finalizar el tratamiento del ensayo) y los procedimientos que especifican: cuándo y cómo retirar a los sujetos del ensayo o del tratamiento con el medicamento en investigación; el tipo de datos y el calendario en que se recogerán los datos de los sujetos retirados; si van a ser reemplazados los sujetos y cómo se realizará; y, finalmente, el seguimiento de los sujetos retirados del ensayo o del tratamiento con el medicamento en investigación.

DE MONTALVO<sup>224</sup> mantiene que no sería admisible cualquier cláusula de la Hoja de Información al Paciente del ensayo que exigiera al sujeto una explicación sobre las razones de su retirada. Y continúa: “Sin embargo, que no sea admisible que se le exija al sujeto explicar las razones por las que abandona el ensayo no implica que el investigador no pueda exponerle cuáles pueden ser las consecuencias del abandono, sobre todo, cuando el desarrollo del ensayo está suponiendo un beneficio terapéutico para el mismo o una mejor progresión de su enfermedad. Es conveniente recoger esto último en la historia clínica del sujeto”.

En cuanto a los menores de edad, el artículo 7.3 a) 1º del Real Decreto 223/2004<sup>19</sup> recoge expresamente que “el consentimiento deberá reflejar la presunta voluntad del menor y podrá retirarse en cualquier momento sin perjuicio alguno para él” y el apartado 3º especifica que “el investigador aceptará el deseo explícito del menor de negarse a participar en el ensayo o de retirarse en cualquier momento, cuando éste sea capaz de formarse una opinión en función de la información recibida”. De esta manera, parece imperar el derecho a retirada del menor maduro, sin establecer previamente una edad para ello, y no especificando tampoco quién ha de valorar cuando el menor es capaz de formarse una opinión en función de la citada información recibida.

GALENDE<sup>6</sup> confirma la evidente relación entre la información suministrada, la voluntariedad de la participación y el ejercicio del derecho a retirada, pues la capacidad de un sujeto está en función de su inteligencia,



racionalidad, madurez y desarrollo del lenguaje; la competencia se refiere a la habilidad para comprender la información que se proporciona y poder valorar las consecuencias de una decisión es una característica que admite diferentes grados y puede variar de acuerdo a la naturaleza de la decisión. Por tanto, es importante que la información que se proporcione a los niños, y a sus padres y/o tutores, sea acorde su nivel de entendimiento y en lenguaje fácilmente comprensible. Ello exige un doble esfuerzo pues será necesario explicar los objetivos del estudio, los posibles riesgos e incomodidades, los beneficios esperados, la voluntariedad de su participación, las alternativas disponibles en caso de no querer participar, la libertad para retirarse a lo largo del estudio, etc., tanto a los padres como a los niños, y en diferentes términos.

Las Hoja de Información al Paciente comienzan, en un 95,8% (Tabla XXVII) de las evaluadas, invitando voluntariamente a participar en el ensayo, y explican en el 100% de los casos los objetivos principales, de conformidad a la esencia del consentimiento informado. No podemos olvidar que las normas de Buena Práctica Clínica de la AEMPS<sup>271</sup> especifican en su apartado 4.8.10 que “tanto la explicación del consentimiento informado, como la hoja de información escrita del mismo y demás información escrita que se proporcione a los sujetos deberá incluir la información siguiente: m) Que la participación del sujeto en el ensayo es voluntaria y que el sujeto puede negarse a participar o retirarse del ensayo en cualquier momento, sin ninguna penalización ni pérdida de los beneficios a los que hubieses tenido derecho de otro modo”.

**Tabla XXVII**

INVITACIÓN VOLUNTARIA

INVITACIÓN VOLUNTARIA	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
No	1	4,2	4,2	4,2
Sí	23	95,8	95,8	100,0
Total	24	100,0	100,0	

Fuente: Elaboración propia

En nuestro trabajo, al analizar la libre participación del paciente, hemos observado que, en el 95,8% de los supuestos, se refleja en la Hoja de Información al Paciente que existen alternativas a la citada participación (Tabla XXVIII).

**Tabla XXVIII**

INFORMACIÓN DE ALTERNATIVAS

ALTERNATIVAS	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
No	1	4,2	4,2	4,2
<b>Sí</b>	<b>23</b>	<b>95,8</b>	<b>95,8</b>	<b>100,0</b>
Total	24	100,0	100,0	

Fuente: Elaboración propia

El derecho subjetivo a la retirada en la práctica recae en el menor, y no en sus representantes legales y se articulará con una comunicación al investigador quien debe aceptar el deseo explícito del menor. No obstante, al añadir la coletilla “cuando éste (el menor) sea capaz de formarse una opinión en función de la información recibida” implicaría que, de alguna manera, las causas alegadas deben ser razonadas o justificadas.

En nuestro estudio se ha analizado también si se incluía en la Hoja de Información al Paciente el derecho a que el paciente consulte con otras personas de su confianza antes de decidir participar en el ensayo. Esta consulta no se refiere a la información que pueda obtener del investigador o miembro del equipo de investigación acerca de las condiciones, riesgos o beneficios del ensayo sino al asesoramiento o consulta de confianza con personas del entorno del paciente. Deriva del apartado 25 de la Declaración de Helsinki<sup>7</sup> que señala que la participación de personas capaces de dar su consentimiento informado en la investigación médica debe ser voluntaria y que aunque puede ser apropiado consultar a familiares o líderes de la comunidad, ninguna persona capaz de dar su consentimiento informado debe ser incluida en un estudio, a menos que ella acepte libremente.

De la misma manera, no se deriva necesariamente que tenga que ser así, sino lo que verdaderamente resalta es que el consentimiento debe otorgarlo el paciente, aunque haya consultado a otras personas. En el supuesto de menores de edad, son además sus representantes legales quienes en función de la edad, pueden consultar a otras personas y decidir. Entendemos que principalmente, la consulta se realizará con el propio paciente menor de edad. Resulta habitual la consulta e intervención de grupos de presión o comunidades de carácter religioso que asesoran al paciente y a la familia.

Hemos comprobado en nuestro trabajo si se informa a los sujetos del ensayo del derecho a consultar con otras personas antes de tomar una decisión (Tabla XXIX) resultando que, en el 62,5% de los estudios, sí se contempla esta posibilidad de la consulta previa, mientras que un 37,5% no hacen constar expresamente esta opción.

### **Tabla XXIX**

#### CONSULTA PREVIA

CONSULTA PREVIA		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	No	9	37,5	37,5	37,5
	Sí	15	62,5	62,5	100,0
	Total	24	100,0	100,0	

Fuente: Elaboración propia

Además, en todos los protocolos analizados, salvo en uno, se contempla tanto la participación voluntaria del menor como la interrupción y retirada de su participación, así como que su negativa a participar no tendrá consecuencias en la asistencia sanitaria al menor, de acuerdo a la legislación apuntada (Tabla XXX). También en el estudio de GOST y otros<sup>240</sup>, que incluía 160 ensayos clínicos de todo tipo, se cumple en un 100% las referencias a la voluntariedad de la participación como la de retirada voluntaria del sujeto.

De la misma manera, en la Tabla XXXI observamos que en la misma proporción (95,8%) se informa al menor (o a sus representantes legales) de este derecho.

### **Tabla XXX**

#### DERECHO A RETIRADA DEL MENOR

DERECHO A RETIRADA		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	No	1	4,2	4,2	4,2
	Sí	23	95,8	95,8	100,0
	Total	24	100,0	100,0	

Fuente: Elaboración propia

### **Tabla XXXI**

INFORMACIÓN CLARA SOBRE DERECHO A RETIRADA DEL MENOR

INFORMACIÓN CLARA	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
No	1	4,2	4,2	4,2
Sí	23	95,8	95,8	100,0
Total	24	100,0	100,0	

Fuente: Elaboración propia

El artículo 7, relativo al consentimiento informado, es reiterativo hasta la saciedad (apartado 7.2, 7.3 a) 1º, 7.3 a) 3º, 7.3 b) 1º), 7.5, respecto al derecho de revocación del consentimiento y consecuente retirada del paciente sin expresión de causa y sin que por ello se derive para el sujeto participante responsabilidad ni perjuicio alguno. La Declaración de Helsinki<sup>7</sup>, en los apartados 26 y 31, ya imponía este principio al decir que la persona potencial debía ser informada del derecho de participar o no en la investigación, que tenía el derecho de retirar su consentimiento en cualquier momento, sin exponerse a represalias y que se tenía que prestar especial atención a las necesidades específicas de información de cada individuo potencial, como también a los métodos utilizados para entregar la información. Finalmente, se añadía que la negativa del paciente a participar en una investigación o su decisión de retirarse nunca debe afectar de manera adversa la relación médico-paciente. La Ley de Autonomía del Paciente<sup>3</sup>, por su parte, en el artículo 8.5, nos indica que el paciente puede revocar libremente por escrito su consentimiento en cualquier momento.

De acuerdo a lo expuesto, parece lógico que los documentos de consentimiento informado contengan un apartado específico para la revocación del mismo<sup>272</sup>.

En el estudio de los ensayos que hemos realizado se observa que solamente un 12,5% de los mismos (Tabla XXXII) contienen un apartado

específico para la revocación del consentimiento otorgado, siendo necesario que se constatará en todos los estudios.

**Tabla XXXII**

CLÁUSULA DE REVOCACIÓN

CLÁUSULA REVOCACIÓN	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
No	21	87,5	87,5	87,5
Sí	3	12,5	12,5	100,0
Total	24	100,0	100,0	

Fuente: Elaboración propia

Por tanto, parece que este apartado es que el que plantea mayor índice de incumplimiento por parte de los promotores de ensayos.

#### **4.2.5 El suministro de la medicación**

El artículo 35.3 f) del Real Decreto de Ensayos Clínicos 223/2004<sup>19</sup>, al abordar las responsabilidades del promotor del ensayo, señala que entre las mismas se encuentra la de “suministrar de forma gratuita los medicamentos en investigación, garantizar que se han cumplido las normas de correcta fabricación y que las muestras están adecuadamente envasadas y etiquetadas. También es responsable de la conservación de muestras y sus protocolos de fabricación y control, del registro de las muestras entregadas y de asegurarse que en el centro donde se realiza el ensayo existirá un procedimiento correcto de manejo, conservación y uso de dichas muestras. Excepcionalmente, se podrán acordar con el centro otras vías de suministro”.

A su vez, el apartado 5.14 de las normas de Buena Práctica Clínica<sup>271</sup>, al tratar el suministro y manejo de medicamentos en investigación nos vuelve a recordar que el promotor es responsable de suministrar al investigador/institución el medicamento en investigación pero que no deberá suministrar a un investigador/institución el medicamento en investigación hasta que el promotor obtenga toda la documentación necesaria (dictamen favorable del Comité Ético de Investigación Clínica y autoridad reguladora).

El promotor debe asegurarse también que los procedimientos escritos incluyan las instrucciones que el investigador/institución deberá seguir para el manejo y almacenamiento del medicamento en investigación en el ensayo y sobre toda de la documentación al respecto. Los procedimientos deben indicar la recepción adecuada y segura, el manejo, el almacenamiento, la dispensación, la recuperación del medicamento no utilizado por los sujetos y la devolución del medicamento en investigación no utilizado al promotor.

A continuación, se establecen una serie de obligaciones del promotor:

- Asegurar la entrega puntual del medicamento en investigación al investigador.
- Mantener registros de los documentos de envío, recepción, distribución, devolución y destrucción del medicamento en investigación
- Mantener un sistema documentado de la retirada de medicamentos en investigación
- Mantener un sistema documentado para la disponibilidad de medicamentos en investigación no utilizados.
- Tomar medidas oportunas que aseguren que el medicamento en investigación es estable durante el periodo de utilización en el ensayo.
- Conservar cantidades suficientes del medicamento en investigación que se utiliza en el ensayo para confirmar sus especificaciones, si es necesario, y mantener registros de los análisis y características de las muestras de los lotes. En la medida en que la estabilidad lo permita, las muestras deben ser conservadas hasta que se completen los análisis de los datos del ensayo o como marque la normativa vigente, eligiendo, de los dos, el periodo más largo.

Se plantea la cuestión de la asunción del coste del fármaco una vez finalizada la investigación, y hasta la autorización final y suministro habitual. Queda claro que durante la investigación el promotor asume – de forma gratuita – el coste del fármaco, incluso el del placebo, en su caso. El problema surge en el supuesto de una medicación haya resultado durante el estudio beneficiosa al paciente y sin embargo se encuentre pendiente de autorización, de comercialización y de suministro por vía oficial. En estos casos, el artículo 29 del Real Decreto de Ensayos Clínicos 223/2004<sup>19</sup>, nos recuerda que “una vez finalizado el ensayo, toda continuación en la



administración del medicamento en investigación, en tanto no se autorice el medicamento para esas condiciones de uso, se regirá por las normas establecidas para el uso compasivo en el artículo anterior”.

Normas de las que destacamos el apartado 2 del artículo 28<sup>273</sup> y la lógica remisión al *Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales*<sup>274</sup>, cuando regula el citado uso compasivo de los medicamentos en investigación (artículos 7 a 13).

En el caso del uso compasivo<sup>275</sup>, el centro hospitalario debe solicitar el acceso a los citados medicamentos en investigación de forma individualizada a la AEMPS, previo visto bueno de la Dirección del centro sanitario. La solicitud se debe acompañar del informe clínico del médico responsable en el que se justifique la necesidad del medicamento para el paciente junto con la duración prevista del tratamiento y el número de envases requeridos. Además debe constar la conformidad del promotor de los ensayos clínicos o del solicitante de la autorización de comercialización bien de acceso individualizado o para un acceso temporal.

En cuanto a la medicación a suministrar a menores de edad, el artículo 8.2 del *Real Decreto 1015/2009*<sup>274</sup> exige que el consentimiento informado del paciente o de su representante, si bien será imprescindible antes de la administración del medicamento, no formará parte de la solicitud de autorización a la AEMPS.

Como señalan OLALLA y TERCERO<sup>276</sup>, la principal ventaja del uso compasivo es que permite a determinados pacientes, por el tipo de enfermedad que presentan o por la gravedad de su estado, que se beneficien de los últimos avances farmacológicos, incluso antes de superar todos los trámites administrativos necesarios para su comercialización, siempre que haya evidencia científica que avale su eficacia y seguridad para la indicación para la que se solicita su uso. Sin embargo, el uso compasivo se debe limitar únicamente a los pacientes para los que pueda obtenerse un

beneficio clínico y que no cumplan los criterios de inclusión del ensayo clínico correspondiente. No se debe recurrir a esta vía como alternativa a la realización de ensayos clínicos, ya que el uso compasivo no supone un medio de evaluación de un medicamento ni permite obtener datos de su eficacia. Por tanto, siempre que haya suficientes datos que indiquen la eficacia de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad, pero no esté suficientemente contrastada o no se haya demostrado de forma concluyente, se debería llevar a cabo un ensayo clínico, única herramienta válida reconocida para garantizar la calidad, la seguridad y la eficacia de un medicamento.

En el análisis realizado en nuestro estudio, en un 95,8% de los ensayos con medicamentos (23 sobre 24), existe un compromiso formal del promotor de suministrar el fármaco en investigación. Sin embargo, y a pesar de la clara obligación legal, hemos encontrado un caso (4,2%) en el que no existe. Así se observa en la Tabla XXXIII.

**Tabla XXXIII**

SUMINISTRO DE MEDICACIÓN

<b>SUMINISTRO MEDICACIÓN</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>	<b>Porcentaje válido</b>	<b>Porcentaje acumulado</b>
No	1	4,2	4,2	4,2
<b>Sí</b>	<b>23</b>	<b>95,8</b>	<b>95,8</b>	<b>100,0</b>
Total	24	100,0	100,0	

Fuente: Elaboración propia

La explicación a esta excepción viene dada por tratarse de un ensayo con un promotor no comercial, que carece de fondos suficientes para asegurar el suministro de la medicación. En estos supuestos, el promotor intenta justificar su solicitud a través del último párrafo del artículo 35 f) del Real Decreto de Ensayos Clínicos 223/2004<sup>19</sup> que señala, tras establecer la

obligación del promotor del suministro gratuito de los medicamentos en investigación, (incluso los de uso habitual como brazo en comparación) que “excepcionalmente, se podrán acordar con el centro otras vías de suministro”.

En conclusión, entendemos que debe exigirse al promotor el suministro gratuito durante el ensayo tanto del fármaco en investigación, como del brazo a comparar, aunque este fuera un placebo, evitando la aplicación de la excepción legal.

#### **4.2.6 Las referencias al cumplimiento de la normativa vigente**

Los principios éticos de la investigación clínica son normas que emanan principalmente del Código de Núremberg<sup>2</sup>, la Declaración de Helsinki<sup>7</sup> y el Informe Belmont<sup>8</sup>. A partir de ahí, los Estados han optado progresivamente por incorporarlas a sus legislaciones, aceptando esos principios como propios y desarrollando dentro de su territorio las citados principios, siempre en beneficio de la investigación. España no es una excepción en este campo y desde el *Real Decreto 944/1978*<sup>14</sup> ha ido incorporando y asumiendo en su Derecho positivo los postulados éticos de la investigación referidos en distintas normas.

El apartado 10 de la Declaración de Helsinki<sup>7</sup> prescribe que “los médicos deben considerar las normas y estándares éticos, legales y jurídicos para la investigación en seres humanos en sus propios países, al igual que las normas y estándares internacionales vigentes. No se debe permitir que un requisito ético, legal o jurídico nacional o internacional disminuya o elimine cualquiera medida de protección para las personas que participan en la investigación establecida en esta Declaración”. Parece que este principio establece, pues, una obligación para el médico investigador de hacer prevalecer los principios éticos de la Declaración de Helsinki<sup>7</sup> sobre cualquier legislación que restrinja la finalidad de protección del sujeto contenida en la citada Declaración.

Estas obligaciones, asumidas por la legislación positiva, no pueden ser obviadas a la hora de la valoración de un ensayo clínico pues dan mayor fuerza y valor a la ética y obligan a los sujetos del ensayo con todas las consecuencias que ello conlleva. Por ello, entendemos que el promotor no debe conformarse con hacer referencia genérica al cumplimiento de la Declaración de Helsinki<sup>7</sup> y declaraciones programáticas internacionales sino que debe hacer un esfuerzo por adaptarse a cada país (en el caso de estudios multinacionales) y debe hacer constar en el Protocolo de la

investigación y en la Hoja de Información al Paciente la asunción concreta de las normas nacionales, haciendo constar las mismas.

En el caso de España, resulta obligada la referencia, no solamente a la citada Declaración de Helsinki<sup>7</sup>, sino también a las Normas de Buena Práctica Clínica<sup>271</sup>, a la legislación de protección de datos de carácter personal<sup>20</sup>, a la relativa a la autonomía del paciente y derechos de información y documentación clínica<sup>3</sup> o a la Ley de Investigación Biomédica de 2007<sup>30</sup>, sin perjuicio de la legislación autonómica que resulte aplicable.

El propio Real Decreto de Ensayos Clínicos 223/2004<sup>19</sup> nos indica que “Los ensayos clínicos se realizarán en condiciones de respeto a los derechos del sujeto y a los postulados éticos que afectan a la investigación biomédica con seres humanos. En particular, se deberá salvaguardar la integridad física y mental del sujeto, así como su intimidad y la protección de sus datos, de acuerdo con la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal<sup>20</sup>”.

Siendo merecedora la normativa de protección de datos de un especial análisis que haremos más adelante, corresponde abordar ahora qué resultados hemos encontrado en nuestro estudio y en qué medida se hacen referencias a la observación de la normativa básica en los estudios clínicos presentados a evaluación ante el Comité Ético de Investigación Clínica.

En los ensayos clínicos pediátricos analizados, en un 83,3% su protocolo contenía una asunción de los principios derivados de la Declaración de Helsinki (Tabla XXXIV). Sorprendentemente, en un 16,7% no se hacía expresa referencia ni siquiera a esta Declaración.

### Tabla XXXIV

#### DECLARACIÓN DE HELSINKI

<b>DECLARACIÓN HELSINKI</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>	<b>Porcentaje válido</b>	<b>Porcentaje acumulado</b>
No	4	16,7	16,7	16,7
<b>Sí</b>	<b>20</b>	<b>83,3</b>	<b>83,3</b>	<b>100,0</b>
Total	24	100,0	100,0	

Fuente: Elaboración propia

En el análisis de correlación realizado mediante el estadístico de Pearson encontramos una correlación significativa de tipo directo entre la variable “¿Hay referencias al cumplimiento de la Declaración de Helsinki?” y la variable “¿Se menciona en el protocolo de quién se obtendrá el consentimiento?” (0,516;  $P= 0,010$ ).

En el análisis de asociación (Test de Fisher) realizado observamos una asociación significativa entre la variable “¿Hay referencias al cumplimiento de la Declaración de Helsinki?” y la variable “¿Se menciona en el protocolo de quién se obtendrá el consentimiento?” ( $P= 0,035$ ).

Así, en el 75% de los casos en los que no hay referencias al cumplimiento de la Declaración de Helsinki no se menciona en el protocolo de quién se obtendrá el consentimiento. Así lo podemos deducir de las Tablas XXXV y XXXVI.

**Tabla XXXV**

TABLA DE CONTINGENCIA I

			EE9		Total
			0	1	
EL3-1-2	0	Recuento	3	3	6
		Frecuencia esperada	1,0	5,0	6,0
		% de EL3-1-2	50,0%	50,0%	100,0%
		% de EE9	75,0%	15,0%	25,0%
		% del total	12,5%	12,5%	25,0%
	1	Recuento	1	17	18
		Frecuencia esperada	3,0	15,0	18,0
		% de EL3-1-2	5,6%	94,4%	100,0%
		% de EE9	25,0%	85,0%	75,0%
		% del total	4,2%	70,8%	75,0%
Total	Recuento	4	20	24	
	Frecuencia esperada	4,0	20,0	24,0	
	% de EL3-1-2	16,7%	83,3%	100,0%	
	% de EE9	100,0%	100,0%	100,0%	
	% del total	16,7%	83,3%	100,0%	

Fuente: Elaboración propia

**Tabla XXXVI**

PRUEBA DE CHI-CUADRADO I

	Valor	Gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	6,400(b)	1	,011		
Corrección por continuidad(a)	3,600	1	,058		
Razón de verosimilitudes	5,585	1	,018		
Estadístico exacto de Fisher				,035	,035
Asociación lineal por lineal	6,133	1	,013		
N de casos válidos	24				

Fuente: Elaboración propia

a Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b 2 casillas (50,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 1,00.

Hemos encontrado una correlación estadísticamente significativa, de carácter inverso, entre los años de realización del ensayo y la variable “¿Hay alguna referencia al cumplimiento de las Normas de Buena Práctica Clínica?” (-0,416; P= 0,043). Con los años disminuye el número de ensayos en los que se incluyen referencias al cumplimiento de las Normas de Buena Práctica Clínica.

También se observa una correlación significativa inversa entre la variable “¿Hay alguna referencia al cumplimiento de las Normas de Buena Práctica Clínica?” y la variable “¿Es un ensayo frente a placebo?” (-0,447; P=0,042).

Respecto a la asunción de cumplimiento de las Normas de Buena Práctica Clínica<sup>271</sup>, el porcentaje de referencias en el protocolo disminuye al 50% de los estudios sometidos a evaluación. Así lo podemos observar en la Tabla adjunta (Tabla XXXVII).

**Tabla XXXVII**

NORMAS DE BUENA PRÁCTICA CLÍNICA

<b>NORMAS BPC</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>	<b>Porcentaje válido</b>	<b>Porcentaje acumulado</b>
No	12	50,0	50,0	50,0
<b>Sí</b>	<b>12</b>	<b>50,0</b>	<b>50,0</b>	<b>100,0</b>
Total	24	100,0	100,0	

Fuente: Elaboración propia

Se observa igualmente una disminución en las referencias que se realizan en los protocolos al obligado cumplimiento de la Ley de Autonomía del Paciente<sup>3</sup>, pues solamente un 33,3% de los ensayos (Tabla XXXVIII) hacen referencia a que cumplirán esta norma, porcentaje que disminuye al 4,2% cuando nos referimos a la Ley de Investigación Biomédica de 2007<sup>30</sup> (solo 1 estudio de 24) (Tabla XXXIX).



### **Tabla XXXVIII**

REFERENCIAS A LA LEY DE AUTONOMÍA DEL PACIENTE (Ley 41/2002)

<b>LAP</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>	<b>Porcentaje válido</b>	<b>Porcentaje acumulado</b>
No	16	66,7	66,7	66,7
<b>Sí</b>	<b>8</b>	<b>33,3</b>	<b>33,3</b>	<b>100,0</b>
Total	24	100,0	100,0	

Fuente: Elaboración propia

Por otra parte, en el análisis de correlación observamos una correlación significativa de tipo inverso entre la variable “¿Hay referencias al cumplimiento de la protección de la intimidad y confidencialidad establecidas en la Ley de Autonomía del Paciente?” y la variable “¿Se habla claramente de que se trata de un ensayo clínico?” (  $-0,408$ ;  $P= 0,048$ ). Con el incremento de información sobre el cumplimiento estricto de lo que marca la normativa de la protección de la intimidad y confidencialidad, disminuye la información concreta y directa acerca de lo que consiste un ensayo clínico.

### **Tabla XXXIX**

REFERENCIAS A LA LEY DE INVESTIGACIÓN BIOMEDICA (Ley 14/2007)

<b>Ley 14/2007</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>	<b>Porcentaje válido</b>	<b>Porcentaje acumulado</b>
No	23	95,8	95,8	95,8
<b>Sí</b>	<b>1</b>	<b>4,2</b>	<b>4,2</b>	<b>100,0</b>
Total	24	100,0	100,0	

Fuente: Elaboración propia

Respecto a los ensayos que contengan investigaciones biomédicas o toma de muestras biológicas, FERNANDEZ PIERA y ARDURA ORTEGA<sup>277</sup>

mantienen que otra ley que hay que tener en cuenta en la adaptación del consentimiento informado es la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica. Esta ley puede tener varias implicaciones en la realización de los ensayos clínicos, pero las peticiones más frecuentes de los Comité Ético de Investigación Clínica se refieren a las muestras genéticas: se debe informar sobre el manejo de las muestras que se va a llevar a cabo, incluido el almacenamiento de las mismas, y se debe hacer referencia al cumplimiento de la citada ley en relación al derecho a conocer los datos genéticos — derecho a la información y derecho a no ser informado, artículo 49—, de las implicaciones de la información para la familia y de la transmisión de ésta — punto 2 del artículo 49—.

La Ley de Investigación Biomédica de 2007<sup>30</sup> aborda la utilización de muestras biológicas humanas con fines de investigación biomédica. Señala el artículo 58.1 de la Ley que la obtención de muestras biológicas con fines de investigación biomédica podrá realizarse únicamente cuando se haya obtenido previamente el consentimiento escrito del sujeto fuente y previa información de las consecuencias y los riesgos que pueda suponer tal obtención para su salud. Dicho consentimiento será revocable.

Continúa el apartado segundo especificando que el consentimiento del sujeto fuente será siempre necesario cuando se pretendan utilizar con fines de investigación biomédica muestras biológicas, que hayan sido obtenidas con una finalidad distinta, se proceda o no a su anonimización. No obstante lo anterior, de forma excepcional, podrán tratarse muestras codificadas o identificadas con fines de investigación biomédica sin el consentimiento del sujeto fuente, cuando la obtención de dicho consentimiento no sea posible o represente un esfuerzo no razonable en el sentido del artículo 3.i) de esta Ley. En estos casos se exigirá el dictamen favorable del Comité de Ética de la Investigación correspondiente, el cual deberá tener en cuenta, como mínimo, los siguientes requisitos:

- Que se trate de una investigación de interés general.

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

Sin perjuicio de lo establecido en el artículo 7, podrá fijarse una compensación económica por las molestias físicas, los gastos y otros inconvenientes que puedan derivarse de la toma de la muestra.

En relación a los menores de edad, el apartado 5 nos concreta que la obtención de muestras biológicas de menores de edad y personas incapacitadas con fines de investigación biomédica, estará sometida a las siguientes condiciones:

- Que se adopten las medidas necesarias para garantizar que el riesgo de la intervención sea mínimo para el sujeto fuente.
- Que de la investigación se puedan obtener conocimientos relevantes sobre la enfermedad o situación objeto de investigación, de vital importancia para entenderla, paliarla o curarla.
- Que estos conocimientos no puedan ser obtenidos de otro modo.
- Que se cuente con la autorización por parte de los representantes legales del menor o de la persona incapacitada o que, en su caso, existan garantías sobre el correcto consentimiento de los sujetos fuente.

En los estudios de diversidad genética se respetarán siempre las tradiciones locales y étnicas, evitando en todo caso prácticas de estigmatización y discriminación.

El artículo 59 de la Ley de Investigación Biomédica<sup>30</sup> nos especifica la información previa a la utilización de la muestra biológica cuando señala que, sin perjuicio de lo previsto en la legislación sobre protección de datos de carácter personal, y en particular, en el artículo 45 de esta Ley, antes de emitir el consentimiento para la utilización de una muestra biológica con fines de investigación biomédica que no vaya a ser sometida a un proceso de anonimización, el sujeto fuente recibirá la siguiente información por escrito:

- Finalidad de la investigación o línea de investigación para la cual consiente.
- Beneficios esperados.
- Posibles inconvenientes vinculados con la donación y obtención de la muestra, incluida la posibilidad de ser contactado con posterioridad con el fin de recabar nuevos datos u obtener otras muestras.
- Identidad del responsable de la investigación.
- Derecho de revocación del consentimiento y sus efectos, incluida la posibilidad de la destrucción o de la anonimización de la muestra y de que tales efectos no se extenderán a los datos resultantes de las investigaciones que ya se hayan llevado a cabo.
- Lugar de realización del análisis y destino de la muestra al término de la investigación: disociación, destrucción, u otras investigaciones, y que en su caso, comportará a su vez el cumplimiento de los requerimientos previstos en esta Ley. En el caso de que estos extremos no se conozcan en el momento, se establecerá el compromiso de informar sobre ello en cuanto se conozca.
- Derecho a conocer los datos genéticos que se obtengan a partir del análisis de las muestras donadas.

- Garantía de confidencialidad de la información obtenida, indicando la identidad de las personas que tendrán acceso a los datos de carácter personal del sujeto fuente.
- Advertencia sobre la posibilidad de que se obtenga información relativa a su salud derivada de los análisis genéticos que se realicen sobre su muestra biológica, así como sobre su facultad de tomar una posición en relación con su comunicación.
- Advertencia de la implicación de la información que se pudiera obtener para sus familiares y la conveniencia de que él mismo, en su caso, transmita dicha información a aquéllos.
- Indicación de la posibilidad de ponerse en contacto con él/ella, para lo que podrá solicitársele información sobre el modo de hacerlo.

En cuando al tiempo y forma del consentimiento sobre la utilización de la muestra biológica, el artículo 60 nos indica que el consentimiento sobre la utilización de la muestra biológica se otorgará, bien en el acto de obtención de la muestra, bien con posterioridad, de forma específica para una investigación concreta. El consentimiento específico podrá prever el empleo de la muestra para otras líneas de investigación relacionadas con la inicialmente propuesta, incluidas las realizadas por terceros. Si no fuera este el caso, se solicitará al sujeto fuente que otorgue, si lo estima procedente, un nuevo consentimiento.

El consentimiento podrá ser revocado, totalmente o para determinados fines, en cualquier momento. Cuando la revocación se refiera a cualquier uso de la muestra, se procederá a su inmediata destrucción, sin perjuicio de la conservación de los datos resultantes de las investigaciones que se hubiesen realizado con carácter previo.

Las condiciones de conservación y destrucción de las muestras se regulan en el artículo 61 cuando prescribe que, en el caso de que la muestra sea conservada, el sujeto fuente será informado por escrito de las

condiciones de conservación, objetivos, usos futuros, cesión a terceros y condiciones para poder retirarlas o pedir su destrucción. No obstante, las muestras biológicas utilizadas en investigación biomédica se conservarán únicamente en tanto sean necesarias para los fines que justificaron su recogida, salvo que el sujeto fuente haya otorgado su consentimiento explícito para otros usos posteriores. Lo indicado en el apartado anterior se entiende aplicable en tanto los datos de identificación de la muestra no hayan sido sometidos a su anonimización de conformidad con lo previsto en esta Ley.

Por último, (artículo 62) será preciso, en todo caso, el informe favorable del Comité de Ética de la Investigación correspondiente al centro para la obtención y utilización de muestras biológicas para investigación biomédica y para estudios de biodiversidad, en particular cuando se haya previsto la utilización de muestras biológicas procedentes de personas fallecidas o cuando se pretenda la incorporación de una muestra biológica a una línea de investigación no relacionada con aquella para la que se obtuvo inicialmente consentimiento

En nuestro estudio, y con las salvedades de que la entrada en vigor de la Ley de Investigación Biomédica<sup>30</sup> tuvo lugar el 5 de julio de 2007, solo el 12,5% de los ensayos (Tabla XL) informan a los pacientes previamente del posible destino de las muestras para uso de investigación y solicitan su consentimiento, lo cual resulta muy mejorable.

**Tabla XL**

CONSENTIMIENTO DE MUESTRAS BIOLÓGICAS

CONSENTIMIENTO MUESTRAS BIOLÓGICAS	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
No	21	87,5	87,5	87,5
Sí	3	12,5	12,5	100,0
Total	24	100,0	100,0	

Fuente: Elaboración propia

Es cierto que la mayoría de estudios tienen un carácter internacional, y que los protocolos traducidos hacen un esfuerzo por adaptarlo a cada uno de los países en los que se desarrolla, haciendo referencia a las normas de aplicación. También resulta cierto que, al entrar en vigor la Ley de Investigación Biomédica de 2007<sup>30</sup> no englobaría todos los años analizados en este trabajo, pues se publicó el 4 de julio de 2007 (entrada en vigor, 5 de julio de 2007) y únicamente tendría razón de ser en aquéllos estudios que pretendieran realizar estudios genéticos o el uso de muestras biológicas. Pero, no obstante lo expuesto, sería deseable que los protocolos recogieran esa adaptación a la normativa española y no una referencia genérica a la Declaración de Helsinki con un carácter abstracto. Resulta preocupante, por tanto, la escasa concienciación de los promotores en este punto, quedando al observador la idea de que estos conceptos son siempre subsidiarios y menores, primando la investigación a realizar en todo caso.

Finalmente, LÓPEZ-PARRA y otros<sup>247</sup> concluyen en su estudio algo que no sería necesario destacar, por evidente, pero que nuestro trabajo y la práctica demuestran necesario. Señalan estos autores que “cabe destacar especialmente que se sigan solicitando observaciones relacionadas con los aspectos legales que quedan reflejados en las normativas, como el contenido para estudios con muestras biológicas que aparece en el Artículo 59 de la Ley de Investigación Biomédica<sup>30</sup>. Creemos que los aspectos legales deben ser conocidos y debidamente cumplidos por todos los promotores de investigación, sin excusa alguna”.

#### 4.2.7 La protección de datos de carácter personal

La finalidad de la normativa de protección de datos personales en los ensayos clínicos, como refiere ABELLÁN GARCÍA<sup>278</sup> supone hacer frente a potenciales agresiones a la dignidad del sujeto, y a la libertad de la persona, proveniente de un uso ilegítimo del tratamiento mecanizado de datos.

DAL-RE<sup>201</sup> ha destacado que, en los últimos años, se ha asistido a un incremento notable de la información que se ofrece a los pacientes a través de las Hoja de Información al Paciente. Esto, sin embargo, no ha supuesto un impedimento a la realización de un creciente número de ensayos clínicos en nuestro país, lo que también ha dado lugar a un incremento notable del número de pacientes que han participado en tales ensayos. El cumplimiento de las disposiciones relativas al tratamiento de los datos de carácter personal contenidas en la Ley Orgánica de Protección de Datos<sup>20</sup> requiere informar al participante potencial de un ensayo clínico de ciertos aspectos concretos, y obtener su consentimiento inequívoco. Esto puede realizarse si se incluyen en la Hoja de Información al Paciente que requiere la normativa vigente sobre los ensayos clínicos. De esta forma se obtiene una sola firma del participante, en un único documento (la Hoja de Información al Paciente) que acredita que el sujeto ha sido adecuadamente informado. En todo caso, los investigadores deben estar bien informados sobre el alcance de las disposiciones de la Ley Orgánica de Protección de Datos<sup>20</sup>, de forma que puedan solventar las dudas que les planteen los participantes potenciales de un ensayo clínico.

En consecuencia, debemos analizar los estudios pediátricos objeto de este trabajo para comprobar si se contiene alguna referencia en el Protocolo o en la Hoja de Información al Paciente a la Ley Orgánica de Protección de Datos<sup>20</sup>. Estas referencias resultan obligatorias en virtud de la aplicación del artículo 3.2 del Real Decreto de Ensayos Clínicos 223/2004<sup>19</sup> que nos indica que “En particular, se deberá salvaguardar la integridad física y mental del sujeto, así como su intimidad y la protección de sus datos, de acuerdo con la



Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal<sup>20</sup> y del apartado 6 del mismo artículo que complementa que: “El tratamiento, comunicación y cesión de los datos de carácter personal de los sujetos participantes en el ensayo se ajustará a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal<sup>20</sup>, y constará expresamente en el consentimiento informado”.

Del estudio realizado, se deduce que un 83,3% (Tabla XLI) sí contemplan una referencia expresa al cumplimiento de la norma específica española en materia de protección personal de datos. Sin embargo, hay que resaltar que siguen persistiendo un 16,7% de estudios que no hacen referencia alguna.

**Tabla XLI**

REFERENCIAS A LA LEY ORGÁNICA DE PROTECCIÓN DE DATOS

REFERENCIAS Ley Orgánica de Protección de Datos	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
No	4	16,7	16,7	16,7
Sí	20	83,3	83,3	100,0
Total	24	100,0	100,0	

Fuente: Elaboración propia

Un paso más avanzado supone hacer un inciso en el desarrollo legal y consiguiente obligaciones de la Ley Orgánica de Protección de Datos<sup>20</sup>. Como sabemos, el desarrollo actual de la Ley Orgánica de Protección de Datos<sup>16</sup> viene dado por el *Real Decreto 1720/2007*<sup>163</sup>, y, anteriormente, por el *Real Decreto 1332/1994, de 20 de junio*<sup>279</sup> y por el *Real Decreto 994/1999, de 11 de junio*<sup>280</sup>. Teniendo siempre en cuenta ciertos factores correctores, como su entrada en vigor (19 de abril de 2008), así como su complejo

régimen transitorio relativo a medidas de seguridad, es de resaltar que solamente un 12,5% de los ensayos contemplan referencias expresas al citado Reglamento (Tabla XLII), dato que, de entrada, sorprende y preocupa.

**Tabla XLII**

REFERENCIAS AL REGLAMENTO DE LA LEY ORGÁNICA DE PROTECCIÓN DE DATOS

<b>REGLAMENTO Ley Orgánica de Protección de Datos</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>	<b>Porcentaje válido</b>	<b>Porcentaje acumulado</b>
No	21	87,5	87,5	87,5
<b>Sí</b>	<b>3</b>	<b>12,5</b>	<b>12,5</b>	<b>100,0</b>
Total	24	100,0	100,0	

Fuente: Elaboración propia

FERNANDEZ PIERA y ARDURA ORTEGA<sup>277</sup> también consideran necesarias las referencias a la Ley y a Reglamento de la Ley Orgánica de Protección de Datos<sup>16,145</sup> al traducir los protocolos extranjeros.

En general, no resulta desdeñable, con carácter paulatino, el cumplimiento de la obligación de hacer referencia al menos a la Ley Orgánica de Protección de Datos<sup>20</sup> (no tanto a su Reglamento<sup>163</sup>) por parte de los promotores de ensayos clínicos pediátricos. Pero si de una manera u otra se hacen referencias genéricas a la normativa de protección de datos, mucho más discutible resulta hablar de otras cuestiones de fondo cuando nos adentramos en el análisis de la materia.

El artículo 5 de la Ley Orgánica de Protección de Datos<sup>20</sup> señala que “los interesados a los que se soliciten datos personales deberán ser previamente informados de modo expreso, preciso e inequívoco: a) De la existencia de un fichero o tratamiento de datos de carácter personal, de la finalidad de la recogida de éstos y de los destinatarios de la información”

DAL-RE<sup>201</sup> entiende que se trata de una obligación que no debe causar mayor problema el cumplirla por parte del promotor en la Hoja de Información al Paciente. Sin embargo, en nuestro trabajo hemos detectado que solamente en un 45,8 por ciento de los casos (Tabla XLIII) se cumple esta obligación. Lo cual, teniendo en cuenta que el mandato legal es de referencias “expresas, precisas e inequívocas”, causa, al menos, perplejidad al observador.

**Tabla XLIII**

INFORMACIÓN ACERCA DE LA EXISTENCIA DE UN FICHERO

INFORMACIÓN FICHERO	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
No	13	54,2	54,2	54,2
Sí	11	45,8	45,8	100,0
Total	24	100,0	100,0	

Fuente: Elaboración propia

Continúa el artículo 5 fijando como segunda obligación la de informar del carácter obligatorio o facultativo de su respuesta a las preguntas que les sean planteadas (apartado b). En estos supuestos, no se ha encontrado ningún ensayo clínico que hiciese referencia a esta obligación (Tabla XLIV).

**Tabla XLIV**

CARÁCTER OBLIGARIO DE LA RESPUESTA

CARÁCTER RESPUESTAS	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
No	24	100,0	100,0	100,0

Fuente: Elaboración propia

A continuación se hace referencia a la obligación de informar de las consecuencias de la obtención de los datos o de la negativa a suministrarlos.

En este caso, solamente un ensayo clínico contemplaba estas obligación, lo que supone solamente un 4,2% (Tabla XLV).

**Tabla XLV**

CONSECUENCIAS DE LA NEGATIVA

CONSECUENCIAS NEGATIVA	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
No	23	95,8	95,8	95,8
Sí	1	4,2	4,2	100,0
Total	24	100,0	100,0	

Fuente: Elaboración propia

Es cierto que el artículo 5.3 de la Ley Orgánica de Protección de Datos<sup>20</sup> señala que “no será necesaria la información a que se refieren las letras b), c) y d) del apartado 1 si el contenido de ella se deduce claramente de la naturaleza de los datos personales que se solicitan o de las circunstancias en que se recaban”. Por lo que hay que entender que la ausencia a las prescripciones del carácter obligatorio o voluntario de las cuestiones y las consecuencias de la negativa a suministrarlas (apartados b y c) se encontrarían justificadas en esta excepción legal.

En cuarto lugar resulta obligatorio informar de la posibilidad de ejercitar los derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición. DAL-RÉ<sup>201</sup> también afirma de la facilidad de hacer efectivo este derecho en la Hoja de Información al Paciente. En este supuesto, diremos que generalmente se trata de una obligación en su mayoría cumplimentada en los ensayos clínicos (un 70,8% de los examinados, tal y como se dispone en la Tabla XLVI), si bien en un 29,2% se obvia, lo que supone, además, un incumplimiento grave con arreglo a lo señalado en el artículo 44 de la Ley Orgánica de Protección de Datos<sup>20</sup>.

## **Tabla XLVI**

### INFORMACIÓN SOBRE DERECHOS ARCO

<b>DERECHOS ARCO</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>	<b>Porcentaje válido</b>	<b>Porcentaje acumulado</b>
No	7	29,2	29,2	29,2
Sí	17	70,8	70,8	100,0
Total	24	100,0	100,0	

Fuente: Elaboración propia

Por último, y respecto a la obligación que se exige de informar de la identidad y dirección del responsable del tratamiento o, en su caso, de su representante (Tabla XLVII), solamente en un 29,2% se incluye este apartado, siendo negativo en un 70,8%) por lo que, en su mayoría, no se entiende cumplido este requisito.

FERNANDEZ PIERA y ARDURA ORTEGA<sup>277</sup> justifican la omisión de la información de estos derechos señalando que el motivo es que en la totalidad de los estudios que se llevan a cabo en nuestra empresa los datos de los sujetos del ensayo están disociados, es decir, no es posible identificar al interesado. Entendemos que un paciente podría ejercer esos derechos en la base de datos del centro sanitario donde se realiza la investigación, pero no en la base de datos del promotor del estudio, donde sus datos están disociados. No obstante, cuando recibimos esta petición por parte de un Comité Ético de Investigación Clínica, incluimos la frase y la pasamos al promotor para su revisión y aprobación.

No parece muy acertada esta justificación, ya que si la responsabilidad última es del promotor y se accede a rectificar a petición de los Comité Ético de Investigación Clínica, debe ser éste quien facilite la redacción en las Hoja de Información al Paciente.

**Tabla XLVII**

IDENTIDAD RESPONSABLE DEL FICHERO

<b>IDENTIDAD RESPONSABLE FICHERO</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>	<b>Porcentaje válido</b>	<b>Porcentaje acumulado</b>
No	17	70,8	70,8	70,8
Sí	7	29,2	29,2	100,0
Total	24	100,0	100,0	

Fuente: Elaboración propia

DAL-RE<sup>201</sup> realiza una interesante reflexión, al considerar que no hay problema alguno en informar en la Hoja de Información al Paciente acerca de la identidad y dirección del responsable del tratamiento (que suele coincidir con el promotor), pero no ocurre lo mismo en cuanto a la dirección del responsable del tratamiento de los datos (sea o no el promotor del ensayo clínico). Así, señala: “Dado que la identidad del participante sólo deben conocerla el investigador y el monitor del ensayo clínico y eventualmente las autoridades sanitarias y los miembros del Comité Ético de Investigación Clínica, todos ellos sujetos al deber de secreto y máxima confidencialidad en la normativa vigente y en la Norma de Buena Práctica Clínica acordada en la Conferencia Internacional de Armonización, parece poco apropiado incluir en la Hoja de Información al Paciente la dirección del responsable del tratamiento de los datos (cuando éste no coincide con el investigador), por cuanto se corre el riesgo de que el participante se ponga directamente en contacto con aquél, con lo que se rompería la confidencialidad de su identidad. Entendemos que cuando un participante de un ensayo clínico solicite acceder, rectificar o cancelar sus datos, lo más apropiado es que se dirija al investigador (como representante del responsable del fichero para estos casos) y que, si procede, éste se ponga en contacto con el promotor y, a través del código de ese sujeto en el ensayo clínico, se facilite o deniegue de forma razonada el acceso, rectificación o cancelación de los datos que legalmente procedan. De esta

manera se preserva la confidencialidad de la identidad del participante. Hay que comentar, sin embargo, que la comunicación escrita que el investigador entregará al participante del ensayo clínico deberá firmarla el responsable del fichero (el promotor en la mayoría de casos), que tiene la responsabilidad de comunicar cuál es la resolución (de acceso, rectificación o cancelación) definitiva al interesado”.

También se especifica en la Ley Orgánica de Protección de Datos<sup>20</sup> que cuando el responsable del tratamiento no esté establecido en el territorio de la Unión Europea y utilice en el tratamiento de datos medios situados en territorio español, deberá designar, salvo que tales medios se utilicen con fines de trámite, un representante en España, sin perjuicio de las acciones que pudieran emprenderse contra el propio responsable del tratamiento. Evidentemente, siendo una gran parte de los ensayos con promotor internacional, este párrafo será de aplicación en todos esos supuestos.

Entendemos que la publicación del Código Tipo de Farmaindustria<sup>183</sup> en 2009 intentó aumentar los cumplimientos de la normativa por parte de los promotores adheridos al mismo. Sin embargo, la práctica observada desdice la teoría de forma tajante. De conformidad a lo expuesto, el Código Tipo de Protección de Datos Personales de Farmaindustria<sup>205</sup> incluye en el denominado Anexo II el contenido mínimo en materia de protección de datos a incluir en el consentimiento informado en investigación clínica con datos personales recibidos/tratados por laboratorios promotores de investigaciones clínicas.

Y así, señala: “De conformidad con la normativa vigente en materia de protección de datos, usted consiente expresamente a la inclusión de los datos de su historia clínica así como los resultantes de su participación en el estudio en dos ficheros de datos personales bajo la responsabilidad del Centro y del promotor del estudio, respectivamente, estando el promotor adherido al Código Tipo de Investigación Clínica y Farmacovigilancia de Farmaindustria, que puede ser consultado en [www.farmaindustria.es](http://www.farmaindustria.es). Los destinatarios de los datos personales recogidos en los ficheros

responsabilidad del Centro y del promotor serán los siguientes: 1. El centro médico/hospital donde está siendo atendido, que introducirá los datos en un fichero debidamente comunicado a la Agencia Española de Protección de Datos. 2. El médico que le atiende, que introducirá los datos en el fichero del centro médico u hospitalario. 3. La empresa matriz del laboratorio promotor del estudio, que coordina internacionalmente la investigación y archiva los resultados en su sede de (...Ciudad y País...) [Nota legal: este apartado 3 únicamente será aplicable en los casos en los que se vayan a facilitar datos a la matriz del laboratorio promotor del estudio]. Asimismo, podrán existir otros agentes que accedan a sus datos cuando lo precisen para comprobar los datos y procedimientos del estudio, pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo a la legislación vigente (dichos agentes son el monitor, el auditor, las autoridades sanitarias, el Comité Ético de Investigación Clínica). Si usted deseara ejercitar sus derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición, deberán dirigirse a las siguientes direcciones (cumplimentar, según proceda, con la identificación del responsable de cada uno de los ficheros creados y su dirección): 1. En caso del fichero cuyo responsable es el Centro, la solicitud deberá ir dirigida a: (...Nombre y dirección del centro...). 2. En caso del fichero cuyo responsable es el laboratorio promotor del estudio, la solicitud deberá ir dirigida a: (...Nombre y dirección del laboratorio). Para el ejercicio de dichos derechos, puede usted encontrar un modelo de solicitud en el Código Tipo de Farmaindustria”.

Por tanto, el cumplimiento de las obligaciones a que se refiere el artículo 5 de la Ley Orgánica de Protección de Datos<sup>20</sup> se circunscribe, con arreglo a las obligaciones asumidas por Farmaindustria esencialmente a tres aspectos:

- a) Obligación de informar de un fichero o tratamiento de datos de carácter personal, de la finalidad de la recogida de éstos y de los destinatarios de la información (45,8%).



- b) Obligación de informar de la posibilidad de ejercitar los derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición (70,8%)
- c) Obligación de informar de la identidad y dirección del responsable del tratamiento o, en su caso, de su representante (29,2%)

Se deduce, por tanto, una necesaria capacidad de mejora en las tres obligaciones esenciales derivadas del artículo 5 de la Ley Orgánica de Protección de Datos<sup>20</sup>.

Otro de los aspectos a destacar estaría relacionado con las obligaciones derivadas de los artículos 20 y siguientes (Ficheros de Titularidad Pública) como 25 y siguientes (Ficheros de Titularidad Privada), en cuanto a la creación de los mismos y la constancia en el Protocolo del ensayo de la citada creación, a los efectos previstos en el artículo 5.

Con arreglo al Código Tipo publicado por Farmaindustria<sup>205</sup>, al tratar el desarrollo y control del estudio clínico, analiza al centro hospitalario público o privado o institución médica y lo define como “cualquier entidad privada o pública o instalación o agencia médica u odontológica donde se realicen estudios clínicos. El Centro es responsable del “Fichero de Investigación Clínica” (FIC) y como tal debe, entre otras obligaciones, notificar la creación del FIC ante la Agencia Española de Protección de Datos de Carácter Personal (AEPD) de forma previa a su creación”.

Y continúa “La estructura de ficheros de datos de carácter personal de los centros atiende a la finalidad con la que los datos son tratados, por ello, se declarará un único fichero de investigaciones clínicas que comprenderá de forma conceptual los datos de los sujetos participantes en todos los estudios que se estén llevando a cabo en dicho centro. Este fichero se denominará “Fichero de Investigación Clínica” (FIC). En caso de que se trate de un estudio multicéntrico, cada uno de los centros en los que se desarrolle el estudio clínico deberá declarar un fichero de investigaciones clínicas”.

Dicha postura es confirmada por la Agencia Española de Protección de Datos quien con fecha 1 de abril de 2013, en consulta planteada por el Hospital Clínico Universitario “Virgen de la Arrixaca”, al remitirse al Código Tipo antes relacionado, haciendo responsable al centro hospitalario del Fichero de Investigación Clínica, debiendo declararlo ante la Agencia para su inscripción de forma previa a su creación.

No obstante la postura tajante de la AEPD, tanto DAL-RE<sup>201</sup> como SANCHEZ-CARO y ABELLÁN GARCÍA<sup>281</sup> entienden que el responsable del fichero será, normalmente, el promotor del mismo.

Entendemos que trasladar las obligaciones y responsabilidad del responsable del fichero al centro sanitario y descargar de dicha responsabilidad al promotor no es acorde con la finalidad última de la norma. Consideramos más acorde que el promotor debiera ser el citado responsable del fichero (pues a él van a suministrarse los datos, aunque estén disociados). Atribuir toda la responsabilidad y el coste de la disociación (como por ejemplo, las medidas de seguridad) al investigador y al centro parece excesivo.

Continúan SANCHEZ-CARO y ABELLÁN GARCÍA<sup>281</sup> resaltando que esta forma proceder se acomoda a las Normas de Buena Práctica Clínica citadas en el propio Reglamento de Ensayos Clínicos y que establecen la denominada codificación de datos como sistema consistente en la recogida y tratamiento de los datos de los sujetos participantes, de forma que en la documentación relativa al ensayo clínico que pueda estar accesible a personas distintas del investigador (facultativo responsable del paciente y del ensayo clínico), aparezca un código que no permita identificar a los sujetos afectados.

Aunque excepcionalmente, también se ha encontrado en nuestro estudio que, en un ensayo clínico, (4,2%) sí se ha procedido a inscribir en la Agencia un fichero por parte del promotor y así se hace referencia en la Hoja de

Información al Paciente del ensayo, tal y como observamos en la Tabla XLVIII.

**Tabla XLVIII**

INSCRIPCIÓN DE FICHERO EN AEPD

INSCRIPCIÓN FICHERO	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
No	23	95,8	95,8	95,8
Sí	1	4,2	4,2	100,0
Total	24	100,0	100,0	

Fuente: Elaboración propia

No está de más señalar que no debe olvidarse que los datos cedidos al promotor internacional configurarán, con frecuencia, un complejo fichero exterior donde se almacenarán los datos resultantes del estudio, es decir, que como consecuencia del estudio, se producirá la llamada transferencia internacional en los datos obtenidos. Por eso, se recuerda por DAL-RE<sup>201</sup> que "...aunque todos los países de la Unión Europea han de trasponer a sus normativas nacionales lo establecido en la Directiva 95/46/CE, no es menos cierto que muchos promotores (piénsese no sólo en compañías farmacéuticas, sino también, por ejemplo, en grupos cooperativos internacionales) remitirán los datos de los ensayos clínicos a Estados Unidos, país que cuenta con una legislación menos estricta que la española sobre este particular. Por tanto, habrá que informar al participante a través de la Hoja de Información al Paciente de esta posibilidad, y de que el responsable del fichero pondrá todos los medios a su alcance para preservar la confidencialidad de los datos..."

En nuestro estudio hemos comprobado que en el 66,7% de los ensayos pediátricos, el fichero que centraliza los datos de los diferentes ensayos no

se encuentra en España (Tabla XLIX), con lo que deben de tomarse todas las medidas previstas en la Ley Orgánica de Protección de Datos<sup>20</sup> acerca de la transferencia internacional de datos, cuyo artículo 33 prescribe: “1. No podrán realizarse transferencias temporales ni definitivas de datos de carácter personal que hayan sido objeto de tratamiento o hayan sido recogidos para someterlos a dicho tratamiento con destino a países que no proporcionen un nivel de protección equiparable al que presta la presente Ley, salvo que, además de haberse observado lo dispuesto en ésta, se obtenga autorización previa del Director de la Agencia de Protección de Datos, que sólo podrá otorgarla si se obtienen garantías adecuadas. 2. El carácter adecuado del nivel de protección que ofrece el país de destino se evaluará por la Agencia de Protección de Datos atendiendo a todas las circunstancias que concurran en la transferencia o categoría de transferencia de datos. En particular, se tomará en consideración la naturaleza de los datos, la finalidad y la duración del tratamiento o de los tratamientos previstos, el país de origen y el país de destino final, las normas de derecho, generales o sectoriales, vigentes en el país tercero de que se trate, el contenido de los informes de la Comisión de la Unión Europea, así como las normas profesionales y las medidas de seguridad en vigor en dichos países”.

**Tabla XLIX**

EXISTENCIA DEL FICHERO EN ESPAÑA

FICHERO EN ESPAÑA	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
No	16	66,7	66,7	66,7
Sí	8	33,3	33,3	100,0
Total	24	100,0	100,0	

Fuente: Elaboración propia

En el análisis de correlación realizado observamos una correlación significativa entre la variable “Ensayo realizado sólo en España” con las

variables “¿Existe modelo de consentimiento adaptado a la edad del menor?” (0,418;  $P=0,042$ ) y “¿Se informa de la responsabilidad del promotor? (-0,430;  $P=0,036$ ).

También se observa una correlación significativa entre la variable “¿Se encuentra el fichero en España?” y la variable “¿Se aporta la hoja de notificación al Ministerio Fiscal?” (0,418;  $P= 0,042$ ).

Respecto a la transferencia internacional de datos, los estudios clínicos analizados revelan que únicamente el 50% de los ensayos informan de ese posible movimiento internacional, no debiendo olvidar que hay que hacerlo, ya se configure dicho tratamiento como una cesión o comunicación de datos o ya tenga por objeto la realización de un tratamiento de datos por cuenta del responsable del fichero establecido en territorio español (Tabla L).

### **Tabla L**

TRANSFERENCIA INTERNACIONAL DE DATOS

TRANSFERENCIA INTERNACIONAL	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
No	12	50,0	50,0	50,0
Sí	12	50,0	50,0	100,0
Total	24	100,0	100,0	

Fuente: Elaboración propia

El Código Tipo de Farmaindustria<sup>205</sup> aborda esta cuestión en el apartado 5.5 y señala: “Una transferencia internacional de datos es todo aquel tratamiento de datos que suponga una transmisión de los mismos fuera del territorio del Espacio Económico Europeo, bien se configure dicho tratamiento como una cesión o comunicación de datos, bien tenga por objeto la realización de un tratamiento de datos por cuenta del responsable del fichero establecido en territorio español”. Y al abordar los supuestos en los que podría existir la necesidad de que se produzca una Transferencia Internacional, especifica: “Los casos en los que los Promotores realizan transferencias internacionales de los datos de los sujetos en el estudio se

corresponden con las comunicaciones que, conforme a las políticas internas de aplicación, deben hacer a sus empresas matrices situadas fuera del territorio del Espacio Económico Europeo, con finalidades de análisis y seguimiento del estudio y control del mismo. Se comunicará información de sujetos que hayan otorgado su consentimiento para participar en el estudio. Los Promotores deberán observar las consideraciones y reglas que se recogen a continuación, tomando en consideración el país de ubicación de la empresa matriz. De entre las transferencias internacionales que vayan a realizarse, habrá que distinguir entre aquéllas que se realizan a Estados que proporcionan un nivel adecuado de protección frente a aquellos otros que no presentan un nivel de protección equiparable al de la legislación española”.

Cuestión relacionada con ésta es la relativa a si se informa a los pacientes del derecho de acceso a los datos del ensayo por parte de terceras personas, ya sean nacionales o internacionales, que formen parte del mismo grupo que el promotor, u otras autoridades. En este supuesto, en un 20,8% de los estudios no se contemplaba ningún tipo de cláusula al respecto (Tabla LI), lo que supone otro incumplimiento destacable y sancionable a tener en cuenta.

La importancia no es menor, ya que no debemos olvidar que se trata de un tercero, no autorizado, que además ni es el promotor ni el investigador, y que puede llegar a acceder a datos de salud de menores (de nivel alto) sometidos a una investigación clínica.

**Tabla LI**

ACCESO DE TERCEROS

<b>ACCESO TERCEROS</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>	<b>Porcentaje válido</b>	<b>Porcentaje acumulado</b>
No	5	20,8	20,8	20,8
Sí	19	79,2	79,2	100,0
Total	24	100,0	100,0	

Fuente: Elaboración propia

Por último, resulta interesante abordar la cuestión de la disociación de datos personales, preguntándonos si se hace mención expresa de la identificación del paciente por un código y no por iniciales, ya que de no cumplirse esta variable, podríamos identificar a los pacientes del ensayo pediátrico.

El proceso de disociación está definido en el artículo 3 f) de la Ley Orgánica de Protección de Datos<sup>20</sup> como “Todo tratamiento de datos personales de modo que la información que se obtenga no pueda asociarse a persona identificada o identificable”. La AEPD, en Informe 207/2008<sup>282</sup> nos aclara: “esta definición se vuelve a reiterar en el artículo 5 del Real Decreto 1720/2007, de 21 de diciembre<sup>163</sup>, por el que se desarrolla la Ley Orgánica, donde en su apartado p) define el “procedimiento de disociación” al señalar que es “todo tratamiento de datos personales que permita la obtención de datos disociados”. Y en el apartado e) concreta qué entendemos por “dato disociado”, especificando que: “aquél que no permite la identificación de un afectado o interesado”. En consecuencia, para entender que se ha efectuado correctamente la disociación, es necesario que no se permita por ningún medio identificar al paciente. Del tenor de la consulta se desprende que cada médico introduce estos datos, previa disociación los datos de sus pacientes, que podrán ser consultados por los demás médicos sin poder identificar al sujeto afectado”.

Pues bien, en un 20,8% (Tabla LII) de los estudios se ha detectado que se sigue señalando un código de las iniciales del paciente como método de disociación de datos, lo que entendemos que va en contra de la normativa, pues no resultaría excesivamente complicado asociar los datos valiéndose de las citadas iniciales.

**Tabla LII**

DISOCIACIÓN DE DATOS

<b>DISOCIACIÓN DATOS</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>	<b>Porcentaje válido</b>	<b>Porcentaje acumulado</b>
<b>No</b>	<b>5</b>	<b>20,8</b>	<b>20,8</b>	<b>20,8</b>
Sí	19	79,2	79,2	100,0
Total	24	100,0	100,0	

Fuente: Elaboración propia

Por último, resulta paradójico que ninguno (0%) de los ensayos pediátricos revisados se deje constancia de la obligación de la toma de medidas de seguridad de nivel alto al ser datos de salud.

Como conclusión, cabe afirmar que el panorama que encontramos en cuanto al reflejo de las obligaciones legales en las Hoja de Información al Paciente de los ensayos clínicos sigue siendo un tanto desolador en materia de cumplimiento de la normativa de protección de datos personales, reconociendo, sin duda, el notable esfuerzo realizado en la última década. A nuestro modo de ver, existen dos causas que justifican esta “mala praxis”. La primera, debida a que los ensayos clínicos son, en su mayoría, proyectos de dimensión internacional, cuyo protocolo original se adapta a la legislación del país de origen e intenta – solo intenta- hacerlo en cada uno de los Estados en los que se desarrolla con mayor o menor fortuna. En segundo lugar, porque el cumplimiento de este tipo de normativa se sigue considerando una cuestión menor, secundaria a la realización del estudio, y su incumplimiento no genera consecuencias negativas. En este sentido, falta por esclarecer si en alguna ocasión se ha procedido a sancionar a alguna multinacional farmacéutica por incumplir derechos relativos, por ejemplo, a la falta de información al paciente de sus derechos o la transferencia internacional de datos sin consentimiento del paciente y qué consecuencias ha tenido en la práctica. Entendemos que, hasta que la AEPD no sancione adecuadamente estos incumplimientos de la Ley, se seguirán produciendo en la práctica.



#### **4.2.8 La existencia de seguro o la garantía financiera**

Dispone el artículo 8 del Real Decreto de Ensayos Clínicos 223/2004<sup>19</sup> la obligatoriedad de la contratación de un seguro o garantía financiera para la asunción de posibles responsabilidades derivadas de los ensayos clínicos.

Señala el referido artículo que:

- a) Sólo podrá realizarse un ensayo clínico con medicamentos en investigación si, previamente, se ha concertado un seguro u otra garantía financiera que cubra los daños y perjuicios que como consecuencia del ensayo puedan resultar para la persona en que hubiera de realizarse, salvo que el ensayo se refiera únicamente a medicamentos autorizados en España, su utilización en el ensayo se ajuste a las condiciones de uso autorizadas y el Comité Ético de Investigación Clínica considere que las intervenciones a las que serán sometidos los sujetos por su participación en el ensayo suponen un riesgo equivalente o inferior al que correspondería a su atención en la práctica clínica habitual.
- b) El promotor del ensayo es el responsable de la contratación de dicho seguro de responsabilidad o de la garantía financiera y éstos cubrirán las responsabilidades del promotor, del investigador principal y sus colaboradores, y del hospital o centro donde se lleve a cabo el ensayo clínico.
- c) En el supuesto previsto al final del apartado 1 de este artículo, cuando no se concierte seguro u otra garantía financiera o, por cualquier circunstancia, el seguro o la garantía financiera concertados no cubran enteramente los daños, el promotor del ensayo clínico, el investigador principal y el hospital o centro donde se realice el ensayo serán responsables solidariamente, sin necesidad de que medie

culpa, del daño que en su salud sufra el sujeto sometido al ensayo clínico, así como de los perjuicios económicos que se deriven, incumbiéndoles la carga de la prueba de que no son consecuencia del ensayo clínico o de las medidas terapéuticas o diagnósticas que se adopten durante su realización. Ni la autorización administrativa, ni el dictamen favorable del Comité Ético de Investigación Clínica eximirán de responsabilidad al promotor del ensayo clínico, al investigador principal y sus colaboradores o al hospital o centro donde se realice el ensayo clínico en estas circunstancias.

- d) Se presume, salvo prueba en contrario, que los daños que afecten a la salud del sujeto del ensayo durante su realización y en el año siguiente a la terminación del tratamiento se han producido como consecuencia del ensayo. Sin embargo, una vez concluido el año, el sujeto del ensayo está obligado a probar el nexo entre el ensayo y el daño producido.
- e) A los efectos del régimen de responsabilidad previsto en este artículo, serán objeto de resarcimiento todos los gastos derivados del menoscabo en la salud o estado físico del sujeto sometido al ensayo clínico, así como los perjuicios económicos que se deriven directamente de dicho menoscabo, siempre que éste no sea inherente a la patología objeto de estudio, o se incluya dentro de las reacciones adversas propias de la medicación prescrita para dicha patología, así como la evolución propia de su enfermedad como consecuencia de la ineficacia del tratamiento.
- f) El importe mínimo que en concepto de responsabilidad estará garantizado será de 250.000 euros por sujeto sometido a ensayo clínico, como indemnización a tanto alzado. En caso de que la indemnización se fije como renta anual constante o creciente, el límite de la cobertura del seguro o de la garantía financiera será de al menos 25.000 euros anuales por cada sujeto sometido al ensayo clínico, pudiéndose establecer como capital asegurado máximo o

como importe máximo de la garantía financiera un sublímite por ensayo clínico y año de 2.500.000 euros. Se autoriza al Ministerio de Sanidad y Consumo para revisar los límites anteriormente establecidos.

- g) Cuando el promotor e investigador principal sean la misma persona y el ensayo clínico se realice en un centro sanitario dependiente de una Administración pública, ésta podrá adoptar las medidas que considere oportunas para facilitar la garantía de los riesgos específicos derivados del ensayo en los términos señalados en los apartados anteriores, con el objeto de fomentar la investigación.

Se intenta, de esta manera, salvaguardar todas las responsabilidades derivadas de un ensayo clínico estableciendo una responsabilidad objetiva y solidaria en la celebración de estudios clínicos entre promotor, investigador y centro, como afirma SAIZ GARCÍA<sup>283</sup>. Sin este requisito no es posible iniciar el ensayo.

La práctica habitual es aportar la existencia de una póliza de responsabilidad civil y no tanto otras garantías financieras permitidas legalmente (principalmente avales), existiendo compañías aseguradoras especializadas en este tipo de seguros.

No obstante estas afirmaciones, DE ABAJO<sup>284</sup> y otros indican que en prácticamente todos los ensayos se les informa de la existencia de un seguro de responsabilidad civil, pero muy rara vez, se les indica, de forma explícita, sobre las exclusiones de la cobertura, en especial la que se refiere a la exclusión de los daños resultantes de las reacciones adversas descritas en la Hoja de Información al Paciente. Como tales exclusiones dejan sin efecto la posibilidad de una reclamación, se considera que los sujetos de investigación deben conocerlas y, por tanto, los Comité Ético de Investigación Clínica deberían exigir que se advirtiera a los sujetos de dichas exclusiones.

FERNANDEZ PIERA y ARDURA ORTEGA<sup>277</sup> señalan que es habitual que exista dicho seguro concertado, y la adaptación del Master ICF a este respecto consiste en mencionar que las condiciones del seguro en cuestión son conformes con los requisitos del Real Decreto 223/2004<sup>19</sup>, y en asegurarnos de que el término *injury*, que normalmente figurará en el Master ICF, se traduzca como «daños y perjuicios». También debe incluirse el nombre de la compañía con la que está suscrita la póliza del seguro y su número de referencia.

El apartado 5.8 de las normas de Buena Práctica Clínica<sup>271</sup>, al abordar la indemnización a los sujetos e investigadores especifica que “si lo requiere la legislación vigente, el promotor deberá concertar un seguro o indemnizar (cobertura legal o financiera) al investigador/institución, para cubrir las reclamaciones que sean consecuencia del ensayo clínico, excepto para aquellas que surjan por mala práctica o negligencia”. Y continúa: “En el caso de producirse daños relacionados con el ensayo, las pólizas y procedimientos del promotor deberán cubrir los costes de tratamiento de los sujetos del ensayo, de acuerdo con la legislación vigente. Cuando los sujetos del ensayo reciban una indemnización, el método y la forma de indemnización deberá cumplir la legislación vigente”.

La AEMPS publicó en 2008 la 6ª versión de unas aclaraciones sobre la aplicación de la normativa de ensayos clínicos a partir de 2004<sup>285</sup>. Los apartados 31 a 33 abordan una serie de cuestiones que creemos trascendentes:

- a) En los ensayos clínicos deberá existir cobertura con un seguro específico de ensayos clínicos, de acuerdo con el artículo 8 del Real Decreto 223/2004<sup>19</sup> a menos que los medicamentos que se utilicen en el ensayo estén autorizados en España, su uso se ajuste a las condiciones autorizadas y que el Comité Ético de Investigación Clínica considere que las intervenciones a las que serán sometidos los sujetos por su participación en el ensayo supongan un riesgo equivalente o inferior al que correspondería a su atención en la

práctica clínica habitual. Esto implica en la práctica una excepción a la necesidad de la contratación del seguro.

- b) La póliza podrá ser suscrita por el promotor del estudio o por otras instituciones o entidades, pero debe cubrir las responsabilidades de promotor, investigadores y centros en los que se realice el ensayo. En el caso de ensayos clínicos promovidos por investigadores, debido a los costes en que puede incurrirse si las pólizas se contratan de forma individual para un ensayo, se aconseja a los investigadores promotores que se aseguren de que los distintos Servicios de Salud, Hospitales o Fundaciones para la investigación se responsabilicen de proporcionar la cobertura necesaria para cubrir estos proyectos de investigación.
- c) Según el artículo 8 del Real Decreto de Ensayos Clínicos 223/2004<sup>19</sup>, el promotor, el investigador principal y el hospital o centro donde se realice el ensayo serán responsables solidariamente, sin necesidad de que medie culpa, del daño que en su salud sufra el sujeto sometido al ensayo clínico, así como de los perjuicios económicos que se deriven, incumbiéndoles la carga de la prueba de que no son consecuencia del ensayo clínico o de las medidas terapéuticas o diagnósticas que se adopten durante su realización. De acuerdo con el artículo 16 h) del Real Decreto de Ensayos Clínicos 223/2004<sup>19</sup>, cuando en un ensayo clínico no exista seguro, deberá presentarse al Comité Ético de Investigación Clínica como parte de la documentación del ensayo un documento firmado de asunción de responsabilidad en caso de daños producidos como consecuencia del ensayo.

Desde el punto de vista contractual, PAZ-ARES<sup>261</sup> entiende que “las obligaciones que contractualmente debería asumir el promotor al respecto serán las de pagar las primas del seguro. La suscripción del seguro como obligación contractual resulta un poco superflua, en cuanto que, con carácter previo a la firma del contrato, esta obligación legal impuesta al promotor

(artículo 8.2 del Real Decreto de Ensayos Clínicos 223/2004<sup>19</sup>) ya habrá sido fiscalizada por el Comité Ético de Investigación Clínica para poder emitir su dictamen favorable (artículo 16.1.g). En este sentido resulta llamativo que se pida “copia de la póliza de seguro” y no justificante del pago de la prima inicial. Si bien guarda relación con la existencia del seguro obligatorio, sino más bien con la ausencia de su cobertura, sería conveniente detallar claramente la atribución de responsabilidades entre promotor, centro e investigador. Ello es especialmente importante en primer lugar por la presunción de relación de causalidad que establece el artículo 8.4 del Real Decreto de Ensayos Clínicos 223/2004<sup>19</sup>, y en segundo lugar, por la solidaridad que establece el artículo 8.3 de la misma norma. Ambas cuestiones pueden motivar que el promotor acabe respondiendo de cuestiones de las que no debería responder en circunstancias normales. Esta delimitación resultará importante a la hora de fundar cualesquiera acciones de regreso derivadas de la solidaridad referida que impone el artículo 8.3 del Real Decreto de Ensayos Clínicos 223/2004<sup>19</sup> entre los obligados solidarios (centro, investigador y promotor). La estructura de esta cláusula bien podrá asemejarse a las cláusulas de indemnidad típicas que encontramos en otros contratos típicos del sector farmacéutico (p.ej. contratos de distribución y licencia y contratos de fabricación por terceros)”.

DE MONTALVO<sup>224</sup> también se muestra crítico con los certificados aportados por los promotores en relación a la existencia del seguro, siendo “importante comprobar que explícitamente el seguro cubre el ensayo que se está evaluando, es decir, que se certifique por la compañía aseguradora que el ensayo en cuestión está explícitamente cubierto, coincidiendo el título del ensayo y el que consta en la certificación”.

En el examen y revisión de los ensayos clínicos pediátricos analizados, el 100% de los estudios contaban con una póliza que cumplía con los requisitos legales. En el estudio realizado por DE ABAJO<sup>284</sup>, que no diferencia entre ensayos pediátricos y no pediátricos, también incluye el mismo porcentaje de cumplimiento<sup>285</sup>. El estudio de GOST y otros<sup>240</sup>, sobre

ensayos pediátricos y no pediátricos en Navarra, señala que solamente un 86,9% de los mismos, contenía seguro.

No obstante lo expuesto, hemos creído conveniente formular una serie de conclusiones que conviene especificar:

- a) En la totalidad de los estudios analizados existe un seguro de responsabilidad civil. Ello se deriva de la asiduidad de este elemento y de la facilidad de su acceso, existiendo múltiples empresas especializadas que ofrecen este producto. Por el contrario, no se hace uso en ningún caso de la posibilidad de garantía financiera, al identificarse con productos extraños y no habituales en este campo (aval, depósitos, garantía mobiliarias).
- b) La exigencia de seguro o garantía financiera es un requisito previo e imprescindible para el inicio del ensayo, y no es dispensable en ningún caso, so pena de responsabilidad solidaria del promotor del ensayo clínico, del investigador principal y del hospital o centro donde se realice el ensayo. Tampoco es sustituible por certificados del promotor.
- c) En todos los supuestos, los seguros se han adaptado a la cuantía legal establecida en el artículo 8.6 del Real Decreto de Ensayos Clínicos 223/2004<sup>19</sup>. En un 37,5 % (Tabla LIII) de los casos, la cuantía asegurada superaba este límite legal. A este respecto, debemos recordar como señala DE MONTALVO<sup>224</sup> que no está permitida la existencias de franquicias al seguro y además en cuanto a los apartados de las hojas de información que vengan referidas al seguro, es importante exigir dos cuestiones: en primer lugar, que no pueden recogerse en las mismas ninguna frase que limite o condicione los derechos que tiene el sujeto en relación a la exigencia de responsabilidades legales por daños sufridos con ocasión del ensayo; en segundo lugar, que debe identificarse la aseguradora y el número

de póliza con el fin de facilitar el futuro ejercicio de acciones legales por parte del sujeto que haya sufrido un daño.

**Tabla LIII**

SUPERA LIMITE DE SEGURO

<b>SUPERA LIMITE SEGURO</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>	<b>Porcentaje válido</b>	<b>Porcentaje acumulado</b>
No	15	62,5	62,5	62,5
<b>Sí</b>	<b>9</b>	<b>37,5</b>	<b>37,5</b>	<b>100,0</b>
Total	24	100,0	100,0	

Fuente: Elaboración propia

En nuestro trabajo, en un 91,7% de los supuestos se informaba de la existencia de un seguro que cubría dichas responsabilidades (Tabla LVI), siendo menor el número de ensayos que informaban directamente de la responsabilidad principal y final del promotor del ensayo, pues en este supuesto se reduce a un 62,5% los estudios que expresamente hacen constar la misma (Tabla LV).

**Tabla LIV**

INFORMACIÓN SOBRE SEGURO

<b>INFORMACIÓN SEGURO</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>	<b>Porcentaje válido</b>	<b>Porcentaje acumulado</b>
No	2	8,3	8,3	8,3
Sí	22	91,7	91,7	100,0
Total	24	100,0	100,0	

Fuente: Elaboración propia



### Tabla LV

#### RESPONSABILIDAD DEL PROMOTOR

RESPONSABILIDAD PROMOTOR	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
No	9	37,5	37,5	37,5
<b>Sí</b>	<b>15</b>	<b>62,5</b>	<b>62,5</b>	<b>100,0</b>
Total	24	100,0	100,0	

Fuente: Elaboración propia

En el análisis de correlación encontramos una significación estadística entre la variable “¿Se informa de la responsabilidad del promotor?” y las variables siguientes: “Ensayo realizado sólo en España” (-0,430;  $P=0,036$ ), con la variable “¿Contiene memoria económica?” (0,567;  $P=0,004$ ); con la variable “¿Se prevé retribución del investigador?” (0,567;  $P=0,004$ ) y con la variable “¿Se informa de la posible transferencia internacional de datos?” (0,430;  $P=0,036$ ).

Hemos encontrado una asociación estadística significativa mediante el Test de Fisher entre la variable “Ensayo realizado sólo en España” y la variable “¿Se informa de la responsabilidad del promotor?” ( $P=0,045$ ). En el 77,8% de los ensayos que se realizan en colaboración con centros extranjeros se incluye información sobre la responsabilidad del promotor del ensayo (Tablas LVI y LVII).

## Tabla LVI

TABLA DE CONTINGENCIA II

			¿Se informa de la responsabilidad del promotor? (EM6-1-3)		Total
			0	1	
Ensayo realizado solo en España (EL3-3-3)	0	Recuento	2	7	9
		Frecuencia esperada	4,5	4,5	9,0
		% de EL3-3-3	22,2%	77,8%	100,0%
		% de EM6-1-3	16,7%	58,3%	37,5%
		% del total	8,3%	29,2%	37,5%
	1	Recuento	10	5	15
		Frecuencia esperada	7,5	7,5	15,0
		% de EL3-3-3	66,7%	33,3%	100,0%
		% de EM6-1-3	83,3%	41,7%	62,5%
		% del total	41,7%	20,8%	62,5%
Total	Recuento	12	12	24	
	Frecuencia esperada	12,0	12,0	24,0	
	% de EL3-3-3	50,0%	50,0%	100,0%	
	% de EM6-1-3	100,0%	100,0%	100,0%	
	% del total	50,0%	50,0%	100,0%	

Fuente: Elaboración propia

## Tabla LVII

PRUEBA DE CHI-CUADRADO II

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	4,444(b)	1	,035		
Corrección por continuidad(a)	2,844	1	,092		
Razón de verosimilitudes	4,641	1	,031		
Estadístico exacto de Fisher				,089	,045
Asociación lineal por lineal	4,259	1	,039		
N de casos válidos	24				

Fuente: Elaboración propia

a Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b 2 casillas (50,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 4,50.

También se observa una asociación significativa entre la variable “¿Se informa de la responsabilidad del promotor? ( $P=0,045$ ) con las siguientes variables: “¿Contiene memoria económica? ( $P=0,009$ ) y con la variable “¿Se informa de la posible transferencia internacional de datos?” ( $P=0,045$ ). En el 80,0% de los casos en los que hay memoria económica se informa sobre la responsabilidad del promotor. A su vez, en el 66,7% de los casos en los que se informa sobre la posible transferencia internacional de datos también se informa sobre la responsabilidad del promotor (Tablas LVIII, LIX, LX y LXI).

**Tabla LVIII**

TABLA DE CONTINGENCIA III

			¿Contiene memoria económica? (EM6-7)		Total
			0	1	
Responsabilidad del promotor (EL3-3-3)	0	Recuento	7	2	9
		Frecuencia esperada	3,8	5,3	9,0
		% de EL3-3-3	77,8%	22,2%	100,0%
		% de EM6-7	70,0%	14,3%	37,5%
		% del total	29,2%	8,3%	37,5%
	1	Recuento	3	12	15
		Frecuencia esperada	6,3	8,8	15,0
		% de EL3-3-3	20,0%	80,0%	100,0%
		% de EM6-7	30,0%	85,7%	62,5%
		% del total	12,5%	50,0%	62,5%
Total	Recuento	10	14	24	
	Frecuencia esperada	10,0	14,0	24,0	
	% de EL3-3-3	41,7%	58,3%	100,0%	
	% de EM6-7	100,0%	100,0%	100,0%	
	% del total	41,7%	58,3%	100,0%	

Fuente: Elaboración propia

## Tabla LIX

### PRUEBA DE CHI-CUADRADO III

	Valor	Gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	7,726(b)	1	,005		
Corrección por continuidad(a)	5,531	1	,019		
Razón de verosimilitudes	8,054	1	,005		
Estadístico exacto de Fisher				,010	,009
Asociación lineal por lineal	7,404	1	,007		
N de casos válidos	24				

Fuente: Elaboración propia

a Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b 1 casillas (25,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 3,75.

## Tabla LX

### TABLA DE CONTINGENCIA IV

		Transferencia internacional de datos (EL1-10)		Total	
		0	1		
Respuesta bilidad del promotor (EL3-3-3)	0	Recuento	7	2	9
		Frecuencia esperada	4,5	4,5	9,0
		% de EL3-3-3	77,8%	22,2%	100,0%
		% de EL1-10	58,3%	16,7%	37,5%
		% del total	29,2%	8,3%	37,5%
	1	Recuento	5	10	15
		Frecuencia esperada	7,5	7,5	15,0
		% de EL3-3-3	33,3%	66,7%	100,0%
		% de EL1-10	41,7%	83,3%	62,5%
		% del total	20,8%	41,7%	62,5%
	Total	Recuento	12	12	24
		Frecuencia esperada	12,0	12,0	24,0
	% de EL3-3-3	50,0%	50,0%	100,0%	
	% de EL1-10	100,0%	100,0%	100,0%	
	% del total	50,0%	50,0%	100,0%	

Fuente: Elaboración propia

## **Tabla LXI**

### PRUEBA DE CHI-CUADRADO IV

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	4,444(b)	1	,035		
Corrección por continuidad(a)	2,844	1	,092		
Razón de verosimilitudes Estadístico exacto de Fisher	4,641	1	,031	,089	,045
Asociación lineal por lineal	4,259	1	,039		
N de casos válidos	24				

Fuente: Elaboración propia

a Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b 2 casillas (50,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 4,50.

Las Normas de Buena Práctica Clínica<sup>271</sup>, en sus apartados 5.7 y 5.8, regulan la asignación de las responsabilidades y funciones y la indemnización a los sujetos e investigadores, señalando que, si lo requiere la legislación vigente, el promotor deberá concertar un seguro o indemnizar (cobertura legal o financiera) al investigador/institución, para cubrir las reclamaciones que sean consecuencia del ensayo clínico, excepto para aquellas que surjan por mala práctica o negligencia. En el caso de producirse daños relacionados con el ensayo, las pólizas y procedimientos del promotor deberán cubrir los costes de tratamiento de los sujetos del ensayo, de acuerdo con la legislación vigente. Cuando los sujetos del ensayo reciban una indemnización, el método y la forma de indemnización deberán cumplir la legislación vigente.

Finalmente, y en cuanto a la escasísima jurisprudencia existente en esta materia refiere RUIZ GARCIA<sup>286</sup> “se reduce al caso resuelto por la Audiencia Provincial de Valencia en Sentencia de 30.6.2003, en el que el hijo de los actores, que participaba en un ensayo para la evaluación de la eficacia del fármaco Formoterol en la enfermedad de asma bronquial, falleció por una

parada cardio-respiratoria. La Audiencia condenó al laboratorio farmacéutico, promotor del ensayo, y a su aseguradora a pagar 90.000 €, pues consideró probada la relación de causalidad con base en la presunción del artículo 62.2 de la Ley del Medicamento. El caso pone de manifiesto la problemática principal asociada a este tipo de litigios: la prueba de la relación de causalidad entre los daños y la práctica del ensayo clínico”.

## **4.2.9 El documento de consentimiento informado y la Hoja de Información al Paciente (HIP).**

### **a) Aspectos generales**

Como hemos comentado con anterioridad, el consentimiento informado se define en el artículo 3 m) del Real Decreto de Ensayos Clínicos 223/2004<sup>19,287</sup> como “la decisión, que debe figurar por escrito y estar fechada y firmada, de participar en un ensayo clínico adoptada voluntariamente por una persona capaz de dar su consentimiento tras haber sido debidamente informada y documentada acerca de su naturaleza, importancia, implicaciones y riesgos. 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. 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. Cuando el sujeto del ensayo no sea una persona capaz para dar su consentimiento, la decisión deberá adoptarse por su representante legal en los términos previstos en el artículo 7”.

Según sintetiza SIMÓN LORDA y otros<sup>288</sup> las funciones básicas de los escritos de consentimiento informado son, por orden de importancia, las tres siguientes: orientar el proceso de información y de debate sobre la medida diagnóstica o terapéutica propuesta entre sanitario y paciente, proceso que culmina cuando el paciente autónomamente decide si acepta o rechaza tal medida; servir de registro de que ese proceso se ha llevado a cabo y, por último, facilitar –que no garantizar- la protección legal del sanitario.

ORDOVÁS<sup>239</sup> añade que se debe reconocer que las hojas de información y los formularios de consentimiento del paciente tienen un importante valor; le brindan al paciente la oportunidad de leer la información, en el momento de su decisión y con posterioridad a la misma.

Ese consentimiento, en los procesos señalados en la Ley de Autonomía del Paciente<sup>3</sup> (intervenciones quirúrgicas, procedimientos invasivos o de riesgo para el paciente) se exige que sea por escrito. En el supuesto de ensayos clínicos, sabemos que necesariamente debe serlo (artículo 7.2 del Real Decreto de Ensayos Clínicos 223/2004<sup>19</sup>), documentándolo con una Hoja de Información al Paciente con información relevante, expresada en términos claros y comprensibles para los sujetos, y redactada en la lengua propia del sujeto y otra hoja de consentimiento.

La Hoja de Información al Paciente, por lo tanto, es aquella donde se le expone al sujeto del ensayo en qué va a consistir su participación en el estudio, se le comunican los posibles riesgos derivados del mismo y se le notifica la política de privacidad sobre sus datos. Posteriormente, si se está conforme, se firmará la hoja de consentimiento.

LÓPEZ-PARRA<sup>247</sup> aclara muy bien este documento cuando señala que “La Hoja de Información al Paciente es un documento explicativo para el paciente, que le debe permitir tener la información necesaria para la firma del CI. En ocasiones se pueden confundir los consentimientos informados utilizados en la práctica asistencial con los que se utilizan en investigación. Debe tenerse claro que los objetivos de ambas actividades son diferentes y que la complejidad de la información que se dé en las Hoja de Información al Paciente de investigación será más difícil de comprender cuanto mayores sean los riesgos a los que se exponga a los pacientes; teniendo en cuenta que la participación en los estudios de investigación puede no beneficiar a los pacientes, la información aportada debe ser más exhaustiva que en los consentimientos asistenciales habituales”.

En el supuesto de menores de edad, el artículo 7.3 a) del Real Decreto de Ensayos Clínicos 223/2004<sup>19</sup> nos concreta que se obtendrá el consentimiento informado previo de los padres o del representante legal del menor, que el consentimiento deberá reflejar la presunta voluntad del menor y podrá retirarse en cualquier momento sin perjuicio alguno para él y que



cuando el menor tenga 12 o más años, deberá prestar además su consentimiento para participar en el ensayo.

Analizando los concretos ensayos clínicos pediátricos objeto de nuestro estudio, corresponde comprobar, en primer lugar, si se menciona en el protocolo del estudio de quién se obtendrá el consentimiento (padres o representante legal). Pues bien, como podemos observar en la Tabla LXII, que en un 91,7% de los supuestos sí se menciona este hecho, por lo que podemos entenderlo cumplido en su mayor parte, a pesar de que en un 8,3% de los estudios no lo menciona.

**Tabla LXII**

OBTENCIÓN DEL CONSENTIMIENTO

OBTENCIÓN CONSENTIMIENTO	Frecuenci a	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
No	2	8,3	8,3	8,3
<b>Sí</b>	<b>22</b>	<b>91,7</b>	<b>91,7</b>	<b>100,0</b>
Total	24	100,0	100,0	

Fuente: Elaboración propia

Exige el párrafo 2º del artículo 7 del Real Decreto de Ensayos Clínicos 223/2004<sup>19</sup>, la necesidad de obtener dicho consentimiento con carácter previo<sup>289</sup>, de los citados padres o representantes legales. En este caso, y tal y como nos muestra la Tabla LXIII adjunta, en un 75% de los ensayos sí se especifica esta exigencia legal, mientras que en un 25% se guarda silencio.

**Tabla LXIII**

CONSENTIMIENTO PREVIO

CONSENTIMIENTO PREVIO	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
No	6	25,0	25,0	25,0
<b>Sí</b>	<b>18</b>	<b>75,0</b>	<b>75,0</b>	<b>100,0</b>
Total	24	100,0	100,0	

Fuente: Elaboración propia

Unido a lo anterior y como consecuencia de lo expuesto, resulta esclarecedor que, en el 100% de los estudios, se observa que existe una Hoja de Información al Paciente para los padres o representantes del menor, y en un 95,8% de los supuestos figura en la citada hoja la denominación del estudio, nombre del promotor y el del investigador. Así se deduce de la Tabla LXIV.

**Tabla LXIV**

DATOS DEL PROMOTOR

<b>FIGURAN DATOS PROMOTOR</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>	<b>Porcentaje válido</b>	<b>Porcentaje acumulado</b>
No	1	4,2	4,2	4,2
<b>Sí</b>	<b>23</b>	<b>95,8</b>	<b>95,8</b>	<b>100,0</b>
Total	24	100,0	100,0	

Fuente: Elaboración propia

## **b) El lenguaje empleado en las hojas de información al paciente**

Un aspecto especialmente interesante es el relativo al lenguaje empleado en la redacción de la Hoja de Información al Paciente y posterior consentimiento. Uno de los presupuestos fundamentales del consentimiento informado, se basa en la comprensión por parte del sujeto de la información transmitida. LÓPEZ-PARRA y otros<sup>247</sup> afirman que “diversos autores opinan que la obtención del CI no debe ser una acción dirigida a la obtención de la firma del paciente, sino que debe ser un proceso que favorezca la información de este para la toma de decisión sobre su participación en el estudio. La información se ha de dar de tal forma que sea comprendida por la persona y, especialmente la escrita, adaptada a la capacidad de comprensión del paciente, utilizándose el lenguaje más diáfano posible”.

Acerca de esta cuestión, el artículo 7.2 del Real Decreto de Ensayos Clínicos 223/2004<sup>19</sup> nos indica que: “el consentimiento se documentará mediante una hoja de información para el sujeto y el documento de consentimiento. La hoja de información contendrá únicamente información relevante, expresada en términos claros y comprensibles para los sujetos, y estará redactada en la lengua propia del sujeto”. Y las normas de Buena Práctica Clínica<sup>271</sup> en sus apartados 4.8.4 y 4.8.6 señalan que “la información oral y escrita referente al ensayo, incluyendo la hoja de información al sujeto, no deberá contener ningún tipo de lenguaje que lleve al sujeto o al representante legal del sujeto a renunciar o a parecer que renuncia a cualquier derecho legal, o que libere o parezca liberar al investigador, a la institución, al promotor o a su personal de sus obligaciones en el caso de negligencia”.

El lenguaje utilizado en la información oral y escrita sobre el ensayo, incluyendo la hoja de información al sujeto, no deberá ser técnico sino

práctico y deberá poder ser entendido por el sujeto o su representante legal y el testigo imparcial, cuando proceda.

FERNÁNDEZ PIERA y ARDURA ORTEGA<sup>277</sup> señalan que es importante que en dicho documento se utilice un lenguaje sencillo y comprensible, adaptado siempre al tipo de público al que va dirigido, ya sean voluntarios sanos, pacientes con una enfermedad determinada, pacientes pediátricos, etc. En ensayos clínicos multicéntricos internacionales, en los que los participantes proceden de diferentes centros de distintas nacionalidades, la Hoja de Información al Paciente se debe redactar en la lengua de cada participante.

Y añaden que el contenido y el lenguaje de la hoja de información se deben adaptar a la edad de los sujetos del ensayo a los que va dirigido pero no existen normas respecto a cómo debe hacerse dicha adaptación, por lo que, en la práctica, se hace según el criterio de cada uno.

Finalmente, también indican que se pueden resumir los riesgos e intentar que sea un lenguaje sencillo para el paciente, añadiendo que el médico del estudio puede proporcionar una lista completa de los riesgos y de otros tratamientos disponibles, intentando eliminar frases repetidas o innecesarias.

GÓMEZ POLLEDO<sup>290</sup> se pregunta por la obligatoriedad de la traducción al español de los protocolos y documentos emitidos originalmente en idioma inglés, partiendo de la idea de que “La traducción del protocolo de un ensayo clínico exige no solo conocer en profundidad el lenguaje médico y farmacéutico, sino también estar familiarizado con expresiones y términos técnicos específicos de los ensayos clínicos —tanto los comunes como los propios de cada ensayo individual—, así como con el marco legal en que se realiza el estudio, los trámites administrativos que implica su gestión y los términos y expresiones utilizados en los documentos oficiales publicados por las autoridades sanitarias competentes”. Concluye esta autora que dicha traducción será necesaria tanto para las Hoja de Información al Paciente de

los pacientes como para aquéllos investigadores que no dominen perfectamente el idioma inglés.

En un trabajo realizado por NAVARRO-ROYO y otros<sup>291</sup> sobre 92 documentos de consentimiento informado del Hospital La Paz (Madrid) en el año 2002 concluyeron que los resultados de nuestro estudio son satisfactorios, ya que globalmente el 77% de documentos analizados presentan niveles de legibilidad aceptables para la población general. Hay otros factores que van a influir en la comprensión de los documentos, como el nivel sociocultural, los conocimientos sanitarios y la motivación del enfermo. En lo que respecta a nuestro ámbito de actuación, principalmente podemos intervenir sobre la complejidad estructural y del vocabulario. Es aquí donde deben seguir centrándose las estrategias de mejora. Los profesionales sanitarios se encuentran cada día más implicados y sensibilizados en la elaboración de los documentos de CI. Una última e imprescindible valoración debería tenerse en cuenta, la del paciente, que determinaría la relación entre legibilidad y comprensión real. En otro estudio realizado por MARRERO-ÁLVAREZ y otros<sup>246</sup> sobre 50 ensayos, habla de una “legibilidad aceptable” en el 100% de los supuestos.

LÓPEZ-PARRA y otros<sup>247</sup> consideran que probablemente uno de los problemas relacionados con el léxico tenga relación con traducciones literales o sin adaptación a los valores culturales locales. En la era de la globalización actual es evidente la necesidad de un nuevo enfoque para producir traducciones fieles, basadas en un enfoque multidisciplinario, que tengan en cuenta los contextos específicos y peculiaridades locales, pero sigan siendo respetuosas con el texto original.

En los ensayos clínicos analizados, tal y como se observa en la Tabla LXV, el 87,5 % intenta utilizar un lenguaje claro y comprensible, si bien en un 20,8% de los estudios (Tabla LXVI) se utilizan tecnicismos inapropiados para el documento de consentimiento informado que no se acompañan de traducción.

**Tabla LXV**

CLARIDAD DEL LENGUAJE

LENGUAJE CLARO	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
No	3	12,5	12,5	12,5
Sí	21	87,5	87,5	100,0
Total	24	100,0	100,0	

Fuente: Elaboración propia

**Tabla LXVI**

USO DE TECNICISMOS

USO DE TECNICISMOS	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
No	19	79,2	79,2	79,2
Sí	5	20,8	20,8	100,0
Total	24	100,0	100,0	

Fuente: Elaboración propia

Otra cuestión interesante es la relativa a si claramente se informa al paciente de que la investigación que se está realizando sobre su persona se trata realmente de un ensayo clínico. En la Tabla LXVII vemos que solamente un 25% de los ensayos se definen en la Hoja de Información al Paciente como “ensayo clínico” prefiriendo el término “estudio” o “estudio clínico” o “estudio de investigación”.

## Tabla LXVII

DENOMINACIÓN (ESTUDIO o ENSAYO)

ESTUDIO O ENSAYO CLÍNICO	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos No	18	75,0	75,0	75,0
Sí	6	25,0	25,0	100,0
Total	24	100,0	100,0	

Fuente: Elaboración propia

Ciertamente, y como señala MUGÜERZA PECKER<sup>292</sup> es posible que se trate de una cuestión de mala traducción (study, trial) no existiendo una diferencia clara entre estos dos términos en inglés. Algunos autores han tratado de sistematizarlo, con mayor o menor éxito, pero luego no han conseguido que se lleve a la práctica. En la mayor parte de los casos es imposible saber qué criterio ha seguido el redactor del protocolo para decidir si el suyo es un estudio o un ensayo, empleándolos como sinónimos. Lo cierto es que el término preferido estudio “suaviza” las connotaciones de un ensayo, por su parte más sugestivo y clarificador.

El uso de tecnicismos es criticado por algunos autores como MUGÜERZA PECKER<sup>292</sup> que considera que avanzamos hacia un idioma muy especializado y alejado de la realidad que se hace difícil de comprender, siendo en muchas ocasiones un problema de mala traducción, que hace inaccesible el contenido para el que lo lee.

Una de las conclusiones que sacan GOST y otros<sup>240</sup> en su estudio acerca de la legibilidad de los ensayos clínicos determina que la legibilidad formal de los consentimientos informados facilitados a los participantes en ensayos clínicos es muy deficiente. La complejidad del vocabulario es muy elevada. Si la información facilitada se realizase fundamentalmente sobre la base de la documentación escrita, las dificultades del sujeto participante para comprender la información y prestar su consentimiento serían importantes.

Para MARRERO-ÁLVAREZ<sup>246</sup> la comprensión de una Hoja de Información al Paciente es fundamental antes de iniciar un ensayo clínico. El nivel de comprensión de esta información depende de varios aspectos: nivel de motivación del paciente, nivel sociocultural, nivel de conocimientos sanitarios, nivel de complejidad del texto tanto en estructura como en vocabulario empleado. Por ello, la dificultad de lectura de los documentos escritos que son entregados a un paciente que participa en un ensayo debe ser evaluada.

El artículo 7.3 a) 2º) del Real Decreto de Ensayos Clínicos 223/2004<sup>19</sup> señala que el menor recibirá, de personal que cuente con experiencia en el trato con menores, una información sobre el ensayo, los riesgos y los beneficios adecuada a su capacidad de entendimiento.

Analizando este aspecto en los ensayos pediátricos objeto de este trabajo, hemos encontrado (Tabla LXVIII) que este requisito impuesto para los menores se cumplía en el 87,5 % de los casos, existiendo un 12,5% de supuestos en los que solamente se incluía una hoja para los padres o representantes legales del menor, teniendo la explicación lógica que la edad pediátrica de los menores (neonatos) no obligaba a obtener su consentimiento.

**Tabla LXVIII**

HOJA DE INFORMACIÓN PARA EL MENOR

HOJA INFORMACIÓN MENOR		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	No	3	12,5	12,5	12,5
	Sí	21	87,5	87,5	100,0
	Total	24	100,0	100,0	

Fuente: Elaboración propia

Esta obligación legal está igualmente apuntada en las Normas de Buena Práctica Clínica<sup>271</sup>, cuyo apartado 4.8.12 nos reitera que “Cuando un ensayo



clínico (terapéutico o no terapéutico) incluya sujetos que sólo puedan ser reclutados en el ensayo con el consentimiento de su representante legal (por ejemplo, los menores, o los pacientes con una demencia grave), el sujeto deberá ser informado del ensayo, teniendo en cuenta su nivel de comprensión y, si es capaz, deberá firmar y fechar personalmente el consentimiento informado”.

En el 45,8% de los ensayos que contenían hojas de información adaptadas a niños, existían además diferentes modelos adaptados en función de la edad de los sujetos (Tabla LXIX). Si bien es cierto que la norma sólo establece la obligación de obtener el consentimiento de los mayores de 12 años (de 12 a 18 años), la información debe darse siempre en función del nivel de comprensión de los menores, adecuada a su nivel de entendimiento.

Como ya apuntamos más arriba, las llamadas “Consideraciones éticas para ensayos clínicos con productos sanitarios en la población pediátrica”<sup>75</sup> emitidas en 2008 por la Unión Europea distingue 3 supuestos a la hora de informar a los menores de edad:

- a) Niños menores de 3 años, en los que no es posible obtener asentimiento del menor ni capacidad de comprensión.
- b) Niños mayores de 3 años, donde los menores empiezan a desarrollar su madurez y capacidad de comprensión.
- c) Adolescentes, a partir de los 12 años, en los que resulta imprescindible su consentimiento.

**Tabla LXIX**

CONSENTIMIENTOS ADAPTADOS EDAD

DIFERENTES CONSENTIMIENTOS SEGÚN EDAD	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
No	13	54,2	54,2	54,2
Sí	11	45,8	45,8	100,0
Total	24	100,0	100,0	

Fuente: Elaboración propia

Hemos encontrado una asociación estadística significativa entre la variable “Existe un modelo de consentimiento adaptado a la edad” y “Ensayo realizado solo en España” ( $P=0,050$ ). (Tablas LXX, LXXI y Gráfico 4).

### **Tabla LXX**

TABLA DE CONTINGENCIA V

			¿Hoja de consentimiento adaptado edad? (EL3-1-6)		Total
			0	1	
Ensayo realizado solo en España (EM6-1-3)	0	Recuento	9	3	12
		Frecuencia esperada	6,5	5,5	12,0
		% de EM6-1-3	75,0%	25,0%	100,0%
		% de EL3-1-6	69,2%	27,3%	50,0%
		% del total	37,5%	12,5%	50,0%
	1	Recuento	4	8	12
		Frecuencia esperada	6,5	5,5	12,0
		% de EM6-1-3	33,3%	66,7%	100,0%
		% de EL3-1-6	30,8%	72,7%	50,0%
		% del total	16,7%	33,3%	50,0%
	Total	Recuento	13	11	24
		Frecuencia esperada	13,0	11,0	24,0
% de EM6-1-3		54,2%	45,8%	100,0%	
% de EL3-1-6		100,0%	100,0%	100,0%	
% del total		54,2%	45,8%	100,0%	

Fuente: Elaboración propia

### **Tabla LXXI**

PRUEBA DE CHI-CUADRADO V

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	4,196(b)	1	,041		
Corrección por continuidad(a)	2,685	1	,101		
Razón de verosimilitudes	4,332	1	,037		
Estadístico exacto de Fisher				,100	,050
Asociación lineal por lineal	4,021	1	,045		
N de casos válidos	24				

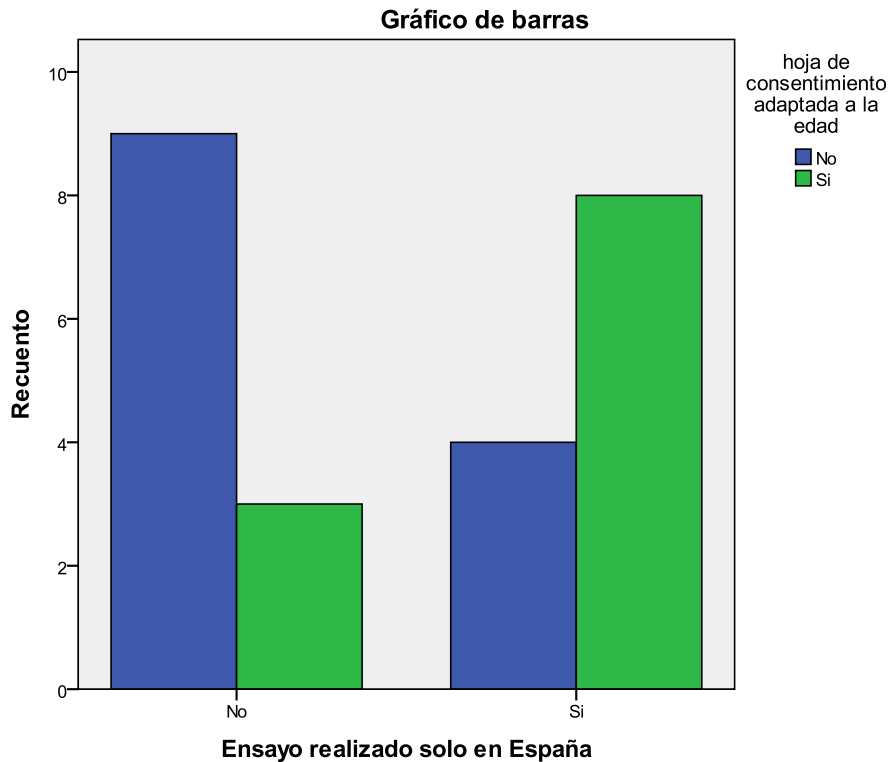
Fuente: Elaboración propia

a Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b 0 casillas (0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 5,50.

#### **Gráfico 4**

##### HOJA DE CONSENTIMIENTO ADAPTADO A EDAD



Así pues, en el 66,7% de los casos en los que el ensayo se realiza sólo en un centro español el ensayo hay una hoja de consentimiento adaptada a la edad.

En los ensayos analizados, un 75% incluían una hoja para menores de 7 años (Tabla LXXII), un 58,3% incluían una hoja para menores entre 7 y 12 años (Tabla LXXIII) y un 75% incluían una hoja para menores entre 12 y 18 años (Tabla LXIV).

### Tabla LXXII

#### HOJA 0-7 AÑOS

Hoja 0-7 años	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos No	18	75,0	75,0	75,0
Sí	6	25,0	25,0	100,0
Total	24	100,0	100,0	

Fuente: Elaboración propia

### Tabla LXXIII

#### HOJA 7-12 AÑOS

Hoja 7-12 años	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos No	10	41,7	41,7	41,7
Sí	14	58,3	58,3	100,0
Total	24	100,0	100,0	

Fuente: Elaboración propia

### Tabla LXXIV

#### HOJA 12-18 AÑOS

Hoja 12-18 años	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos No	6	25,0	25,0	25,0
Sí	18	75,0	75,0	100,0
Total	24	100,0	100,0	

Fuente: Elaboración propia

Como conclusión, podemos hacer nuestra la que señalan FERNANDEZ PIERA y ARDURA ORTEGA<sup>277</sup>, que consideran que asimismo, los Comité Ético de Investigación Clínica piden que se prepare un documento de

consentimiento para pacientes menores de 12 años, otro para los pacientes de edad comprendida entre 12 y 17 años y otro para los padres/tutores/representantes legales adultos, que será el mismo que el de los adultos —si no se trata de un estudio en menores exclusivamente—, pero cambiando la persona a la que va dirigido. Hay que tener en cuenta que es posible que el Master ICF conste ya de consentimientos para distintos rangos de edad, pero no siempre éstos coinciden con los que pide el Comité Ético de Investigación Clínica. El contenido y el lenguaje de la hoja de información se deben adaptar a la edad de los sujetos del ensayo a los que va dirigido. No existen normas respecto a cómo debe hacerse dicha adaptación, por lo que, en la práctica, se hace según el criterio de cada uno.

Los promotores deben esforzarse en ponerse en la piel tanto del paciente (menor de edad) como de sus representantes legales y esforzarse por ver si las distintas Hoja de Información al Paciente presentadas son comprensibles para alguien ajeno a los tecnicismos y mediatizado por el proceso clínico que está soportando. En la medida en que seamos capaces de hacer comprender la trascendencia de la investigación en curso, lograremos una respuesta satisfactoria a la finalidad del consentimiento informado.

### **c) La comunicación al Ministerio Fiscal**

El apartado cuarto del artículo 7.3 a) del Real Decreto de Ensayos Clínicos 223/2004<sup>19</sup> obliga al promotor a poner en conocimiento del Ministerio Fiscal las autorizaciones de los ensayos clínicos cuya población incluya a menores.

El fundamento, como indica DE MONTALVO<sup>224</sup>, está en la garantía de la defensa de los intereses del representado, menor de edad. Así, señala que, en este sentido, no debemos olvidar que la representación que los padres ostentan sobre sus hijos menores no determina que aquellos tengan libertad a la hora de decidir sobre sus hijos, sino que siempre deben actuar en beneficio de su representado. Si el investigador considera que el ensayo clínico puede representar un beneficio terapéutico para el menor y los padres se niegan de forma injustificada a que él mismo sea incluido en un ensayo, lo más adecuado sería poner la situación en conocimiento de la autoridad judicial al poderse presumir que la representación y tutela que ostentan los padres no están ejerciéndola en beneficio de su hijo menor.

La obligación legal del citado artículo 7.3 a) no está exenta de polémica, manteniéndose viva a fecha actual.

La *Circular 12/93 de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios, de 28 de julio de 1992 (sic)*<sup>293</sup>, reguló inicialmente esta comunicación en desarrollo del derogado Real Decreto de Ensayos Clínicos 561/1993<sup>18</sup>, disponiendo: “Según se establece en el artículo 16.4 c) de dicho Real Decreto (Real Decreto 561/1993, de 16 de abril<sup>18</sup>), debe ser el investigador quien obtenga el consentimiento informado del representante legal y, si procede, del menor o incapaz, antes de su inclusión en el estudio. Por tanto, será él quien firme, en la misma fecha en que sea otorgado, el documento de notificación al Ministerio Fiscal”.

Con arreglo a lo expuesto, cada menor sometido a un ensayo clínico precisaba de una comunicación individualizada al Ministerio Fiscal y no una comunicación genérica y previa para el ensayo en general, ya que había que aportar los documentos de consentimiento informado de cada sujeto menor de edad y de sus representantes legales.

Posteriormente, se publicó la *Circular 15/2001*<sup>294</sup>, sobre ensayos clínicos con medicamentos, de la AEMPS, de fecha 23 de abril de 2002, la cual en su apartado 25 dedica especial énfasis a la intervención del Ministerio Fiscal cuando los sujetos de un ensayo clínico sean menores de edad o incapaces. Esta Circular reproduce prácticamente el contenido de la derogada *Circular 12/93*<sup>293</sup> y constituye la normativa de aplicación en la actualidad.

De acuerdo con el artículo 12 punto 5 del Real Decreto de Ensayos Clínicos 561/1993<sup>18</sup>, “En los casos de sujetos menores de edad e incapaces, el consentimiento lo otorgará siempre por escrito su representante legal tras haber recibido y comprendido la información mencionada. Cuando las condiciones del sujeto lo permitan y, en todo caso, cuando el menor tenga 12 o más años, deberá prestar además su consentimiento para participar en el ensayo, después de haberle dado toda la información pertinente adaptada a su nivel de entendimiento. El consentimiento del representante legal y del menor, en su caso, será puesto en conocimiento del Ministerio Fiscal previamente a la realización del ensayo”.

Esta misma obligación es la que permanece en el apartado 7.3 a) 4º del Real Decreto 223/2004<sup>19</sup> cuando señala que “El promotor pondrá en conocimiento del Ministerio Fiscal las autorizaciones de los ensayos clínicos cuya población incluya a menores”.

Según la Circular 15/2001<sup>294</sup>, la documentación se debe dirigir al Fiscal Jefe de la Audiencia Provincial donde tenga su domicilio el menor o incapaz, acompañando a una copia del consentimiento otorgado por el representante legal, y si procede, por una copia del consentimiento otorgado por el menor o por el incapaz. En estos casos debe informarse al representante legal y,

cuando proceda, también a los participantes, el hecho de que se va a notificar la participación en el ensayo al Ministerio Fiscal. En todo caso se respetará lo establecido en la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal<sup>20</sup>.

La primera duda que nos surge es acerca de las obligaciones de promotor e investigador en relación al Ministerio Fiscal. Según deducimos, con arreglo a lo que decía el artículo 16.4 c) del Real Decreto de Ensayos Clínicos 561/1993<sup>18</sup> (vigente en el momento de la publicación de la Circular 15/2001<sup>294</sup> de la AEMPS), el investigador era quien obtenía el consentimiento informado del representante legal y, si procedía, del menor o incapaz, antes de su inclusión en el estudio y era él quien firmaba, en la misma fecha en que era otorgado, el documento de notificación al Ministerio Fiscal. En el Real Decreto de Ensayos Clínicos 223/2004<sup>19</sup> se produce un cambio sustancial ya que se anula la obligación de la comunicación individualizada sustituyéndola por la obligación de comunicar únicamente la puesta en marcha del ensayo. El investigador se responsabiliza ahora de “garantizar que el consentimiento informado se recoge de conformidad a lo establecido en este Real Decreto” (artículo 37.3 c), y en el apartado 7.3 a) 4º del Real Decreto de Ensayos Clínicos 223/2004<sup>19</sup> atribuye al promotor la obligación de poner en conocimiento las autorizaciones al Ministerio Fiscal.

En la práctica, los Comité Ético de Investigación Clínica solo controlan la existencia previa de la hoja de comunicación al Ministerio Fiscal, pero no es función suya el seguimiento posterior. La polémica se suscita sobre la función a realizar por el Ministerio Fiscal. En principio, la *Circular 8/2011 de la Fiscalía General del Estado sobre criterios para la unidad de actuación especializada del Ministerio Fiscal en materia de protección de menores*<sup>295</sup> deja muy claro, en su apartado XIV, que dicha comunicación “dará lugar a la apertura por el Fiscal de un expediente de protección utilizando el cauce de las diligencias pre procesales”

Y continúa señalando que: “El Ministerio Fiscal habrá de asegurarse que se han observado todos los requisitos que la legislación establece,



oponiéndose al ensayo en caso contrario. Concretamente deberá examinar la documentación remitida por el promotor y que ésta comprende la Resolución de la AEMPS, el dictamen del Comité Ético de Investigación Clínica y una copia del protocolo. Es necesario comprobar que el protocolo está aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica y que además, este organismo, conforme al artículo 4 del RD 223/2004<sup>19</sup>, ha contado con expertos en pediatría o ha recabado asesoramiento sobre las cuestiones clínicas, éticas y psicosociales en el ámbito de la pediatría.

En las ocasiones en la que la información remitida se estime insuficiente, el Fiscal puede dirigirse al promotor a fin de recabar los datos necesarios para asegurar la protección del interés superior de los menores que van a participar en el ensayo.

El Fiscal, si la documentación examinada es adecuada, habrá de acusar recibo a fin de que el promotor tenga constancia de la recepción. El Fiscal elaborará igualmente una ficha resumen. El contenido mínimo de la ficha deberá integrar los siguientes datos: 1) Breve descripción del objeto del ensayo; 2) Nombre y domicilio del promotor; 3) Intervenciones previstas en el protocolo del ensayo (toma de muestras de sangre u orina, administración graduada del fármaco, etc.); 4) Fecha de la autorización de la AEMPS; 5) Fecha del dictamen favorable del Comité Ético de Investigación Clínica; 6) Periodo de la investigación previsto; 7) Observaciones.

Desde un punto de vista teórico, cabrá la posibilidad de promover judicialmente una medida de protección al amparo del artículo 158 del Código Civil<sup>129</sup>, si durante la ejecución del ensayo se tiene conocimiento de algún dato del que pueda inferirse un riesgo para los derechos de los menores, a fin de apartarles de un peligro o evitar los perjuicios.

Esta posibilidad ha de reservarse para los supuestos en los que existan motivos claros para proceder, teniendo en cuenta el amplio número de garantías y cautelas que se exigen para la realización del ensayo, así como

la existencia de órganos independientes cualificados para controlar la aprobación y ejecución del ensayo.

En cuanto al cierre del expediente de protección, deberá esperarse un año con posterioridad a la fecha de finalización del ensayo.

Tras la promulgación del Real Decreto de Ensayos Clínicos 223/2004<sup>19</sup>, ya no se exige la puesta en conocimiento del Fiscal de cada otorgamiento del consentimiento con carácter previo, sino que sólo se exige la puesta en conocimiento de la “autorización” de los ensayos que incluyan dentro de su población a menores. Por ello, no es necesario comunicar a la Fiscalía ni la identidad de los menores sujetos a ensayo ni el consentimiento prestado, por lo que no es preciso comprobar *a priori* que concurre el consentimiento informado de los representantes legales del menor y del menor maduro.

El legislador no ha querido en esta materia, como sí lo ha hecho en otras (por ejemplo el honor, la intimidad y la imagen) establecer la garantía de la comunicación al Fiscal de las decisiones de los padres o tutores sobre los ensayos clínicos. Ello no obstante, si a través de cualquier vía llega a conocimiento del Fiscal que se ha incluido como sujeto del ensayo a un menor prescindiendo de su consentimiento (si es maduro) o del de sus representantes legales, o que existen motivos bastantes para cuestionar en concreto la decisión de éstos, previas las averiguaciones pertinentes, promoverá las correspondientes medidas para velar por el superior interés del menor.

A tales efectos, ha de recordarse que el artículo 10.2 b) de la Ley Orgánica de Protección Jurídica del Menor<sup>138</sup> reconoce a los menores el derecho a poner en conocimiento del Ministerio Fiscal las situaciones que consideren que atentan contra sus derechos con el fin de que éste promueva las acciones oportunas. Por su parte, el artículo 13 de la misma Ley, establece que toda persona o autoridad, y especialmente aquellos que por su profesión o función, detecten una situación de riesgo o posible

desamparo de un menor, lo comunicarán a la autoridad o a sus agentes más próximos, sin perjuicio de prestarle el auxilio inmediato que precise.

En algunas Fiscalías se recaba informe del médico forense sobre la naturaleza, beneficios y efectos del ensayo clínico. Tal diligencia no es necesaria, teniendo en cuenta que en el expediente se va a contar con el dictamen del Comité Ético de Investigación Clínica y la autorización de la AEMPS. No obstante, tampoco existe impedimento para recabar opinión pericial, en caso de que algún extremo del expediente pueda suscitar dudas.

Teniendo en cuenta que con el actual marco jurídico sólo se prevé que se comunique la autorización del ensayo clínico, será en principio competente para tramitar las diligencias preprocesales la Fiscalía del domicilio del promotor y ello con independencia de que el o los centros y los menores tengan su domicilio en otros territorios.

Este criterio competencial despeja las dudas para los supuestos de ensayos multicéntricos: seguirá siendo competente la Fiscalía del domicilio del promotor.

Por tanto, cada ensayo debe dar lugar a un solo expediente que ha de ser tramitado por la Sección de Menores de la Fiscalía del domicilio del promotor. Si otras Secciones reciben comunicaciones relativas al ensayo, deberán remitirlas a la Sección competente, conforme a los criterios expuestos”.

Todas estas funciones se impusieron en su día con arreglo a la función superior de la Fiscalía que obliga a la defensa de los intereses de los menores. Sin embargo, a propósito de la formulación de alegaciones al nuevo proyecto de Real Decreto por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los comités de ética de la investigación con medicamentos y el registro de estudios clínicos se solicitó informe a la Fiscalía General del Estado, quien con fecha 17 de julio de 2013 emitió el citado informe<sup>296</sup>, manteniendo un cambio radical en el papel de la Fiscalía, dedicando un apartado completo a la intervención del Ministerio Fiscal en los

expedientes para autorizar ensayos con menores, donde se muestra altamente crítico con el citado papel de la Fiscalía en el curso de los ensayos clínicos, solicitando su supresión, por diversas razones entre las que destacamos las siguientes:

- a) Por la existencia de controles previos establecidos por la propia AEMPS, quien debe autorizar la realización del ensayo.
- b) Por el desconocimiento técnico de las cuestiones complejas del ensayo y la ausencia de apoyo específico al efecto.
- c) Por la labor del Comité Ético de Investigación Clínica como garante de aspectos éticos y legales.
- d) Por la falsa apariencia que hacer creer en la protección automática por el hecho de comunicarse los ensayos al Ministerio Público.

En concreto, el Ministerio Fiscal señala: “Fue por primera vez tras la publicación del Real Decreto 561/1993, de 16 de abril<sup>18</sup>, por el que se establecen los requisitos para la realización de ensayos clínicos con medicamentos cuando se asignaron en este ámbito una cierta intervención al Fiscal, al establecer en el art. 12.5 que: “El consentimiento del representante legal y del menor, en su caso, será puesto en conocimiento del Ministerio Fiscal, previamente a la realización del ensayo”.

Esta normativa fue posteriormente sustituida por el vigente Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero<sup>19</sup>, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos. En su art. 7.3 se disponía lo siguiente: “El promotor pondrá en conocimiento del Ministerio Fiscal las autorizaciones de los ensayos clínicos cuya población incluya a menores”. El Reglamento proyectado, en su art. 5.2 dispone ahora que: “El promotor pondrá en conocimiento del Ministerio Fiscal las autorizaciones de los ensayos clínicos cuya población incluya a menores. El promotor deberá remitir a la sección de menores de la Fiscalía de su domicilio la autorización de la AEMPS, el dictamen del Comité Ético de Investigación Clínica y copia del protocolo autorizado. Los

Promotores que no tengan sede en España deberán remitir la documentación a la Unidad Coordinadora de Menores de la Fiscalía General del Estado”.

Ya la previsión del Real Decreto de 1993<sup>18</sup> causó perplejidad dentro de la Fiscalía, pues resultaba difícil encontrar una justificación al papel que se le reconocía en estos expedientes. En tanto lo que se remitían eran las copias de los consentimientos informados, podía entenderse que lo que se exigía del Fiscal era que controlara la efectiva existencia de los mismos. Aun así, tal finalidad era incoherente, pues otros consentimientos para actos médicos de mucho mayor calado no exigían ninguna puesta en conocimiento del Fiscal. Por otro lado, era superflua, pues tal control elemental podía ser perfectamente llevado a cabo por los órganos administrativos específicamente encargados de autorizar los ensayos clínicos.

Con el Real Decreto de 2004<sup>19</sup> se mantiene al Fiscal en estos expedientes pero se modifica radicalmente el material que debe ponerse en su conocimiento: ahora no son el consentimiento del representante legal y del menor, sino las autorizaciones de los ensayos clínicos cuya población incluya a menores. La perplejidad no hizo sino incrementarse, pues tal modificación suponía que ya no se pretendía que el Fiscal controlara la concurrencia de los consentimientos necesarios, sino –en principio- las autorizaciones.

Parece no tenerse en cuenta que la autorización de un ensayo clínico es una decisión altamente compleja para cuya fiscalización el Fiscal ni cuenta con conocimientos propios, ni cuenta con peritos que puedan auxiliarle. Tampoco se tiene en cuenta que la propia normativa introduce, como no podía ser de otra manera, mecanismos de control para garantizar que este tipo de ensayos con menores respete las exigencias que el mismo Reglamento se encarga de especificar.

La alta cualificación técnica y garantías que rodean al Comité Ético de Investigación Clínica, el rigor que se exige a la autorización de la AEMPS y el sistema de inspecciones de la AEMPS deberían ser mecanismos

suficientes para garantizar el cumplimiento de la normativa. Otra garantía adicional se contiene en el artículo 15.3 del Reglamento proyectado, en cuanto prevé el asesoramiento obligatorio del CEIC el comité evalúe ensayos clínicos que se refieran a menores o a sujetos incapacitados.

En todo caso, si tales mecanismos no son suficientes, la interposición de una figura como la del Fiscal sin conocimientos técnicos para valorar el ensayo y sin peritos que puedan aportárselo tampoco va a añadir garantía adicional alguna.

Es más, da la impresión de que se mantiene al Fiscal en este ámbito ajeno a su espacio natural como mera coartada justificativa formal. Resulta como mínimo curioso prever la notificación al Fiscal de la autorización y sin embargo, no prever la notificación al Fiscal de los acontecimientos adversos (arts. 46 y siguientes), supuesto éste en el que ya sí podría detectarse un concreto compromiso de los derechos del menor.

De hecho, si se examinan las Memorias de la Fiscalía General del Estado durante todos estos años en los que el Fiscal de una manera u otra era notificado de los ensayos, podrá comprobarse con que no se recoge ninguna reseña relevante sobre su intervención en expedientes concretos. Los informes que elaboran las Secciones de Menores de las Fiscalías anualmente revelan que la tramitación de los expedientes por ensayos clínicos es básicamente formal dado que en ningún caso se ha producido en estos años ninguna oposición por parte del Ministerio Fiscal. En el ámbito administrativo las cautelas y garantías son muchas: El investigador y el promotor tienen obligación de comunicación inmediata de acontecimientos adversos y, en su caso, de proporcionar a los órganos administrativos de control su evaluación junto con toda la información disponible. La propia composición médica de esos órganos de control indica sus posibilidades de conocimiento y el elenco de infracciones administrativas que se prevén, las de intervención.

Esto nos indica inevitablemente que la intervención del Ministerio Fiscal, con su actual dotación de recursos, es una garantía puramente nominal que

no se traduce en un control realmente añadido a los de carácter técnico y bioético que se han establecido en el orden administrativo. Los controles y garantías nominales no son sólo inútiles, sino además contraproducentes porque generan la falsa apariencia de seguridad añadida y tal vez, una infundada expectativa, sin ofrecerla realmente, y son también caros por emplear – aunque sea formalmente - recursos escasos sin la contrapartida de la eficacia. La previsión de intervención del Fiscal en este contexto era un claro atentado a un principio organizativo elemental: *non multiplicanda entia sine necessitate*.

Por otra parte, el prestigio y la importancia de las funciones que el artículo 124 CE<sup>69</sup> encomienda al Ministerio Fiscal no deben verse comprometidos en un desempeño que por la indefinición legal, por reduplicar competencias ya asignadas a órganos administrativos y por ausencia de recursos científicos propios deviene puramente formal. Esta atribución funcional tampoco tiene en cuenta que el ámbito propio de actuación del Ministerio Fiscal debe ser ante los Tribunales, en el curso de un proceso, salvo supuestos concretos muy justificados. Pues bien, difícilmente puede en el contexto descrito defenderse que éste sea uno de estos supuestos concretos muy justificados que permitiría tal atribución. Parece en definitiva que el Proyecto de Decreto mantiene la intervención del Fiscal por mera inercia y por acrítica aceptación de lo (mal) hecho en los Decretos anteriores.

Desde luego, no se molesta la Exposición de Motivos del Proyecto, siguiendo el ejemplo de los anteriores textos, en explicar qué se pretende con la inserción del Fiscal en estos expedientes. No se expresa qué tiene que hacer el Fiscal con la comunicación, qué debe comprobar o qué puede hacer si detecta alguna irregularidad. Por lo demás, la Exposición de Motivos del Proyecto identifica como finalidad la de mejorar el procedimiento tras constatar que “la regulación de los ensayos clínicos con medicamentos ha sido objeto en los últimos años de algunas críticas y análisis públicos centrados en la complejidad del procedimiento de autorización del ensayo que supone una carga burocrática desproporcionada que dificulta la

investigación”.

Seguramente la intervención del Fiscal, siguiendo pautas de medida y sentido común, no “dificulta la investigación”, pero no nos cabe duda que tal previsión “supone una carga burocrática desproporcionada”. La coherencia con los fines perseguidos debiera, pues, llevar a la supresión de la notificación al Fiscal”.

No obstante lo expuesto, y toda vez que la legislación vigente sigue exigiendo la comunicación a la autoridad, en nuestro estudio hemos analizado si en la documentación del ensayo se aportaba por el promotor la hoja de notificación al Ministerio Fiscal, observando que solamente en un 58,3% (Tabla LXXV) de los estudios se encontraba esta hoja, por lo que bien por dejadez, ignorancia o falta de efectos prácticos y consecuencias, en un 41,7% de los ensayos no se incluía este modelo.

**Tabla LXXV**

HOJA MINISTERIO FISCAL

HOJA MINISTERIO FISCAL	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos No	10	41,7	41,7	41,7
<b>Sí</b>	<b>14</b>	<b>58,3</b>	<b>58,3</b>	<b>100,0</b>
Total	24	100,0	100,0	

Fuente: Elaboración propia

En conclusión, la función atribuida al Ministerio Fiscal en el artículo 4.4 de la *Ley Orgánica 1/1996, de Protección Jurídica del Menor*<sup>138</sup>, al señalar que “Sin perjuicio de las acciones de las que sean titulares los representantes legales del menor, corresponde en todo caso al Ministerio Fiscal su ejercicio, que podrá actuar de oficio o a instancia del propio menor o de cualquier persona interesada, física, jurídica o entidad pública” debe ser prioritaria a la hora de interpretar el papel del Ministerio Fiscal en los ensayos clínicos de menores de edad, por muchos filtros previos que existan (AEMPS, Comité



Ético de Investigación Clínica, etc.) y por muy engorrosa que llegue a ser su labor.

#### **d) La extensión de la hoja de información**

Finalmente, un tema que resulta interesante es el relativo a la extensión de la “hoja” de información contenida en documento de consentimiento informado. La ley no establece especificación alguna al respecto y solo aborda cuestiones de contenido o de forma. El párrafo 2º del artículo 7.2 del Real Decreto de Ensayos Clínicos 223/2004<sup>19</sup> recordemos que solo señala que el consentimiento se documentará mediante una hoja de información para el sujeto y el documento de consentimiento y que la Hoja de Información al Paciente contendrá únicamente información relevante, expresada en términos claros y comprensibles para los sujetos, y estará redactada en la lengua propia del sujeto.

La Ley 3/2009, de 11 de mayo, de los Derechos y Deberes de los Usuarios del Sistema Sanitario de la Región de Murcia<sup>103</sup> dedica sus artículos 43 y 44 a este interesante tema señalando que la información previa al consentimiento informado, que debe ser comprensible y suficiente, se ofrecerá al paciente, salvo en supuestos de urgencia, con la debida antelación y preferentemente no en la misma sala en donde se deba practicar la actuación asistencial, a fin de que el paciente pueda reflexionar y, en su caso, solicitar cuantas aclaraciones considere necesarias para adoptar una decisión. Y continúa especificando: “2. Sin perjuicio de aquellos otros datos que puedan venir exigidos en cada momento por la normativa básica, la información esencial que se debe facilitar al paciente, a fin de recabar el consentimiento informado, es la siguiente: a) Denominación y descripción básica del procedimiento quirúrgico o técnico. b) Objetivo y resultado que se pretende alcanzar. c) Alternativas posibles a la intervención o procedimiento propuesto. d) Riesgos previsibles y frecuentes del procedimiento o intervención en condiciones normales de realización, conforme a la experiencia y al estado de la ciencia. En su caso, también se informará de aquellos riesgos que siendo infrecuentes pero no

excepcionales tengan la consideración clínica de muy graves. e) Consecuencias probables que va a originar su realización y, en su caso, aquellas que se producirían en el supuesto de no practicarse. f) Riesgos y consecuencias previsibles en función del estado clínico y personal del paciente. g) Contraindicaciones: circunstancias que, pudiendo sobrevenir antes de realizar el procedimiento propuesto, sean motivo de su contraindicación. 3. La información debe garantizarla el facultativo responsable de la asistencia sanitaria del paciente, sin perjuicio de que el resto de profesionales que lo atiendan durante el proceso asistencial o que le apliquen una técnica o un procedimiento concreto también sean responsables de informarlo”.

Por su parte, el art. 44 de la misma Ley<sup>103</sup> (Contenido del documento de consentimiento informado) concreta: 1. El documento de consentimiento informado, específico para cada supuesto, aunque se formalice mediante la utilización de impresos normalizados, contendrá la información previa especificada en el artículo 43.2 de esta Ley, así como los siguientes datos: a) Identificación del centro, servicio o establecimiento sanitario. b) Identificación del médico que informa. c) Identificación del paciente y, en su caso, del tercero que por sustitución o representación presta el consentimiento. d) Identificación del procedimiento. e) Lugar y fecha. f) Firmas del médico y persona que presta el consentimiento. g) Apartado para la revocación del consentimiento. 2. En el documento de consentimiento informado quedará constancia, mediante un apartado específico, de que el paciente o la persona que presta el consentimiento ha comprendido adecuadamente la información dada aclarando todas sus dudas, que conoce que el consentimiento puede ser revocado en cualquier momento sin manifestar la causa, así como la expresión de dicho consentimiento para someterse al procedimiento propuesto. Además, quedará constancia de que se le entrega una copia del documento”.

HEREU y ARNAU<sup>181</sup> han manifestado que el promotor es responsable de elaborar la Hoja de Información al Paciente y definir la manera como se debe

manejar el flujo de información durante todo el estudio. La cantidad de información de las Hoja de Información al Paciente es excesiva y con poca discriminación de lo que es y no es relevante para la decisión del paciente. Se constata a menudo que existe un exceso de información y, en el caso de los ensayos clínicos con medicamentos, la información de seguridad es especialmente extensa y de difícil comprensión. Este aspecto, junto al hecho de que el documento de consentimiento se considera un documento legal, contribuye a que tanto este como la Hoja de Información al Paciente acaben siendo más bien documentos defensivos para el promotor que documentos que ayuden a la valoración por parte del paciente y a su discusión con el investigador. En el caso de los ensayos no promovidos por la industria farmacéutica, en los que el promotor puede ser, por ejemplo, un médico de un centro sanitario, es igualmente usual documentar deficiencias en la redacción de las Hoja de Información al Paciente, pero habitualmente el problema es más bien la falta de información y no el exceso.

La Ley, por tanto, no establece ningún tamaño mínimo de la “hoja” u hojas de información, y sí del contenido mínimo que debe abordar. Partiendo de estas premisas, en los 24 ensayos clínicos estudiados se ha evidenciado que el mínimo de hojas utilizadas es de 3 y el máximo de 18, siendo la media de 9,13 hojas. Así se puede observar en la tabla LXXVI adjunta:

En el estudio llevado a cabo por MARRERO-ÁLVAREZ y otros<sup>224</sup> se detecta una extensión media de la Hoja de Información al Paciente de 13,9 hojas.

**Tabla LXXVI**

NÚMERO DE HOJAS DE INFORMACIÓN

Nº HOJAS HOJA INFORMACIÓN	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
	24	3	18	9,13	3,993

Fuente. Elaboración propia

FERNANDEZ PIERA y ARDURA ORTEGA<sup>277</sup> mantienen que los Comités Éticos de Investigación Clínica suelen pedir que se acorte la hoja de información; suelen admitir que tenga una extensión de entre 8 y 10 páginas. Algunos apartados tienden a ser demasiado extensos, como la descripción de las visitas o de los riesgos de la medicación del estudio, lo que hace complicada su lectura para el paciente. En el apartado de las visitas se debe incluir la duración estimada del estudio para cada paciente, el número de visitas previstas y una enumeración de los procedimientos, pero no es necesario incluir una descripción detallada de cada visita ni de cuándo hay que realizar cada procedimiento del estudio, etc. También se pueden resumir los riesgos e intentar que sea un lenguaje sencillo para el paciente, añadiendo que el médico del estudio puede proporcionar una lista completa de los riesgos y de otros tratamientos disponibles. Se debe intentar eliminar frases repetidas o innecesarias.

HEREU y ARNAU<sup>181</sup> mantienen y proponen una solución al añadir que existen diversos estudios que han evaluado estrategias para mejorar el conocimiento de los pacientes sobre el ensayo clínico en el que se les propone participar. En relación a la información escrita, se constata que los estudios que han evaluado la eficacia de estrategias de modificación de las Hoja de Información al Paciente (principalmente, reducir la longitud de las mismas) no han documentado un resultado satisfactorio en la comprensión de los sujetos participantes. Sin embargo, la entrega de un documento adicional que explique los aspectos generales, principalmente, la descripción de la naturaleza experimental del estudio, puede ser una estrategia útil para facilitar la comprensión y diferenciación de los aspectos propios de la investigación del ensayo clínico de los aspectos más propiamente asistenciales.

Parece pues, que la clave no estaría tanto en la extensión de la Hoja de Información al Paciente, sino en el lenguaje y contenido de la misma, con el fin de dar una información clara al paciente, evitando una sobreinformación innecesaria, sin perder de vista el objetivo principal de la citada hoja.

#### **4.2.10 La publicación de los resultados del ensayo y el acceso del paciente a los mismos.**

Consideran PÉREZ-MAÑÁ y otros<sup>297</sup> que existe, desde hace tiempo, una preocupación sobre la publicación de los resultados de los ensayos clínicos con medicamentos y de otras investigaciones con o sin estos. La publicación selectiva de resultados positivos o su divulgación parcial provoca el llamado sesgo de publicación. Además, se conoce que los datos publicados en las revistas tienden a sobreestimar la eficacia de los tratamientos y a minimizar sus efectos adversos. La revisión de las evidencias publicadas puede estar sesgada por estos motivos y conducir a la toma de decisiones errónea.

VIERGEVER y GHERSI<sup>298</sup> señalan que el registro público de los ensayos clínicos resulta especialmente importante para proteger a los participantes de estudios innecesarios o duplicados, a fin de garantizar transparencia. El registro prospectivo de los ensayos ha sido fuertemente demandado por las autoridades reguladoras, comités de ética y revistas, así como las condiciones de publicación. Sin embargo, existen estudios, (DE VRIES y VAN ROON<sup>299</sup>) que han detectado, en ensayos clínicos pediátricos randomizados controlados, unos informes escasos y un incompleto listado de reacciones adversas.

El apartado 30 del Protocolo de Helsinki<sup>7</sup> considera, como norma ética, que “los autores, directores y editores todos tienen obligaciones éticas con respecto a la publicación de los resultados de su investigación. Los autores tienen el deber de tener a la disposición del público los resultados de su investigación en seres humanos y son responsables de la integridad y exactitud de sus informes. Deben aceptar las normas éticas de entrega de información. Se deben publicar tanto los resultados negativos e inconclusos como los positivos o de lo contrario deben estar a la disposición del público.

En la publicación se debe citar la fuente de financiamiento, afiliaciones institucionales y conflictos de intereses. Los informes sobre investigaciones que no se ciñan a los principios descritos en esta Declaración no deben ser aceptados para su publicación”.

Parece, pues, tajante, la prescripción derivada de esta norma ética: obligación y compromiso de publicación, sean los resultados de los ensayos positivos o negativos. Esta misma obligación es trasladada a nuestra legislación a través del artículo 38.1 del Real Decreto de Ensayos Clínicos 223/2004<sup>19</sup> cuando indica que: “El promotor está obligado a publicar los resultados, tanto positivos como negativos, de los ensayos clínicos autorizados en revistas científicas y con mención al Comité Ético de Investigación Clínica que aprobó el estudio”.

¿Se asume esta obligación real en la práctica? ¿Quién realiza un seguimiento de los ensayos finalizados y de los resultados publicados? Esta tarea ingente e ingrata resulta imposible, en la práctica, realizarla con satisfacción.

Es cierto que existen puntualmente algunas bases de datos<sup>300</sup> de resultados, pero no existiendo una legislación que obligue a ello, la relevancia de lo publicado es parcial.

Como han señalado GHERSI y otros<sup>301</sup>, la publicación, tal y como se realiza hoy en día, supone una presentación selectiva de informes, independientemente del motivo, y conduce a una visión incompleta y potencialmente tendenciosa de los ensayos y sus resultados.

Algunos autores, como SHASHOK<sup>302</sup>, analizando la cuestión han llegado a la conclusión de que, en definitiva, ese seguimiento se realiza por los lectores, que juzgan sobre la validez científica. Así señala: “A pesar de la multitud de recomendaciones que existen para definir las buenas prácticas profesionales, no hay consenso entre las diferentes autoridades sobre quiénes deben ser los encargados de garantizar que se cumplan. En el fondo, son los lectores quienes deben marcar los límites entre lo aceptable y

lo inaceptable. Al intentar defender sus intereses como científicos, deben recibir el apoyo de los editores de las revistas, de las compañías farmacéuticas y de los profesionales que proporcionan servicios de redacción, revisión editorial o traducción. Sin embargo, es necesario recordar que en algunas situaciones, los intereses de los autores o de los que han aportado los medios para que estos hagan su trabajo pueden no coincidir totalmente con los intereses de los lectores”.

No obstante, existe una creciente preocupación de las autoridades hacia la exigencia de la publicación de los resultados, evitando su manipulación. En junio de 2013, la Agencia Europea del Medicamento, publicó un informe sobre política de la publicación y acceso a datos de ensayos clínicos, que conformará la base de un plan de actuación<sup>303</sup>.

Cada vez son más los autores, como indican PÉREZ-MAÑÁ y otros<sup>297</sup>, que reclaman, con el fin de aumentar la transparencia, el registro obligatorio de resultados, de la misma manera que ya se hace al inicio de los estudios. No obstante, PAZ-ARES<sup>261</sup> entiende que la elección del momento adecuado de publicación es una facultad del promotor: en primer lugar porque el artículo 38 del Real Decreto 223/2004<sup>19</sup> no establece plazo alguno; en segundo lugar, porque en los ensayos multicéntricos las conclusiones globales no se obtendrán hasta la finalización en todos los centros; y, en tercer lugar, por la posible patente previa a la publicación; finalmente también alude a las posibles sanciones pecuniarias del promotor, integrado en grandes grupos multinacionales, cotizantes de mercado de capitales que impiden la difusión previa de información sin haberlo comunicado antes al mercado y/ o su organismo regulador, debiendo el promotor poder controlar esta información como medida de protección de sus accionistas.

RODRIGUEZ VALLEJO<sup>304</sup> menciona que, desde 1995, las normas CONSORT (CONsolidated Standard Of Reporting Trials), se han configurado como las mejores directrices de calidad científicas a seguir para la publicación de resultados de ensayos clínicos, y que exigen, en seis apartados (título, resumen, introducción, metodología, resultados y



comentario) una completa visión del estudio terminado, quedando demostrado, según ALFONSO y otros<sup>305</sup> que la implementación de los criterios CONSORT mejora la calidad de la información publicada en los estudios aleatorizados.

El artículo 35.3 k) del Real Decreto de Ensayos Clínicos 223/2004<sup>19</sup> obliga al promotor a acordar con el investigador las obligaciones en cuanto al tratamiento de datos, elaboración de informes y publicación de resultados. En cualquier caso, el promotor es responsable de elaborar los informes finales o parciales del ensayo y comunicarlos a quien corresponda. La Declaración de Helsinki (Punto 26) señala que todas las personas que participan en la investigación médica deben tener la opción de ser informadas sobre los resultados generales del estudio.

En el Real Decreto de Ensayos Clínicos 223/2004<sup>19</sup> se reconoce en el artículo 27.3 que, en el plazo de un año desde el final del ensayo, el promotor remitirá a la AEMPS y a los Comité Ético de Investigación Clínica implicados un resumen del informe final sobre los resultados del ensayo, y en el artículo 35.3 k) declara que son responsabilidades del promotor el acordar con el investigador las obligaciones en cuanto al tratamiento de datos, elaboración de informes y publicación de resultados, señalando que, en cualquier caso, el promotor es responsable de elaborar los informes finales o parciales del ensayo y comunicarlos a quien corresponda, no citando expresamente a los sujetos del ensayo.

Pero en función de la obligación señalada en la Declaración de Helsinki<sup>7</sup> nos hemos planteado, en primer lugar, si se ofrece al paciente el acceso al resultado de las pruebas practicadas. La norma guarda silencio a este respecto. No obstante, hay que considerar que se trata de un derecho de acceso a información, que ya se reconoce en la Ley Orgánica de Protección de Datos<sup>20</sup>, y que, independientemente que se realice en el curso de un ensayo clínico, el paciente tiene derecho a dichos resultados (informes clínicos).

Específicamente, solo en un ensayo (4,2%), como podemos observar en la Tabla LXXVII, se reconoce este derecho. En el resto, por tanto no se especifica, lo cual no implica que no pueda exigirse su ejercicio y plasmación.

**Tabla LXXVII**

ACCESO A RESULTADO PRUEBAS

ACCESO A RESULTADO PRUEBAS	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
No	23	95,8	95,8	95,8
Sí	1	4,2	4,2	100,0
Total	24	100,0	100,0	

Fuente: Elaboración propia

Relacionado con lo anterior, también nos hemos planteado si en los estudios analizados se ofrece o no al paciente conocer los resultados de la investigación. Solamente un 16,7% de los mismos (Tabla LXXVIII) realiza el citado ofrecimiento, y en correspondencia, el 83,3%, guarda silencio acerca de la referida cuestión.

**Tabla LXXVIII**

ACCESO A RESULTADOS ENSAYOS

RESULTADOS ENSAYOS	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
No	20	83,3	83,3	83,3
Sí	4	16,7	16,7	100,0
Total	24	100,0	100,0	

Fuente: Elaboración propia

En nuestro trabajo hemos comprobado igualmente que solamente un 37,5% de los protocolos analizados (Tabla LXXIX) comprendían la obligación de publicación que recoge la Declaración de Helsinki<sup>7</sup>. Este pobre porcentaje

denota, al menos, una ausencia semiconsciente de no dejar clara la intencionalidad de asumir la publicación en los términos establecidos en las leyes. Entendemos que este porcentaje no es aceptable y que debe ser incrementado.

**Tabla LXXIX**

COMPROMISO DE PUBLICACIÓN

COMPROMISO PUBLICACIÓN	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
No	15	62,5	62,5	62,5
<b>Sí</b>	<b>9</b>	<b>37,5</b>	<b>37,5</b>	<b>100,0</b>
Total	24	100,0	100,0	

Fuente: Elaboración propia

Existen estudios españoles, según ALFARO<sup>306</sup>, que denotan que este porcentaje de compromiso pudiera reflejar lo que está ocurriendo en la realidad. Así, refiere que un estudio reciente que realizó un seguimiento de los ensayos clínicos aprobados por Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Clínic de Barcelona mostró que, de 158 ensayos clínicos aprobados por dicho comité durante el año 1997, sólo 38 se habían publicado posteriormente o estaban aceptados para su publicación (24%) y que miembros del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital de la Vall d'Hebron de Barcelona evaluaron la publicación de los resultados de los ensayos clínicos realizados en su hospital entre 1997 y 1996 resultando que de un total de 217 ensayos clínicos, sólo se publicaron los resultados de 44 estudios (un 20%).

En el reciente estudio publicado por VIERGEVER y otros<sup>298</sup> se concluyó que el incremento experimentado desde 2009 en la calidad de los estudios publicados. Se hace necesario aumentar los esfuerzos para lograr una mayor calidad en los datos publicados.

DAL-RÉ<sup>307</sup> considera que se hace necesario, por tanto, un procedimiento por el cual los lectores de las revistas médicas, sepan que los artículos que comunican los resultados de los ensayos contienen información exacta y fiable”. Y también propone que “los expertos externos que reciben desde la revista el manuscrito para su revisión, podrían comprobar que la información incluida en el manuscrito es coherente con la que aparece en el registro en donde el ensayo clínico esté registrado.

Consideramos, que, sin perjuicio de las fundamentos loables que muy razonadamente expone PAZ-ARES<sup>261</sup>, existe una obligación ética y legal, como compromiso de transparencia, de hacer públicos los resultados de los estudios llevados a cabo en el menor tiempo posible. En el supuesto de intervención de sujetos menores de edad, esta necesidad se hace más imperante, por los compromisos alcanzados no solo con sus representantes legales, sino también con el propio menor. Los pacientes tienen derecho a conocer los resultados de la investigación a que han estado sometidos y en el supuesto de padres que han tenido a sus hijos sometidos a una experimentación la obligación moral del promotor y del investigador es, si cabe, mucho mayor.

## 5.RECAPITULACIÓN

- 1) El número de ensayos clínicos pediátricos con medicamentos realizados en la Región de Murcia oscila entre 2 y 4 estudios anuales. Estas cifras se encuentran dentro de la media nacional y europea, ya que suponen alrededor del 10% del total de ensayos realizados. Prevalcen los estudios en oncohematología pediátrica y neuropediatría. El prototipo de ensayo clínico realizado en el Área I de Salud de la Región de Murcia es el estudio fase II-III, doble ciego, controlado, paralelo, multicéntrico, y con una duración entre 1 y 3 años, financiados por la industria farmacéutica en un 50% de los supuestos. Hemos observado una preponderancia de estudios frente a placebo superior a la media (37,5%) y con un beneficio potencial indirecto para la población investigada (83,3%).
- 2) Es un principio básico de toda investigación clínica con seres humanos la libre voluntad del sujeto para participar en el ensayo. Sin embargo, en un 38,5% de los ensayos analizados, no se especifica, en la Hoja de Información al Paciente, el derecho de éste a consultar y reflexionar con aquellas personas que desee. Por otra parte, el derecho a la revocación del consentimiento también es una facultad implícita al otorgamiento inicial del consentimiento, no habiendo encontrado, en un 87,5% de los ensayos, una cláusula que permita y facilite al sujeto el ejercicio de este derecho.
- 3) Los estudios pediátricos analizados no fijan con claridad el derecho a reintegro de gastos (desplazamiento, alojamiento, manutención) de los sujetos del ensayo. Sería recomendable establecer por Ley las cuantías de tales indemnizaciones, de tal manera que el paciente las conociese con antelación, no dejando el cálculo de las mismas a la estimación del promotor. En cuanto a las retribuciones a investigadores, en un 41,7% de los estudios analizados no se hace

constar expresamente que a los investigadores se les va a retribuir por su trabajo, y en ningún estudio se informa al sujeto de las cantidades concretas a satisfacer a los mismos. Entendemos que, como ejercicio de transparencia, deberían especificarse estos conceptos, resumiendo esquemáticamente el trabajo a realizar.

- 4) La Ley establece la obligatoriedad del Promotor de suministrar gratuitamente la medicación a los sujetos durante el ensayo clínico. Sin embargo, en ocasiones, se producen ciertas discordancias con medicaciones efectivas no existentes en España, corriendo los gastos de la misma a cargo del centro sanitario o del propio paciente, por lo que sería muy recomendable la extensión de la obligación del suministro de la medicación por parte del promotor hasta la completa autorización.
- 5) Se ha detectado que los estudios internacionales omiten referencias específicas a la legislación nacional, remitiéndose a las normas o declaraciones internacionales en materia de autonomía del paciente o tratamiento de muestras biológicas. Entendemos que ello es consecuencia de la existencia de promotores internacionales que se limitan a traducir literalmente el mismo protocolo y hoja de información a todos los países en donde se desarrolla el estudio.
- 6) La protección de datos personales continúa siendo una cuestión menor y secundaria para los promotores. Si bien se suele hacer una referencia genérica a la Ley Orgánica de Protección de Datos, se obvian cuestiones tales como la relativa a la información de la existencia de un fichero (en un 54,2% de los casos), la identidad del responsable del fichero (en un 70,8% de los casos), la necesidad de la inscripción del fichero en la Agencia Española de Protección de Datos (en un 95,8% de los casos) o la transferencia internacional de datos (en un 50% de los supuestos). El centro hospitalario, por su parte, está pendiente de resolver la cuestión de la inscripción de un

fichero de investigación clínica y el control fluido con los investigadores principales y los ensayos realizados.

- 7) El promotor es el responsable último del estudio, independientemente de las responsabilidades legales compartidas con investigador o centro frente al paciente. Sin embargo, en un 37,5% de los ensayos se ha detectado una falta de concreción de las obligaciones del promotor, no quedando claro al paciente frente a quién debe dirigirse en el caso de querer reclamar. La contratación de un seguro continúa siendo preferido en la totalidad de los casos a la de una garantía financiera.
- 8) En la Hoja de Información al Paciente debe constar una descripción del ensayo donde al menos se dé información relevante con términos claros y lenguaje comprensible para el sujeto sobre los objetivos, riesgos o inconvenientes y las condiciones de realización del ensayo. Sin embargo, se ha detectado que, en ocasiones, se obvia esta premisa, no explicando con claridad al sujeto del ensayo que se encuentra frente a tal. Así, en un 75% de las ocasiones se utiliza el término “estudio” como sinónimo de ensayo, suavizando las connotaciones semánticas; en un 20,8% de los ensayos el lenguaje empleado en la hoja de información utiliza con frecuencia tecnicismos inapropiados, debiendo tener en cuenta a qué población va dirigida el ensayo, pues existe la obligación de adaptar la hoja de información a la edad del sujeto. Por otra parte, la norma habla de “hoja de información”. Si bien resulta materialmente imposible resumir todas las obligaciones legales y responsabilidades en una sola hoja, en ocasiones se ha detectado un “exceso” de información, con estudios clínicos de hasta dieciocho hojas destinadas al paciente. Esta “sobreinformación” impide que el paciente tenga una idea clara y precisa del estudio.
- 9) El papel que desarrolla el Ministerio Fiscal en los ensayos clínicos con menores de edad resulta muy controvertido. Su función legal es la de

representante y defensor del menor, en juicio y fuera de él, pero la comunicación obligada de la puesta en marcha de un ensayo clínico con menores se ha convertido en un mero trámite, del que nunca se obtiene respuesta y que incluso se llega a obviar en un 41,7% de las ocasiones. Resultaría imprescindible reconsiderar qué función real debe ejercer en la práctica el Ministerio Fiscal a fin de que su actuación no sea sustituida por las previas autorizaciones administrativas del ensayo o por el propio Comité Ético de Investigación Clínica.

- 10) Debería asegurarse al paciente el derecho al acceso a los resultados de las pruebas realizadas y, por supuesto, a los resultados del ensayo. Solamente un 4,2% especifica el derecho del paciente a acceder a los primeros y un 16,7% a las segundas. Ello deja al sujeto del estudio en una especie de “limbo” clínico en el que desconoce si el ensayo al que ha estado sometido ha resultado positivo o negativo. No resulta admisible que un 62,5% de los ensayos no contengan claramente el compromiso de publicación de los resultados. Dicha cuestión, fuertemente criticada por la doctrina, no debe dejarse al arbitrio del promotor, pues la elección del tiempo, lugar y modo en que se publican los resultados exige un control imparcial de los resultados del ensayo semejante al que se establece en el registro inicial de los mismos.



## CONCLUSIONES

- 1) En los Protocolos y Hojas de Información al Paciente de los ensayos clínicos pediátricos no existe un cumplimiento riguroso de las normas existentes, tanto a nivel nacional como internacional, destacando la inobservancia reiterada de la normativa de protección de datos de carácter personal.
- 2) Se detecta también un incumplimiento de algunos aspectos relacionados con el proceso de obtención del consentimiento informado. La Hoja de Información al Paciente se configura como el medio idóneo para aclarar al sujeto menor de edad y a sus representantes legales las cuestiones básicas del ensayo debiendo adaptar el lenguaje y extensión de la misma. Esta información escrita debe ir acompañada siempre de las explicaciones verbales oportunas.
- 3) No existe un control riguroso sobre los resultados de los ensayos clínicos por lo que la publicación de aquéllos queda sujeta, en muchas ocasiones, a criterios de oportunidad o conveniencia del Promotor.
- 4) Debe aclararse la función que debe desarrollar el Ministerio Fiscal en el curso de un ensayo clínico con menores. La legislación española atribuye un papel fundamental a aquel, que no se corresponde con la postura reflejada en la práctica.
- 5) Las recomendaciones y conclusiones del presente trabajo son todas factibles al no tratarse de aspectos de difícil cumplimiento. La mayoría de ellas son cuestiones relativas a la necesidad de concienciar de sus derechos y obligaciones a los elementos personales que intervienen en los ensayos clínicos pediátricos.

## NOTAS

1. 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. Diario Oficial de las Comunidades Europeas, L 121/34, (1 de mayo de 2001).
2. Código de Nüremberg de 20 de agosto de 1947. British Medical Journal [Revista en internet] 1996 diciembre. [acceso 17 de octubre 2012]; 313(707):1448. Disponible en: <http://www.cirp.org/library/ethics/nuremberg/>
3. Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica. Boletín Oficial del Estado, nº 274, p. 22188, (15 de noviembre de 2002).
4. Sociedad Internacional de Bioética (SIBI) [sede Web]. Asturias: Principado de Asturias; 2002 [acceso 19 de octubre 2012]. Fernández C V. Conformidad y disconformidad para la investigación en niños con enfermedad crónica. Disponible en: <http://www.sibi.org/jgp/2002.htm#8>
5. Pina L. Aspectos éticos en la investigación en Radiología. Radiología, 2012;54(3):202-207.
6. Galende I. La ética en investigación clínica: la Declaración de Helsinki-Seúl. Jano. 2008; (1.754): 35-41.
7. Declaración de Helsinki. Principios éticos para las investigaciones médicas con seres humanos. Asamblea General de la Asociación Médica Mundial. [acceso 26 de octubre 2013]; Disponible en: <http://www.wma.net/es/30publications/10policies/b3/>
8. Informe Belmont. Principios éticos y pautas para la protección de los seres humanos en la investigación. Comisión Nacional para la Protección de Sujetos Humanos de Investigación Biomédica y de Comportamiento. (18 de abril de 1979).
9. Dixon-Woods M, Ashcroft RE, Jackson CJ, Tobin MD, Kivits J, Burton PR, Samani NJ. Beyond “misunderstanding”: Written information and decisions about taking part in a genetic epidemiology study. Social Science and Medicine.2007;65 (11): 2212-22.
10. Sammons H, Gray C, Hudson H, Cherrill J, Choonara I. safety in paediatric clinical trials- a 7-year review. Acta Paediatrica.2008;97:474-7.

11. Bavdekar SB. Pediatric clinical trials. *Perspectives in Clinical Research*. 2013;4 (1):89-99.
12. Sánchez-Caro J. Aspectos éticos de los ensayos clínicos. En: Martínez C, coordinadora. *Ensayos clínicos en España. Ética. Normativa, metodología y aspectos prácticos*. 1ª ed. Madrid: Astellas Pharma, 2010: 53-72.
13. Martínez C. La actualidad de los principios de la Bioética en Pediatría. *An Pediatr Contin*. 2013;11:54-7.
14. Real Decreto 944/1978, de 14 de abril, por el que se regulan los ensayos clínicos de productos farmacéuticos y preparados medicinales. *Boletín Oficial del Estado*, nº 108, p.10683, (6 de mayo de 1978).
15. Orden de 3 de agosto de 1982 por la que se desarrolla el Real Decreto 944/1978 sobre ensayos clínicos en humanos. *Boletín Oficial del Estado*, nº 192, p. 21750, (12 de agosto de 1982).
16. Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento. *Boletín Oficial del Estado*, nº 306, p. 38228, (22 de diciembre de 1990).
17. Ley 53/2002, de 30 de diciembre, de Medidas Fiscales, Administrativas y del Orden Social. *Boletín Oficial del Estado*, nº 313, p. 46086, (31 de diciembre de 2002).
18. Real Decreto 561/1993, de 16 de abril, por el que se establecen los requisitos para la realización de ensayos clínicos con medicamentos, *Boletín Oficial del Estado*, nº 114, p.14346, (13 de mayo de 1993).
19. Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, de ensayos clínicos con medicamentos. *Boletín Oficial del Estado*, nº 33, p. 5429, (6 de febrero de 2004).
20. Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal. *Boletín Oficial del Estado* nº 298, p. 43088, (14 de diciembre de 1999).
21. Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. *Boletín Oficial del Estado*, nº 178, p. 28122, (27 de julio de 2006).

22. Reglamento (CE) Nº 1901/2006 del Parlamento Europeo y del Consejo de 12 de diciembre de 2006 sobre medicamentos para uso pediátrico y por el que se modifican el Reglamento (CEE) nº 1768/92, la Directiva 2001/20/CE, la Directiva 2001/83/CE y el Reglamento (CE) nº 726/2004. Diario Oficial de la Unión Europea, L 378/1, (26 de enero de 2007).
23. Reglamento (CE) Nº 1902/2006 del Parlamento Europeo y del Consejo de 20 de diciembre de 2006 por el que se modifica el Reglamento (CE) nº 1901/2006 sobre medicamentos pediátricos. Diario Oficial de la Unión Europea, L-378/20, (27 de diciembre de 2006).
24. Reglamento (UE) nº 536/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de abril de 2014, sobre los ensayos clínicos de medicamentos de uso humano, y por el que se deroga la Directiva 2001/20/CE. Diario Oficial de la Unión Europea, L 158/1, (27 de mayo de 2014).
25. Montero E, López J. Fiabilidad de los ensayos clínicos aleatorizados publicados. Med Clin (Barc), 2008;131(15):583-4.
26. Tur J, Escudero A, Iglesias L, Alos M, Luque L, Burguera B. Puntos clave en la puesta en marcha y desarrollo de un Ensayo Clínico. De la pregunta a la realidad de un Ensayo Clínico investigador iniciado. Endocrinol Nutr. 2011;58(6):291-98.
27. Abad F, Martínez E, Novalvos J. Ensayos clínicos con medicamentos. Características metodológicas y evaluación de la calidad. En: Sánchez-Caro J, Abellán F, coordinadores. Ensayos clínicos en España. Aspectos científicos, Bioéticos y Jurídicos. 1ª ed. Granada: Comares, 2006: 20-51.
28. Viguera P. Derechos específicos en el ámbito de la experimentación e investigación sanitaria. En: Salcedo JR, director, Andreu MB, Fernández JA, coordinadores. Derecho y Salud. Estudios de Bioderecho. Comentarios a la Ley 3/2009, de Derechos y deberes de los Usuarios del Sistema Sanitario de la Región de Murcia. 1ª ed. Valencia: Tirant lo Blanch, 2013: 321-340.
29. Este tipo de investigación está regulada en la Circular 7/2004, de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, sobre investigaciones clínicas con productos sanitarios. A su vez, los productos sanitarios se rigen por el Real Decreto 1591/2009, de 16 de octubre y los productos sanitarios implantables activos por Real Decreto 1616/2009, de 26 de octubre.
30. Ley 14/2007, de 3 de julio, de investigación biomédica. Boletín Oficial del Estado, nº 159, p. 28826, (4 de julio de 2007).

31. Real Decreto 1344/2007, de 11 de octubre, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano. Boletín Oficial del Estado, nº 262, p. 44631 (1 de noviembre de 2007).
32. Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre, por la que se publican las directrices sobre estudios pos autorización de tipo observacional para medicamentos de uso humano. Boletín Oficial del Estado, nº 310, p. 109761, (25 de diciembre de 2009).
33. Tordera M, Poveda JL. Investigación e investigación con medicamentos. En: Martínez C, coordinadora. Ensayos clínicos en España. Ética. Normativa, metodología y aspectos prácticos. 1ª ed. Madrid: Astellas Pharma, 2010: 16-17.
34. Proyecto de Código Sanitario para la Monarquía Española, 1822. En: Sanchez J, Ortega A, De Lorenzo R, Garcia J Ortega J M, coordinadores. Código sanitario. Recopilación legislativa del Derecho Sanitario Español. 1ª ed. Madrid: Ergón-Fundación Astra Zéneca, 2004; 1: 1-25.
35. Ley de 28 de noviembre de 1855, disponiendo lo conveniente sobre el Servicio General de Sanidad. En: Sanchez J, Ortega A, De Lorenzo R, Garcia J Ortega J M, coordinadores. Código sanitario. Recopilación legislativa del Derecho Sanitario Español. 1ª ed. Madrid: Ergón-Fundación Astra Zéneca, 2004; 1: 25-30.
36. Ley de Bases de la Sanidad Nacional de 25 de noviembre de 1944. Boletín Oficial del Estado, nº 331, p.8908, (25 de noviembre de 1944).
37. Decreto 2464/1963, de 10 de agosto, por el que se regulan los laboratorios de especialidades farmacéuticas y el registro, distribución y publicidad de las mismas. Boletín Oficial del Estado, nº 240, p. 14303, (7 de octubre de 1963).
38. Orden de 12 de agosto de 1963 por la que se desarrollan determinados puntos del Decreto de 10 de agosto de 1963, que regula los laboratorios de especialidades farmacéuticas y el registro, distribución y publicidad de las mismas. Boletín Oficial del Estado, nº 248, p. 14790, (16 de octubre de 1963).
39. Decreto 849/1970, de 21 de marzo, por el que se actualizan algunas disposiciones vigentes en materia de registro, comercialización y publicidad de especialidades farmacéuticas. Boletín Oficial del Estado, nº 82, p. 5370, (6 de abril de 1970).
40. Dios MV. Ensayos Clínicos con Medicamentos: cuestiones jurídico-administrativas, Revista Jurídica de Navarra. 1994; (17): 37-58.
41. Ley 14/1986, de 25 de abril, General de Sanidad. Boletín Oficial del Estado, nº 102, p. 15207, (29 de abril de 1986).

42. Señala el citado artículo 10 que "Todos tienen los siguientes derechos con respecto a las distintas administraciones públicas sanitarias: 4. A ser advertido de si los procedimientos de pronóstico, diagnóstico y terapéuticos que se le apliquen pueden ser utilizados en función de un proyecto docente o de investigación, que, en ningún caso, podrá comportar peligro adicional para su salud. En todo caso será imprescindible la previa autorización, y por escrito, del paciente y la aceptación por parte del médico y de la dirección del correspondiente centro sanitario".
43. Convenio del Consejo de Europa para la protección de los derechos humanos y la dignidad del ser humano respecto de las aplicaciones de la biología y la medicina (Convenio sobre los derechos del hombre y la biomedicina), suscrito el día 4 de abril de 1997, con entrada en vigor el 1 de enero de 2000. Boletín Oficial del Estado, nº 251, p. 36825, (20 de octubre de 1999).
44. Ley Orgánica 5/1992, de 29 de octubre, de regulación del tratamiento automatizado de los datos de carácter personal. Boletín Oficial del Estado, nº262, p. 37037, (31 de octubre de 1992).
45. Proyecto de Real Decreto por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los comités de ética de la investigación con medicamentos y el registro de estudios clínicos. Ministerio de Sanidad y Servicios Sociales de España, (17 de mayo de 2013).
46. El Código de Nüremberg no tuvo aceptación general sobre los aspectos éticos de la investigación humana, aunque en países como Alemania y Rusia, inspiró políticas nacionales sobre investigación en humanos. La Declaración de Helsinki desarrolla los diez puntos del Código de Nüremberg y a ellos les suma la Declaración de Génova (1948), un estatuto de deberes éticos para los médicos. La Declaración especifica, más detalladamente, la investigación clínica, reflejando cambios en la práctica médica desde el término "experimentación humana" usado en el Código de Nüremberg.
47. En 1932, en Tuskegee (Alabama), 400 varones negros, pobres y en su mayoría analfabetos fueron objeto de un estudio clínico del Servicio Público de Salud del Gobierno Federal de los EEUU. El estudio titulado: "Estudio de Tuskegee sobre la Sífilis No Tratada en el Macho Negro" no tenía como objetivo curar a los individuos enfermos de sífilis, sino seguir y estudiar su evolución física y mental, para lo cual, desde 1932 hasta 1974, las personas enfermas no fueron tratadas contra la enfermedad, de modo que incluso cuando se generalizó el uso de la penicilina a partir de 1947 siguieron sin tratamiento.
48. Principios de Ética Médica Europea. Conferencia Internacional de Órdenes Médicas, (6 de enero de 1987).

49. Carta Europea de los niños hospitalizados. Resolución del Parlamento Europeo de 13 de mayo de 1986, A 2-25/86, Diario Oficial de las Comunidades Europeas, C-148/37-38, (16 de junio de 1986).
50. <http://www.ich.org>
51. Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo de 6 de noviembre de 2001 por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano, Diario Oficial de las Comunidades Europeas, L311-67, (28 de noviembre de 2001).
52. Directiva 2003/63/CE de la Comisión de 25 de junio de 2003 que modifica la Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano. Diario Oficial de la Unión Europea, L 159/46, (27 de junio de 2003).
53. Directiva 2005/28/CE de la comisión de 8 de abril de 2005 por la que se establecen los principios y las directrices detalladas de las buenas prácticas clínicas respecto a los medicamentos en investigación de uso humano, así como los requisitos para autorizar la fabricación o importación de dichos producto. Diario Oficial de la Unión Europea de 9 de abril de 2005, L 91/13, (9 de abril de 2005).
54. Orden SCO/256/2007, de 5 de febrero, por la que se establecen los principios y las directrices detalladas de buena práctica clínica y los requisitos para autorizar la fabricación o importación de medicamentos en investigación de uso humano. Boletín Oficial del Estado de 13 de febrero de 2007, nº 38, p. 6295, (13 de febrero de 2007).
55. Orden SCO/362/2008, de 4 de febrero, por la que se modifica la Orden SCO/256/2007, de 5 de febrero, por la que se establecen los principios y las directrices detalladas de buena práctica clínica y los requisitos para autorizar la fabricación o importación de medicamentos en investigación de uso humano. Boletín Oficial del Estado, núm. 41, p. 8738, (16 de febrero de 2008).
56. Comunicación de la Comisión 2010/C82/01 – Directrices detalladas sobre la presentación a las autoridades competentes de la solicitud de autorización de un ensayo clínico de un medicamento para uso humano, la notificación de modificaciones relevantes y la comunicación de finalización del ensayo (CT-1). Diario Oficial de la Unión Europea, C 82/1, (30 de marzo de 2010).
57. Comunicación de la Comisión 2011/C172/01 – Directrices detalladas acerca de la elaboración, verificación y presentación de informes sobre reacciones adversas o acontecimientos adversos en ensayos de medicamentos (CT-3). Diario Oficial de la Unión Europea, C 172/1 (11 de junio de 2011).

58. Merino G. La propuesta de Reglamento del Parlamento Europeo y del Consejo sobre los ensayos clínicos de medicamentos de uso humano. *Derecho y Salud*. 2013; 23(extra):159-167.
59. Saint Raymond A, Brasseur D. Development of medicines for children in Europe: ethical implications. *Pediatr Respir Rev*. 2005;6 (1):45-51.
60. Conroy S, McIntyre J, Choonara I, Stephenson T. Drug trials in children: problems and the way forward. *Br J Clin Pharmacol*. 2000; 49 (2):93-7.
61. Rocchi F, Tomasi P. The development of medicines for children. Part of a series on *Pediatric Pharmacology*, guest edited by Gianvicenzo Zucotti, Emilio Clementi, and Massimo Molteni. *Pharmacol Res*. 2011; 64 (3):169-175.
62. Noah B. Just a Spoonful of Sugar: Drug Safety for Pediatric Populations. *The Journal of Law, Medicine and Ethics*. 2009;37(2):280.
63. Galende I. La investigación clínica en menores: aspectos éticos y legales. *Pediatr Integral*. 2007; XI(10):884-892.
64. Pathma DJ, Craig JC, Caldwell PHY. Clinical trials in children. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2013; 10.1111/bcp.12305.
65. <http://www.who.int/ictrp/child/es/>
66. Lynch D. Investigación en Pediatría: un desafío ético. *Rev Hosp Niños BAires*, 2008;50(226):44-53.
67. Muro M. Ensayos clínicos en niños. Nuevo Real Decreto, viejos conceptos. *An Pediatr (Barc)* 2004;61(5):387-9.
68. Baños JE, Farré M. Principios de farmacología clínica. 1ª ed. Barcelona: Masson; 2002..
69. Constitución Española de 27 de diciembre de 1978. Boletín Oficial del Estado, núm. 311, p. 29313, (29 de diciembre de 1978).
70. Baños JE, Farré M. Principios de farmacología clínica. 1ª ed. Barcelona: Masson; 2002. p. 195 y ss.
71. Seguramente a partir de la comercialización de la talidomida entre 1958 y 1963, que provocó miles de nacimientos de bebés afectados de anomalías congénitas caracterizadas por la carencia o excesiva cortedad de las extremidades, las autoridades empezaron a concienciarse de la necesidad de realizar controles estrictos de los ensayos clínicos, especialmente en las embarazadas.



72. Real Academia Española de la Lengua. Diccionario de la Lengua Española. 22ª ed. Madrid: Espasa Libros, 2001.
73. Decreto del Ministerio de Trabajo 2766/1967, de 16 de noviembre, por el que se dictan normas sobre prestaciones de asistencia sanitaria y ordenación de los servicios médicos en el Régimen de la Seguridad Social, Boletín Oficial del Estado, nº 284, p. 16425, (28 de noviembre de 1967).
74. Real Decreto 1575/1993, de 10 de septiembre, por el que se regula la libre elección de médico en los servicios de atención primaria del Instituto Nacional de la Salud. Boletín Oficial del Estado, nº 238, p.28396, (5 de octubre de 1993).
75. La edad pediátrica abarca desde el nacimiento hasta la adolescencia, distinguiendo la recién nacido (7 primeros días de vida), al neonato (durante el primer mes de vida), al lactante (los dos primeros años de vida), al preescolar (2- 5 años), al escolar (5-10 años), pre-adolescente (10-12 años y adolescente (12-18 años).
76. El resto de apartados del artículo 95 señalan: “2. Para la circulación y uso de los medicamentos y productos sanitarios que se les asimilen, se exigirá autorización previa. Para los demás productos y artículos sanitarios se podrá exigir autorización previa individualizada o el cumplimiento de condiciones de homologación. No podrán prescribirse y se reputará clandestina la circulación de medicamentos o productos sanitarios no autorizados u homologados, con las responsabilidades administrativas y penales a que hubiere lugar. 3. Solo se autorizarán medicamentos seguros y eficaces con la debida calidad y pureza y elaborados por persona física o jurídica con capacidad suficiente. 4. El procedimiento de autorización asegurará que se satisfacen las garantías de eficacia, tolerancia, pureza, estabilidad e información que marquen la legislación sobre medicamentos y demás disposiciones que sean de aplicación. En especial se exigirá la realización de ensayos clínicos controlados. 5. Todas las personas calificadas que presten sus servicios en los servicios sanitarios y de investigación y de desarrollo tecnológico públicos tienen el derecho de participar y el deber de colaborar en la evaluación y control de medicamentos y productos sanitarios”.
77. Directiva 65/65/CEE, del Consejo de 26 de enero de 1965 relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas sobre medicamentos. Diario Oficial de las Comunidades Europeas L 369/65, (9 de febrero de 1965).
78. Directiva 75/318/CEE, del Consejo de 20 de mayo de 1975, relativa a la aproximación de las legislaciones de los Estados miembros sobre normas y protocolos analíticos, tóxico-farmacológicos y clínicos en materia de pruebas de especialidades farmacéuticas. Diario Oficial de las Comunidades Europeas, L 147/1, (9 de junio de 1975).

79. Directiva 91/507/CEE, de la Comisión de 19 de julio de 1991 por la que se modifica el Anexo de la Directiva 75/318/CEE del Consejo relativa a la aproximación de las legislaciones de los Estados Miembros sobre normas y protocolos analíticos, toxicofarmacológicos y clínicos en materia de pruebas de medicamentos. Diario Oficial de las Comunidades Europeas, L 270/32.
80. Es cierto que el Real Decreto 944/1978, de 14 de abril y la Orden de 3 de agosto de 1982 hacían referencia en sus exposiciones de motivos a tales declaraciones, pero que no adquirieron valor normativo hasta la LM de 1990 (artículo 60.2). En ese ánimo, el Real Decreto de Ensayos Clínicos de 1993 vuelve a recalcarlo. Desde 1964, la Declaración de Helsinki, había sufrido las enmiendas en Tokio (1975), Venecia (1983) y Hong Kong (1989).
81. Circular 7/2004, de investigaciones clínicas con productos sanitarios. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ministerio de Sanidad y Consumo. (28 de abril de 2004).
82. [http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/index_en.htm).
83. Ethical considerations for clinical trials on medicinal products conducted with the paediatric population. Recommendations of the ad hoc group for the development of implementing guidelines for Directive 2001/20/EC relating to good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use. European Union, 2008: 1-34.
84. Informe de la Comisión al Parlamento Europeo y al Consejo, Mejores medicamentos pediátricos. Del concepto a la realidad. Informe general sobre la experiencia adquirida a raíz de la aplicación del Reglamento (CE) nº 1901/2006 sobre medicamentos para uso pediátrico. (24 de junio de 2013).
85. Del Brío MA, Riera J. Reflexiones sobre el consentimiento informado. Propuesta para el análisis de los documentos de consentimiento informado. Rev Calidad Asistencial. 2006;21(4):213-9.
86. Martínez C. Consentimiento informado en menores. Bol Pediatr 2009; 49: 303-306.
87. Simón P. El consentimiento informado. 1ª ed. Madrid: Triacastela, 2000.
88. Collazo E. Consentimiento informado en la práctica médica. Fundamentos bioéticos y aspectos prácticos. Cir Esp 2002;71(6):319-24.
89. Corbella J. ¿Es válida la expresión "consentimiento informado?". En: IV Congreso Nacional de Derecho Sanitario. Madrid; Asociación Nacional de Derecho Sanitario-Fundación Mapfre; 1998.

90. Letra m) del artículo 2 redactada por el apartado uno del artículo undécimo del R.D. 1276/2011, de 16 de septiembre, de adaptación normativa a la Convención Internacional sobre los derechos de las personas con discapacidad («B.O.E.» 17 septiembre). Vigencia: desde 18 septiembre 2011.
91. Beltrán JL. La capacidad del menor de edad en el ámbito de la salud: dimensión jurídica. *Derecho y Salud*. 2007; 15 (extra 1): 9-26.
92. O'Neill O. *Autonomy and trust in bioethics*. Cambridge: Cambridge University Press; 2002
93. Wilson J. Is respect for autonomy defensible? *J Med Ethics*. 2007 Jun;33(6):353-6.
94. O'Neill O. Some limits of informed consent. *J Med Ethics*. 2003;29:1-5.
95. Draper H, Sorell T. Patient's responsibilities in medical ethics. *Bioethics*. 2002;16:335-52.
96. Brock DW, Wartman SA. When competent patients make irrational choices. *N Engl J Med*. 1990;322:1595-9.
97. Gemes K. Strangers to ourselves: Nietzsche on the will to truth, the scientific spirit, free will, and genuine selfhood. In: Tevenar G, ed. *Nietzsche and ethics*. Oxford: Peter Lane, 2006.
98. Barca I, Parejo R, Gutiérrez P, Fernández F, Alejandro G, López de Castro F. La información al paciente y su participación en la toma de decisiones clínicas. *Aten Primaria*, 2004;33(7):361-7.
99. Acea B. El consentimiento informado en el paciente quirúrgico. Reflexiones sobre la Ley Básica Reguladora de la Autonomía de los Pacientes. *Cir Esp*. 2005;77(6):321-6.
100. Simón P. El consentimiento informado: teoría y práctica (y 2). *Med Clin (Barc)* 1993; 101: 174-182.
101. Osuna E. El derecho a la información sanitaria en la Ley de Autonomía del Paciente. *Cuadernos de Bioética [en línea]* 2006 enero-abril, XVII: 27-42.
102. Osuna E. Relación sanitaria e información. En: Salcedo J R, director, Andreu M B, Fernández J A, coordinadores. *Derecho y Salud. Estudios de Bioderecho. Comentarios a la Ley 3/2009, de Derechos y deberes de los Usuarios del Sistema Sanitario de la Región de Murcia*. 1ª ed. Valencia: Tirant lo Blanch, 2013: 83-103.

103. Ley 3/2009, de 11 de mayo, de los Derechos y Deberes de los Usuarios del Sistema Sanitario de la Región de Murcia. Boletín Oficial de la Región de Murcia, nº 114, p.22639 (20 de mayo de 2009).
104. Yetano J, Chueca A, Aguirre U, López-Arbeloa G, Gallego I, Guajardo J. El médico responsable del paciente hospitalizado y sus implicaciones en la calidad de la asistencia. Rev Calidad Asistencial. 2009;24(1):32-5.
105. Pérez-Cárceles MD, Pereñíguez JE, Osuna E, Pérez-Florez D, Luna A. Derecho de información de los pacientes: influencia de las características socioprofesionales en atención primaria. Aten Primaria. 2006;37(2):69-77.
106. Triviño R. Autonomía del paciente y rechazo del tratamiento por motivos religiosos. A propósito de la STC 154/2002 de 18 de julio de 2002. InDret Revista para el análisis del Derecho [Revista en internet]. 2010; (3): 3-32.
107. Sánchez-Caro J, Sánchez-Caro J. El consentimiento informado en psiquiatría. 1ª ed. Madrid: Díaz de Santos, 2002: 27-48.
108. Sancho I. Tratamiento legal y jurisprudencial del consentimiento informado. InDret 2/2004 [Revista en Internet]; (209): 1-24 [Acceso: julio 2013].
109. Osuna E. Calidad de la información sanitaria como requisito para el consentimiento informado. Rev.Latinoam.Der.Méd. Medic. Leg. 2000: 5(1): 59-65.
110. Tribunal Superior de Justicia de Galicia. Sala de lo Contencioso-Administrativo, Sec. 1ª, Sentencia de 29-11-2006, nº 1060/2006, rec. 679/2004.
111. Hernández Y, Gil T. La comprensión del lenguaje médico entre cardiólogos-pacientes y cardiólogos-editores. CorSalud 2009;1(1).
112. Simón P, Concheiro L. El consentimiento informado: teoría y práctica (1). Med Clin (Barc) 1993; 100: 659-663.
113. García J. El lenguaje médico, algo más que información. Panace@ 2004; V(16): 135-140.
114. Zevallo-Palacios C. La participación del paciente en la toma de decisiones clínicas como estrategia para salvaguardar sus derechos. Rev Peru Med Exp Salud Publica. 2013; 30(2):344-64.
115. Corbella J. Manual de Derecho Sanitario. 2ª ed. Barcelona: Atelier Libros S.A, 2ª ed., 2012.

116. <http://decisionaid.ohri.ca/decaids.html>.
117. Costa-Alcaraz AM. ¿Es posible ayudar a los pacientes a decidir?. *Aten Primaria*. 2008;40(2):97-9.
118. Ley Orgánica 3/1986, de 14 de abril, de Medidas Especiales de salud Pública. *Boletín Oficial del Estado*, nº 102, p. 15207, (29 de abril de 1986).
119. Andreu MB. Consentimiento por sustitución. En: Salcedo JR, director, Andreu MB, Fernández JA, coordinadores. *Derecho y Salud. Estudios de Bioderecho. Comentarios a la Ley 3/2009, de Derechos y deberes de los Usuarios del Sistema Sanitario de la Región de Murcia*. 1ª ed. Valencia: Tirant lo Blanch, 2013, p. 143-183.
120. Gómez AI. Dimensiones del consentimiento informado en pediatría. *Programa de Educación Continua en Pediatría*. 2006, 5 (4): 35-46.
121. Troncoso A. La protección de datos sanitarios: la confidencialidad de la historia clínica. En: Agencia de Protección de datos de la Comunidad de Madrid (coordinadora). *Protección de datos personales para Servicios Sanitarios Públicos*. 1ª ed. Madrid: Thomson-Civitas; 2008, p.11-150.
122. Pérez-Cárceles MD, Osuna E, Luna A. Informed consent of the minor. Implications of present day Spanish law. *J Med Ethics* 2002;28:326
123. Simón P, Barrio I. El consentimiento informado y la enfermería: un modelo integral. *Jano*. 1995; XLVIII (1117): 55-65.
124. Tribunal Supremo, Sala de lo Civil. Sentencia 3998/2013, de 19 de julio de 2013. Índice Cendoj 28079110012013100432. Número de Recurso: 923/2011. Número de Resolución: 513/2013.
125. Tribunal Supremo, Sala de lo Civil. Sentencia 1977/2013, de 30 de abril de 2013. Índice Cendoj 28079130042013100093 Número de Recurso: 2989/2012.
126. Tribunal Constitucional. Sentencia 37/2011, de 28 de marzo de 2011. Sala Segunda, Recurso de amparo 3574-2008. Recurso de amparo 3574-2008
127. Así, y, entre otros, los diversos trabajos de Beltrán Aguirre (“La capacidad del menor de edad en el ámbito de la salud: dimensión jurídica”), la tesis doctoral de Roda sobre “El interés del menor en el ejercicio de la patria potestad. El derecho del menor a ser oído”. (Universidad de Murcia, 2013), el estudio “Adolescencia, menor maduro y bioética”, de Javier de la Torre (Universidad Pontificia de Comillas, 2001) o el libro “El menor maduro ante la salud reproductiva y la anticoncepción de emergencia” de Manuel Amarilla (Chiesi, 2005).

128. La mayoría de edad se estableció originariamente en 1889 en 23 años. Posteriormente, la Ley de 13 de diciembre de 1943, que no se incorporó al texto del Código Civil hasta 1972, la redujo a 21 años. Fue el Real Decreto Ley 33/1978, 16 de noviembre, el que redujo a 18 años y se adelantó a la propia Constitución Española.
129. Real Decreto de 24 de julio de 1889, por la que se publica el Código Civil. Gaceta de 25 de julio de 1889. Gaceta de Madrid, nº 206, p. 249, (25 de julio de 1889).
130. Real Decreto Legislativo 1/1995, de 24 de marzo, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley del Estatuto de los Trabajadores. Boletín Oficial del Estado, nº 75, p. 9654, (29 de marzo de 1995).
131. Se señala que: “1. Se prohíbe la admisión al trabajo a los menores de dieciséis años. 2. Los trabajadores menores de dieciocho años no podrán realizar trabajos nocturnos ni aquellas actividades o puestos de trabajo que el Gobierno, a propuesta del Ministerio de Trabajo y Seguridad Social, previa consulta con las organizaciones sindicales más representativas, declare insalubres, penosos, nocivos o peligrosos, tanto para su salud como para su formación profesional y humana. 3. Se prohíbe realizar horas extraordinarias a los menores de dieciocho años. 4. La intervención de los menores de dieciséis años en espectáculos públicos sólo se autorizará en casos excepcionales por la autoridad laboral, siempre que no suponga peligro para su salud física ni para su formación profesional y humana; el permiso deberá constar por escrito y para actos determinados”.
132. Ley Orgánica 10/1995, de 23 de noviembre, del Código Penal. Boletín Oficial del Estado, núm. 281, p. 33987, (24 de noviembre de 1995).
133. Ley Orgánica 5/2000, de 12 de enero, reguladora de la responsabilidad penal de los menores. Boletín Oficial del Estado, nº 11, p. 1422. de 13 de enero de 2000.
134. Se dispone que: “Cuando el autor de los hechos mencionados en los artículos anteriores sea menor de catorce años, no se le exigirá responsabilidad con arreglo a la presente Ley, sino que se le aplicará lo dispuesto en las normas sobre protección de menores previstas en el CC y demás disposiciones vigentes. El Ministerio Fiscal deberá remitir a la entidad pública de protección de menores testimonio de los particulares que considere precisos respecto al menor, a fin de valorar su situación, y dicha entidad habrá de promover las medidas de protección adecuadas a las circunstancias de aquel conforme a lo dispuesto en la Ley Orgánica 1/1996, de 15 de enero”.

135. Ley Orgánica 1/1982, de 5 de mayo, de Protección Civil del Derecho al honor, a la intimidad personal y familiar y a la propia imagen. Boletín Oficial del Estado, nº 115, p. 12546, (14 de mayo de 1982).
136. Instrucción 2/2006, sobre el Fiscal, el Derecho a la protección del honor, intimidad y propia imagen de los menores. Fiscalía General del Estado. (15 de marzo de 2006).
137. Vidal MC. La evolución legislativa de la protección del menor, la defensa de sus derechos y la atención a su salud. Derecho y Salud. 2002; 10(2): 219-230.
138. Ley 1/1996, de 15 de enero, de Protección Jurídica del Menor, de modificación parcial del Código Civil y de la Ley de Enjuiciamiento Civil. Boletín Oficial del Estado, nº 15, p. 1225, (17 de enero de 1996).
139. Gracia D, Jarabo Y, Martín N, Rios J. Toma de decisiones en el paciente menor de edad. Med Clin (Barc) 2001; 117: 179-190.
140. Ley 30/1992, de 26 de noviembre, de Régimen Jurídico de las Administraciones Públicas y del Procedimiento Administrativo Común, Boletín Oficial del Estado, nº 285, p. 40300, (27 de noviembre de 1992).
141. Dice el referido artículo: "Tendrán capacidad de obrar ante las Administraciones Públicas, además de las personas que la ostenten con arreglo a las normas civiles, los menores de edad para el ejercicio y defensa de aquellos de sus derechos e intereses cuya actuación esté permitida por el ordenamiento jurídico-administrativo sin la asistencia de la persona que ejerza la patria potestad, tutela o curatela. Se exceptúa el supuesto de los menores incapacitados, cuando la extensión de la incapacitación afecte al ejercicio y defensa de los derechos o intereses de que se trate".
142. Decreto 90/2008, de 22 de abril, por el que se regulan las prácticas de tatuaje, micropigmentación y piercing, así como los requisitos higiénico-sanitarios que tienen que cumplir los establecimientos donde se realizan estas prácticas. Boletín Oficial de la Generalitat de Cataluña, nº 5118, p.32332, (24 de abril de 2008).
143. Sánchez M. El menor maduro. Bol Pediatría, 2005, 45: 156-160.
144. Espejo M, Miquel E, Esquerda M, Pifarré J. Valoración de la competencia del menor en relación con la toma de decisiones sanitarias: escala de la competencia de Lleida. Med Clin (Barc). 2011; 136 (1):26-30.
145. León F. Aspectos legales de la atención al adolescente. En: AEPap ed. Curso de Actualización Pediatría 2012. Madrid: Exlibris Ediciones; 2012: 15-20.

146. Ruíz J. La situación del menor en el ámbito sanitario. Rev Pediatr Aten Primaria. 2011; 13: e15-e37.
147. Ogando B, García C. Consentimiento informado y capacidad para decidir del menor maduro. Pediatr Integral. 2007; XI (10): 877-883.
148. Peiro AM. El menor maduro ante las situaciones sanitarias. Med Clin(Barc). 2011;137:140-1.
149. Cantero J. El consentimiento informado del paciente menor de edad. Problemas derivados de un reconocimiento de su capacidad de obrar con distintas intensidades. Derecho y Salud. 2009; 18 (2): 1-19.
150. La Ley 14/2006, de técnicas de reproducción asistida, establece la necesidad de la mayoría de edad tanto respecto a los donantes (art. 5.6) como de las usuarias de las técnicas (art. 6.1), exigiendo además adicionalmente ciertos requisitos. Así para el donante, es imprescindible la plena capacidad de obrar y el buen estado de salud psicofísica. Para la usuaria de la técnica también la plena capacidad de obrar y el requisito formal de haber consentido de manera libre, consciente y expresa.
151. Ley Orgánica 2/2010, de 3 de marzo, de salud sexual y reproductiva y de la interrupción voluntaria del embarazo. Boletín Oficial del Estado, nº 55, p. 21001, (4 de marzo de 2010).
152. De Montalvo F. ¿Por qué una medicina de la adolescencia? Una reflexión desde el Derecho. Adolescere. 2013; 1 (2): 27-37.
153. De Montalvo F. El menor: un paciente complicado (al menos, desde la perspectiva legal). Cesco. 2013; (8): 289-305.
154. Pérez M. Mayoría de edad sanitaria. RevClinEsp. 2010; 210(4):185-187.
155. Fernández JA. "Leyes para una muerte digna" y voluntades anticipadas. Derecho y Salud. 2013; 23(1): 53-75.
156. Martín JA. El menor y su autonomía sanitaria. RevClinEsp. 2010; 210(4):188-193.



157. El artículo 11.1 dispone que: “Por el documento de instrucciones previas, una persona mayor de edad, capaz y libre, manifiesta anticipadamente su voluntad, con objeto de que ésta se cumpla en el momento en que llegue a situaciones en cuyas circunstancias no sea capaz de expresarlos personalmente, sobre los cuidados y el tratamiento de su salud o, una vez llegado el fallecimiento, sobre el destino de su cuerpo o de los órganos del mismo. El otorgante del documento puede designar, además, un representante para que, llegado el caso, sirva como interlocutor suyo con el médico o el equipo sanitario para procurar el cumplimiento de las instrucciones previas”.
158. Ley 1/2003, de 28 de enero, de la Generalitat, de Derechos e Información al Paciente de la Comunidad Valenciana. Diario Oficial de la Generalitat Valenciana, nº 4.430, p. 2222, (31 de enero de 2003).
159. Ley 5/2003, de 9 de octubre, de declaración de voluntad vital anticipada. Boletín Oficial de la Junta de Andalucía, nº 210, p. 22728, 31 de octubre de 2003).
160. Ley Foral 11/2002, de 6 de mayo, sobre los derechos del paciente a las voluntades anticipadas, a la información y a la documentación clínica. Boletín Oficial de Navarra, nº. 58, (13 de mayo de 2002).
161. Fernández JA. El derecho a otorgar instrucciones previas. En: Salcedo JR, director, Andreu MB, Fernández JA, coordinadores. Derecho y Salud. Estudios de Bioderecho. Comentarios a la Ley 3/2009, de Derechos y deberes de los Usuarios del Sistema Sanitario de la Región de Murcia. 1ª ed. Valencia: Tirant lo Blanch, 2013, p. 185-229.
162. Informe 409/2004. Acceso por el titular de la patria potestad a las historias clínicas de los menores. Agencia Española de Protección de Datos, 2004.
163. Real Decreto 1720/2007, de 21 de diciembre, por el que se aprueba el Reglamento de desarrollo de la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal. Boletín Oficial del Estado, nº 17, p. 4103, (19 de enero de 2008).
164. Andreu MB. Los menores como consumidores y la protección de datos personales. Un análisis del panorama a nivel internacional y en España. En: Ibarra E, Romero R. (coordinadores). Jurismática. El Derecho y las nuevas tecnologías. 1ª ed. Mexico: Universidad Autónoma de Nuevo León, 2010, p. 139-173.
165. Berrocal AI. La protección de datos relativos a la salud y la historia clínica en la normativa española y europea. REML, 2011; 18:12-44.

166. En este sentido son innumerables las Sentencias reiteradas de nuestros tribunales relativas a los Testigos de Jehová, donde prevalece mientras que el sujeto sea menor de edad, incluso mayor de 16 años, el derecho a la vida sobre el de libertad religiosa.
167. Pérez-Cárceles MD, Pereñíguez JE, Osuna E, Pérez-Florez D, Luna A. Primary care confidentiality for Spanish adolescents: fact or fiction? *J Med Ethics* 2006;32:329-334.
168. Pérez-Cárceles MD et al. Actitudes de los médicos de familia hacia los derechos de los pacientes. *Aten Primaria*. 2007;39(1):23-8
169. Resulta, cuando menos, curioso que no coincida con el nombre original del Real Decreto, que como vemos habla literalmente de ensayos clínicos de productos farmacéuticos y preparados medicinales y no de ensayos clínicos en humanos.
170. Entendemos que se está refiriendo a los incapaces para entender la información que se les debe transmitir y en consecuencia, para consentir.
171. Pantoja F. El fiscal como defensor del menor (La posición del menor ante la ley a través de la defensa que del menor ejerce el ministerio fiscal). *Cuadernos de Psiquiatría y Psicoterapia Infantil*. 1995; (19-20) :73-89.
172. Caldwell PHY, Hamiltos S, Tan A, Craig JC. Strategies for Increasing Recruitment to Randomised Controlled trials: Systematic Review. *PLoS Med*. 2010; 7(11):1-16.
173. Mason SA, Allmark PJ. Obtaining informed consent to neonatal randomised controlled trials: interviews with parents and clinicians in the Euricon study. *Lancet*. 2000; 356 (9247):2045-51.
174. Shilling V, Young B. How do parents experience being asked to enter a child in a randomised controlled trial? *BMC Medical Ethics*. 2009; 10 (1):1.
175. Eder M, Yamokoski A, Wittmann P, Kodish E. Improving informed consent: suggestions from parents of children with leukemia. *Pediatrics*. 2007; 119 (4): e849-59.

176. Según la información oficial suministrada por el propio Comité ([www.comitedebioetica.es](http://www.comitedebioetica.es)) creado por la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica como un "órgano colegiado, independiente y de carácter consultivo, que desarrollará sus funciones, con plena transparencia, sobre materias relacionadas con las implicaciones éticas y sociales de la Biomedicina y Ciencias de la Salud". El Comité quedó constituido el 22 de octubre de 2008 y está adscrito al Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Tiene la misión de emitir informes, propuestas y recomendaciones para los poderes públicos de ámbito estatal y autonómico sobre materias relacionadas con las implicaciones éticas y sociales de la Biomedicina y Ciencias de la Salud. Asimismo, se le asignan las funciones de establecer los principios generales para la elaboración de códigos de buenas prácticas de investigación científica y la de representar a España en los foros y organismos supranacionales e internacionales implicados en la bioética.
177. Informe del Comité de Bioética de España sobre el Proyecto de Real Decreto de Ensayos Clínicos de 17 de mayo de 2013. (23 de julio de 2013).
178. Pinto, BJ. Asentimiento y consentimiento informado en pediatría: aspectos bioéticos y jurídicos en el contexto colombiano. *Revista Colombiana de Bioética*. 2013; 8 (1):144-165.
179. Díez H et al. Comentarios al Código Civil. En: Bercovitz R, coordinador. *Comentarios al Código Civil*. 4ª ed. Navarra: Aranzadi, 2013, p. 1906-1908.
180. Álvarez MT et al. Comentarios al Código Civil. En: Bercovitz R, coordinador. *Comentarios al Código Civil*. 4ª ed. Navarra: Aranzadi, 2013, p. 2632-2634.
181. Hereu P, Arnau JM. El consentimiento informado en los ensayos clínicos. Libre e informado, una cuestión de todos. En: Dal-Ré R, Carné X, Gracia D, coordinadores. *Luces y sombras en la investigación clínica*. Madrid: Triacastela; Fundació Víctor Grífols i Lucas, 2013: 156-176.
182. Recurso de inconstitucionalidad respecto de los arts. 21.1 y 24.1 y 2 de la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal. Tribunal Constitucional. Sentencia 292/2000, de 30 de noviembre de 2000. *Boletín Oficial de Estado*, nº 4 (suplemento), p. 104. (4 de enero de 2001).
183. Beltrán JL. Tratamiento de datos de salud en la prestación de servicios sociales. *Derecho y Salud*. 2009; 18 (1):1-19.
184. Larios D, Sáiz M. El derecho de acceso a la historia clínica por el paciente: propuesta para la reserva de anotaciones subjetivas. *Derecho y Salud*. 2009 18 (1):21-41.

185. Beltrán JL. La protección de datos personales relacionados con la salud. Ponencia del Defensor del Pueblo de Navarra, (27 de junio de 2012).
186. Especialmente interesante es el art. 199.2 del Código Penal de 1995 que se refiere al “profesional que, con incumplimiento de su obligación de sigilo o reserva, divulgue secretos de otra persona, será castigado con la pena de prisión de uno a cuatro años, multa de doce a veinticuatro meses e inhabilitación especial para dicha profesión por tiempo de dos a seis años”. La Sentencia del Tribunal Supremo 574/2001, de 4 de abril condena a un facultativo por la comisión de un delito de divulgación de secreto del art. 199.2, a un año de prisión y multa de doce meses, y a la inhabilitación especial para el ejercicio de su profesión por dos años, así como a una indemnización a la perjudicada de dos millones de pesetas. Los hechos se refieren a los comentarios realizados por la profesional a su madre sobre datos contenidos en la historia clínica de una paciente conocida previamente por ambas, relativos a dos procesos quirúrgicos previos de interrupción legal de embarazo, y a su posterior difusión por la madre, llegando a conocimiento de la hermana de la citada paciente. En la sentencia se indica que “La acción típica consiste en divulgar los secretos de una persona entendida como la acción de comunicar por cualquier medio, sin que se requiera que se realice a una pluralidad de personas, toda vez que la lesión del bien jurídico intimidad se produce con independencia del número de personas que tenga conocimiento”; y añade que “Por secreto ha de entenderse lo concerniente a la esfera de la intimidad, que es sólo conocido por su titular o por quien él determine. Para diferenciar la conducta típica de la mera indiscreción es necesario que lo comunicado afecte a la esfera de la intimidad que el titular quiere defender”.
187. La Sentencia del Tribunal Supremo de 18 de octubre de 2004 señaló que “Esta Sala tiene declarado que la aparente incompatibilidad entre el Art. 18.1 y el Art. 20 CE, ha de resolverse a favor del segundo cuando la noticia publicada sea de interés general, afecte al orden social o al conjunto de los ciudadanos y esté revestida de veracidad; y, asimismo, que la reproducción por la fotografía de la imagen de una persona en su vida privada o fuera de ella, no constituye intromisión ilegítima cuando la publicación se refiere a personas que ejerzan una profesión de notoriedad o proyección pública, y la imagen, se capte durante un acto público o en lugares abiertos al público, cuando la imagen de una persona aparezca como accesoria. Pero, nada de esto ocurre en el supuesto de autos, debiendo tener en cuenta, además, que las imágenes de las menores, están especialmente protegidas en nuestro ordenamiento jurídico”.
188. Ley Orgánica 11/1985, de 2 de agosto, de Libertad Sindical. Boletín Oficial del Estado, nº 189, p. 16660, (8 de agosto de 1985).
189. Ley 31/1995, de 8 de noviembre, de prevención de riesgos laborales. Boletín Oficial del Estado, nº 269, p. 32590, (10 de noviembre de 1995).

190. Real Decreto 39/1997, de 17 de enero, por el que se aprueba el Reglamento de los Servicios de Prevención. Boletín Oficial del Estado, nº 27, p. 3031, (31 de enero de 1997).
191. Código de Deontología Médica. Consejo Oficial de Colegios de Médicos de España. 2011.
192. Comienza el art. 1 de la Ley Orgánica de Protección de Datos estableciendo que “La presente Ley Orgánica tiene por objeto garantizar y proteger, en lo que concierne al tratamiento de los datos personales, las libertades públicas y los derechos fundamentales de las personas físicas, y especialmente de su honor e intimidad personal y familiar”.
193. Troncoso A. La protección de datos personales. En busca del equilibrio. 1ª ed. Valencia: Tirant Lo Blanch, 2010.
194. Informe jurídico 129/2005. Agencia Española de Protección de Datos. 2005.
195. Informe jurídico 471/2008. Agencia Española de Protección de Datos. 2008.
196. Informe jurídico 409/2004. Acceso por el titular de la patria potestad a las historias clínicas de los menores. Agencia Española de Protección de Datos. 2004.
197. Recordemos que el artículo 13 del Real Decreto 1720/2007 indica que: “1. Podrá procederse al tratamiento de los datos de los mayores de catorce años con su consentimiento, salvo en aquellos casos en los que la Ley exija para su prestación la asistencia de los titulares de la patria potestad o tutela. En el caso de los menores de catorce años se requerirá el consentimiento de los padres o tutores. 2. En ningún caso podrán recabarse del menor datos que permitan obtener información sobre los demás miembros del grupo familiar, o sobre las características del mismo, como los datos relativos a la actividad profesional de los progenitores, información económica, datos sociológicos o cualesquiera otros, sin el consentimiento de los titulares de tales datos. No obstante, podrán recabarse los datos de identidad y dirección del padre, madre o tutor con la única finalidad de recabar la autorización prevista en el apartado anterior. 3. Cuando el tratamiento se refiera a datos de menores de edad, la información dirigida a los mismos deberá expresarse en un lenguaje que sea fácilmente comprensible por aquéllos, con expresa indicación de lo dispuesto en este artículo. 4. Corresponderá al responsable del fichero o tratamiento articular los procedimientos que garanticen que se ha comprobado de modo efectivo la edad del menor y la autenticidad del consentimiento prestado en su caso, por los padres, tutores o representantes legales”.

198. Indica la Exposición de Motivos que “La Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal, califica a los datos relativos a la salud de los ciudadanos como datos especialmente protegidos, estableciendo un régimen singularmente riguroso para su obtención, custodia y eventual cesión. Esta defensa de la confidencialidad había sido ya defendida por la Directiva comunitaria 95/46, de 24 de octubre, en la que, además de reafirmarse la defensa de los derechos y libertades de los ciudadanos europeos, en especial de su intimidad relativa a la información relacionada con su salud, se apunta la presencia de otros intereses generales como los estudios epidemiológicos, las situaciones de riesgo grave para la salud de la colectividad, la investigación y los ensayos clínicos que, cuando estén incluidos en normas de rango de Ley, pueden justificar una excepción motivada a los derechos del paciente. Se manifiesta así una concepción comunitaria del derecho a la salud, en la que, junto al interés singular de cada individuo, como destinatario por excelencia de la información relativa a la salud, aparecen también otros agentes y bienes jurídicos referidos a la salud pública, que deben ser considerados, con la relevancia necesaria, en una sociedad democrática avanzada. En esta línea, el Consejo de Europa, en su Recomendación de 13 de febrero de 1997, relativa a la protección de los datos médicos, después de afirmar que deben recogerse y procesarse con el consentimiento del afectado, indica que la información puede restringirse si así lo dispone una Ley y constituye una medida necesaria por razones de interés general”.
199. Sociedad Española de Salud Pública y Administración Sanitaria. Manifiesto en defensa de la confidencialidad y el secreto médico. *Gac Sanit* 2003;17(4):337-9.
200. Garcia J. La protección del paciente en los ensayos clínicos. En: Tomillo J, Cayón J, directores. *Estudios sobre el Derecho de la Salud*. Navarra: Aranzadi-Thomson Reuters, 2011: 307-332.
201. Dal-Ré R, Gómez-Piqueras C, García-Alonso F, Luque A, Avilés R. Propuesta de aplicación de la Ley de Protección de Datos de Carácter Personal en las hojas de información y consentimiento de los participantes en los ensayos clínicos. *Med Clin*. 2001; 117(19): 751-756.
202. Directiva 95/46/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 24 de octubre de 1995, relativa a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de estos datos. *Diario Oficial de las Comunidades Europeas*, nº L 281, p. 31-50 (23 de noviembre de 1995).
203. Informe jurídico 509/2009. Agencia Española de Protección de Datos. 2009.
204. Informe jurídico 533/2008. Agencia Española de Protección de Datos. 2008.

205. Farmaindustria. Código Tipo de protección de datos personales en el ámbito de la investigación clínica y de la farmacovigilancia. Inscrito en Registro General de Protección de Datos mediante Resolución del Director de la Agencia Española de Protección de Datos de fecha 17 de junio de 2009.
206. Galende I. Ética e investigación clínica en pediatría. *Pediatr Integral*. 2012; XVI (4): 342.e1-342.e.8.
207. Nos encontramos, pues, ante un tipo de investigación muy concreta y diferente a las demás en función del sujeto interviniente, en este caso menores, semejante a la existente con otros grupos de riesgo (como por ejemplo las gestantes) en la que se añade un factor (la edad, la concepción) que determinará la viabilidad de aquella. Pero incluso, dentro de los propios menores de edad, no puede dejar de tenerse en cuenta la existencia de recién nacidos prematuros nacidos a término, lactantes, niños y adolescentes, lo que implica y justifica, cuando menos, algunos condicionantes a tener en cuenta.
208. Nieto A. Referencias legales en la investigación pediátrica. *Pediatr Integral* 2012; XVI (3): 261.e1-261.e14.
209. Gallego S. Aspectos éticos de la investigación pediátrica. En: De Abajo F J, Navajas A, coordinadores. *Investigación pediátrica clínica y traslacional en la era genómica*. 1ª ed. Madrid: Instituto Roche, 2012, p. 111.
210. Las memorias de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios se encuentran accesibles a través de la página web de la citada Agencia <http://www.aemps.gob.es/laAEMPS/memoria/home.htm>.
211. Carcelén J, Fábrega C. Registro de ensayos clínicos en pediatría. *Farm Hosp* 2007; 31: 75-76.
212. Los hospitales son: H. Niño Jesús, H. 12 de Octubre, H. Miguel Servet, H. Sant Joan de Déu, H. Juan Canalejo, H. Materno-Infantil Vall d'Hebron, H. Gregorio Marañón H. General Universitario de Alicante, H. Materno-Infantil Carlos Haya y H. Materno-Infantil de Canarias. Esta base de datos recogió 165 ensayos clínicos e incluyó 115 principios activos diferentes.
213. Danés I, Fuentes I, Arnau JM, Pandolfini C, Bonati M, Sammons H et al. Un registro europeo de ensayos clínicos en niños. *An Pediatr (Barc)* 2004;60(3):212-4.
214. Este registro todavía resulta accesible a través de la página web [http://dec-net.marionegri.it/\\_int/about.asp?langsel=ES](http://dec-net.marionegri.it/_int/about.asp?langsel=ES)

215. 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. Diario Oficial de las Comunidades Europeas, L136/1, (30 de Abril de 2004).
216. <https://eudract.ema.europa.eu/>.
217. [www.clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu).
218. Comunicación de la Comisión. Orientaciones relativas a la información sobre ensayos clínicos pediátricos que debe introducirse en la base de datos de la UE sobre ensayos clínicos (EudraCT) y a la información que debe hacer pública la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), de conformidad con el artículo 41 del Reglamento (CE) no 1901/2006. Diario Oficial de las Comunidades Europeas, C 28/1, (4 de febrero de 2009).
219. Los informes estadísticos de EudraCT se encuentran disponibles a través de la web <https://eudract.ema.europa.eu/document.html>, donde se actualizan periódicamente pudiendo consultarse mediante la descarga de los archivos correspondientes.
220. <https://reec.aemps.es/reec/faces/buscador/index.xhtml>
221. Accesible a través de <http://clinicaltrials.gov/>
222. Galende I. Consideraciones éticas. En: Galende I, coordinadora. Guías Operativas de los CEIC-Evaluación de Ensayos Clínicos. Madrid: Fundación Astra-Zéneca, 2004: 29-44.
223. De Montalvo F. Consideraciones legales. En: Galende I, coordinadora. Guías Operativas de los CEIC-Evaluación de Ensayos Clínicos. Madrid: Fundación Astra-Zéneca, 2004: 45-59.
224. De Montalvo F. Aspectos legales de los ensayos clínicos. En: Martínez C, coordinadora. Ensayos clínicos en España. Ética. Normativa, metodología y aspectos prácticos. 1ª ed. Madrid: Astellas Pharma, 2010: 74-99.
225. Lamas MM, Pita S. El consentimiento informado en los ensayos clínicos con medicamentos. Cad Aten Primaria, 2009; 16: 240-246.
226. Karlberg J PE, Speers MA. Revisión de Ensayos Clínicos: una guía para el Comité de Ética. 1ª ed. Hong Kong: Board, 2010.
227. Ley Orgánica 4/1982, de 9 de junio, Estatuto de Autonomía de la Región de Murcia. Boletín Oficial del Estado nº 146, p. 16756, (19 de junio de 1982).



228. Real Decreto 1474/2001, de 27 de diciembre, sobre traspaso a la Comunidad Autónoma de la Región de Murcia. Boletín Oficial del Estado nº 312, p. 50269, (29 de diciembre de 2001).
229. Decreto número 93/2001, de 28 de diciembre, por el que se aceptan las competencias y se atribuyen las funciones y servicios del Instituto Nacional de Salud traspasados a la Comunidad Autónoma de la Región de Murcia. Boletín Oficial de la Comunidad Autónoma de la Región de Murcia, nº 1 , p. 3, (2 de enero de 2002).
230. Ley 4/1994, de 26 de julio, de Salud de la Región de Murcia. Boletín Oficial del Estado, nº 243, p. 31657, (11 de octubre de 1994).
231. Decreto número 148/2002, de 27 de diciembre de 2002, por el que se establece la estructura y funciones de los órganos de participación, administración y gestión del Servicio Murciano de Salud. Boletín Oficial de la Comunidad Autónoma de la Región de Murcia nº 7, p. 397, (10 de enero de 2003).
232. Orden de 24 de abril de 2009 de la Consejería de Sanidad y Consumo de la Región de Murcia, por la que se establece el Mapa Sanitario de la Región de Murcia. Boletín Oficial de la Comunidad Autónoma de la Región de Murcia núm. 103, p. 20473 (de 7 de mayo de 2009).
233. Decreto 27/1987, de 7 de mayo, por el que se delimitan las Áreas de Salud de la Región de Murcia. Boletín Oficial de la Comunidad Autónoma de la Región de Murcia nº 126, p. 2319, (3 de junio de 1987).
234. II Plan Estratégico Nacional de la Infancia y Adolescencia, (2013-2016), Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. (5 de abril de 2013).
235. En el informe de la Comisión Europea acerca de la experiencia adquirida como consecuencia de la aprobación y puesta en marcha del Reglamento pediátrico de 2006 nos confirma que se produce un notable incremento de ensayos clínicos pediátricos en general entre los años 2009 y 2010 (404 y 379 ensayos respectivamente) lo que supone una media entre el 9 y el 10% del total de ensayos clínicos aprobados. Y que también destaca el incremento que se produce en 2011 y 2012 por el porcentaje del número de ensayos clínicos que formaban parte de un PIP (un 23%).
236. Sainz A, Llácer T, López F, Fernández M J, De Andrés F. Ensayos clínicos y planes de investigación pediátrica en España. Los tres primeros años. En: XXIII Congreso Sociedad Española de Farmacología Clínica. El Escorial, 2010.

237. Memoria de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, 2012: 37-40.
238. Véase por ejemplo PETHEMA, especializado en neoplasias hematológicas. Accesible a través de <http://www.pethema.org/>.
239. Ordovás JP, Baines JP, López-Briz E, Urbietta-Sanz E, Torregrosa-Sánchez R, Jiménez-Torres NV. Análisis de la hojas de información al paciente para la obtención de su consentimiento informado en ensayos clínicos. *Med Clin (Barc)*. 1999; 112: 90-4.
240. Gost J, Silvestre C, Ezpeleta P, Astier P, Díaz O, Artázcoz MT. Evaluación de la práctica clínica del Consentimiento Informado en los ensayos clínicos. *Anales Sis San Navarra*. 2003; 26(1): 35-42.
241. Laporte J R, Vallbé C. Principios básicos de investigación clínica. 1ª ed. Madrid: Ergón, 1993: 29.
242. Laporte destaca que en la aleatorización “Es evidente que la mala suerte puede impedir que los grupos formados por asignación aleatoria simple sean comparables, sobre todo si el número de pacientes incluidos en el ensayo es reducido. Así por ejemplo, cuando el número total de pacientes es de 10, existe un 5% de probabilidades de que se produzca un desequilibrio extremo, del orden de 2 pacientes asignados a un grupo y 8 al otro; si el número de pacientes asignados es de 100, existe un 5% de probabilidades de desequilibrio del orden de 40:60, relación mucho menos desfavorable que la anterior”.
243. Marrugat J. Estimación del tamaño de la muestra en la investigación clínica y epidemiológica. *Med Clin (Barc)* 1998; 111: 267-276.
244. Silva LC, Alonso P. Explicación del tamaño muestral empleado: una exigencia irracional de las revistas biomédicas. *Gac Sanit* 2013; 27(1): 53-57.
245. Aragón E, Gómez MD. La Calidad de los Datos de los Ensayos Clínicos: El papel del CRA. *ICB Digital [Revista en internet]*, 2008; (52): 2-12.
246. Marrero-Álvarez P, Ruiz-Ramos JE, Megías-Vericat M, Tordera-Baviera JL, Poveda-Andrés JL. Evaluación de la HIP y del consentimiento informado en ensayos clínicos. *Rev Calid Asist*. 2013;28(3):139-144.
247. López-Parra M, Moreno-Quiroga C, Lechuga-Pérez J. Revisión de las observaciones más frecuentes en la HIP para ensayos clínicos. *Med Clín*, 139(4):176-179.
248. Álvarez R. Ensayos Clínicos: Diseño, Análisis e Interpretación. 1ª ed. Madrid: Diez de Santos, 2005, p. 173.

249. Riaño I. Protección del menor e investigación en pediatría. ICB Digital [Revista en internet]. 2006; (43): 2-12.
250. Aclara Galende Domínguez que dicho riesgo mínimo se define como “el encontrado en la vida diaria, o durante la realización de un examen físico rutinario, o la realización de un test psicológico en niños sanos”.
251. Puigventós F, Martínez-López I, Delgado O. La relación beneficio/riesgo: un punto clave en la evaluación de nuevos fármacos. Noticias Farmacoterapéuticas; 2002; 32: 2-4.
252. Ugalde C, Homedes N. Cuatro palabras sobre ensayos clínicos: ciencia/negocio, riesgo/beneficio. Salud Colectiva, Buenos Aires. 2011; 7(2):135-148.
253. Cada estudio clínico presenta sus propios beneficios y riesgos, según el tipo de estudio y lo que se trata de descubrir. Sin embargo, existen algunos riesgos y beneficios potenciales que son comunes a la mayoría de los estudios clínicos.
254. Gabaldón S. Aspectos éticos en la investigación en Niños y Adolescentes. Butlletí del Comité de Bioètica de Catalunya. 2012; (7): 1-8.
255. Carné X. Uso de placebos en ensayos clínicos. Humanitas Humanidades Médicas. 2006; (7):1-10.
256. Octavio A. Placebo y psicología clínica: aspectos conceptuales, teóricos e implicancias. Revista Terapia Psicológica, 2004; 23 (1): 73-82.
257. Tempone S G. El placebo en la práctica y en la investigación clínica. An. Med. Interna (Madrid). 2007; 24 (5): 249-252.
258. Delgado M, Palma S. Propiedades estadísticas del placebo. ICB digital [Revista en internet]. 2006; (40): 1-12.
259. Hróbjartsson A, Gøtzsche P C. Is the placebo powerless? Update of a systematic review with 52 new randomized trials comparing placebo with no treatment. J Intern Med 2004;256:91-100 y Hróbjartsson A, Gøtzsche P C. Is the placebo powerless? An Analysis of Clinical Trials Comparing Placebo with No Treatment. N Engl J Med 2001;344:1594-602.

260. El art. 32 de la Declaración de Helsinki nos indica que “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”.
261. Paz-Ares T, Darna P. Cuestiones jurídicas relacionadas con los contratos de realización de ensayos clínicos. Cuadernos de Derecho Farmacéutico. 2006; (16): 33-43.
262. La Declaración de Helsinki, en su apartado 14 señala que “El protocolo debe incluir información sobre financiación, patrocinadores, afiliaciones institucionales, otros posibles conflictos de interés e incentivos para las personas del estudio y estipulaciones para tratar o compensar a las personas que han sufrido daños como consecuencia de su participación en la investigación”.
263. Tobón A. Compensaciones e incentivos ofrecidos a los participantes en investigación clínica. Revista Red Bioética Unesco [Revista en internet]. 2010; 1(1):85-92.
264. Spriggs M, Caldwell P. The ethics of pediatric reserach. Journal of Paediatrics and Child Health. 2011;47:664-7.
265. Moles A. La participación gratuita de los pacientes en los ensayos clínicos. Medicina (B. Aires). 2010; 70 (4): 395-395.
266. Bonfill X, Urrutia G, Alonso P, Roura M. La participación de los pacientes en los ensayos clínicos. Aspectos éticos. Humanitas-Humanidades Médicas [Revista en internet]. 2007; (17):1-17.
267. Dal-Ré R, Carné X. ¿Los pacientes deben recibir una remuneración económica por su participación en ensayos clínicos terapéuticos?. Med Clin (Barc). 2006;127(2):59-65.
268. Shaddy RE, Denne SC. The Committee on Drugs and Committee on Pediatric Research, Guidelines for the Ethical Conduct of Studies to Evaluate Drugs in Pediatric Populations. Pediatrics. 2010; 125:850.

269. Wendler D, Rackoff JE, Emanuel EJ, Grady C. The ethics of paying for children's participation in research. *The Journal of Pediatrics*. 2002; 141 (2):166-71.
270. Glasser S, Howard G. Clinical trial design issues: at least 10 things you should look for in clinical trials. *J Clin Pharmacol*, 2006; 46:1106-15.
271. Normas de Buena Práctica Clínica. (CPMP/ICH/135/95). Traducción anotada realizada por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios de la guía de Buena Práctica Clínica publicada en la página Web de la Comisión Europea.
272. En ese sentido, la Ley 3/2009, de 11 de mayo, de los Derechos y Deberes de los Usuarios del Sistema Sanitario de la Región de Murcia, en su artículo 44, dedicado al documento de consentimiento informado señala que el documento de consentimiento informado, específico para cada supuesto, aunque se formalice mediante la utilización de impresos normalizados, contendrá la información previa especificada en el artículo 43.2 de esta Ley, así como los siguientes datos: identificación del centro, servicio o establecimiento sanitario; identificación del médico que informa, identificación del paciente y, en su caso, del tercero que por sustitución o representación presta el consentimiento, identificación del procedimiento, lugar y fecha, firmas del médico y persona que presta el consentimiento, apartado para la revocación del consentimiento. Y sigue apuntando que en el documento de consentimiento informado quedará constancia, mediante un apartado específico, de que el paciente o la persona que presta el consentimiento ha comprendido adecuadamente la información dada aclarando todas sus dudas, que conoce que el consentimiento puede ser revocado en cualquier momento sin manifestar la causa, así como la expresión de dicho consentimiento para someterse al procedimiento propuesto. Además, quedará constancia de que se le entrega una copia del documento.
273. Este artículo 28.2 señala: "Para utilizar un medicamento bajo las condiciones de uso compasivo se requerirá el consentimiento informado del paciente o de su representante legal, un informe clínico en el que el médico justifique la necesidad de dicho tratamiento, la conformidad del director del centro donde se vaya a aplicar el tratamiento y la autorización de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios".
274. Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales. *Boletín Oficial del Estado*, núm. 174, p. 60904, (20 de julio de 2009).

275. Con arreglo al art. 2.1 del Real Decreto 1015/2009, se entiende por uso compasivo “la utilización de un medicamento antes de su autorización en España en pacientes que padecen una enfermedad crónica o gravemente debilitante o que se considera pone en peligro su vida y que no pueden ser tratados satisfactoriamente con un medicamento autorizado. El medicamento de que se trate deberá estar sujeto a una solicitud de autorización de comercialización, o bien deberá estar siendo sometido a ensayos clínicos”.
276. Olalla R, Tercero MJ. Uso compasivo de medicamentos. Marco legal, tramitación y suministros. *Offarm*. 2007; 26(8): 94-97.
277. Fernández M, Ardura M. Adaptación del consentimiento informado a la legislación española en los ensayos clínicos internacionales. *Revista Panace@* 2012; XIII (36): 291-293.
278. Abellán F. El consentimiento informado, la intimidad y la confidencialidad de los datos del paciente en los ensayos clínicos, con especial referencia a las obligaciones en materia de protección de datos personales. En: Sánchez-Caro J, Abellán F, coordinadores. *Ensayos clínicos en España. Aspectos científicos, Bioéticos y Jurídicos*. 1ª ed. Granada: Comares, 2006: 88-113.
279. Real Decreto 1332/1994, de 20 de junio, por el que se desarrolla determinados aspectos de la Ley Orgánica 5/1992, de 29 de octubre, de regulación del tratamiento automatizado de los datos de carácter personal. *Boletín Oficial del Estado*, nº 147, p. 19199, (21 de junio de 1994).
280. Real Decreto 994/1999, de 11 de junio, por el que se aprueba el Reglamento de medidas de seguridad de los ficheros automatizados que contengan datos de carácter personal. *Boletín Oficial del Estado*, nº 151, p. 24241, (25 de junio de 1999).
281. Sánchez-Caro J, Abellán F. Datos de salud y datos genéticos. Su protección en la Unión Europea y en España. 1ª ed. Gramada: Comares, 2004, p. 84.
282. Informe jurídico 207/2008. Agencia Española de Protección de Datos. 2008.
283. Sáiz C. Responsabilidad médico-sanitaria derivada de los experimentos clínicos en humanos. En: Tomás-Valiente C et al, Coordinadora. *La Salud : intimidad y libertades informativas*. Valencia: Tirant lo Blanch, 2006, p. 155.
284. De Abajo FJ, Rodríguez A., Blas J. El seguro de responsabilidad civil en los ensayos clínicos: reflexiones a propósito de una reclamación. *Med Clin (Barc.)*. 2013; 140(5): 224-228.

285. Se trata de un estudio entre 46 ensayos clínicos realizados entre 2010 y 2012 en el Hospital Universitario "Príncipe de Asturias" en Alcalá de Henares (Madrid).
286. Ruíz JA. Aspectos jurídicos de la medicina personalizada. InDret Revista para el análisis del Derecho [Revista en internet]. 2005; (2): 1-40.
287. Letra m) del artículo 2 redactada por el apartado uno del artículo undécimo del R.D. 1276/2011, de 16 de septiembre, de adaptación normativa a la Convención Internacional sobre los derechos de las personas con discapacidad («B.O.E.» 17 septiembre). Vigencia: 18 septiembre 2011.
288. Simón P, Barrio M I, Concheiro L. Legibilidad de los formularios escritos de consentimiento informado. Med Clin (Barc) 1997; 107: 524-529.
289. Salvo la excepción ya vista que contempla el artículo 7.4 al admitir en ensayos clínicos que tengan un interés específico para la población en la que se realiza la investigación y lo justifiquen razones de necesidad en la administración del medicamento en investigación, en el que se permite el sometimiento a un sujeto a un ensayo clínico sin obtener el consentimiento previo en los casos de riesgo inmediato grave para la integridad física o psíquica del sujeto, careciendo de una alternativa terapéutica apropiada en la práctica clínica y con imposibilidad de obtener su consentimiento o el de su representante legal.
290. Gómez P. Traducir al español los protocolos de ensayos clínicos o no traducirlos: ¿qué dice la legislación española?. Panace@. 2008; IX(27): 69-73.
291. Navarro-Royo C, Monteagudo-Piqueras O, Rodríguez-Suárez L, Valentín López B, García-Caballero J. Legibilidad de los documentos de consentimiento informado del Hospital La Paz. Rev Calidad Asistencial 2002;17(6):331-6.
292. Mugüerza PA. Traducción de ensayos clínicos: cuestión de protocolo. Panace@. 2010; XI (31):16-24.
293. Circular 12/93, sobre intervención del Ministerio Fiscal cuando los sujetos de un ensayo clínico sean menores de edad o incapaces. Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. Ministerio de Sanidad y Consumo. (28 de julio de 1992).
294. Circular 15/2001, de aplicación del Real Decreto 561/1993, de 16 de abril, sobre realización de ensayos clínicos con medicamentos. Agencia Española del Medicamento. Ministerio de Sanidad y Consumo. (23 de abril de 2002).
295. Circular 8/2011, sobre criterios para la unidad de actuación especializada del Ministerio Fiscal en materia de protección de menores. Fiscalía General del Estado. (16 de noviembre de 2011).

296. Informe del Consejo Fiscal al Proyecto de Real Decreto por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los comités de ética de la investigación con medicamentos y el registro de estudios clínicos. Fiscalía General del Estado. (17 de julio de 2013).
297. Pérez-Mañá C, Llonch C, Farré MI. Transparencia en la investigación clínica: registro de los ensayos clínicos y publicación de resultados. *Med Clin (Barc)*. 2012; 139 (13), p. 593-597.
298. Viergever F, Gherzi D. The Quality of Registration of Clinical Trials. *PLoS ONE*. 2011; 6(2):1-8.
299. De Vries TW, Van Roon EN. Low quality of reporting adverse drug reactions in pediatric randomised controlled trials. *Archives of Disease in Childhood*. 2010; 95(12):1023-6.
300. Así destaca, como más relevante la existente a través de [www.clinicaltrials.org](http://www.clinicaltrials.org), sin perjuicio de la que presentan algunos promotores farmacéuticos.
301. Gherzi D, Clarke M, Berlin J, Gülmezoglu AM, Kush R, Lumbiganon P et al. Reporting the findings of clinical trials: a discussion paper. *Bulletin of the World Health Organization*, 2008; 86 (6).
302. Shashok K. Los autores y las buenas prácticas de publicación: ¿quién decide los criterios?. *Rev. Panam Salud Publica* 2004; 15(1): 4-8.
303. Informe sobre acceso a datos de ensayos clínicos y transparencia, Agencia Europea del Medicamento. 2012.
304. Rodríguez JM. Normas de Buena Práctica Clínica en los ensayos clínicos. En: Sánchez-Caro J, Abellán F, coordinadores. *Ensayos clínicos en España. Aspectos científicos, Bioéticos y Jurídicos*. 1ª ed. Granada: Comares, 2006: p.182-206.
305. Alfonso F, Segovia J, Heras M, Bermejo J. Publicación de ensayos clínicos en revistas científicas: consideraciones editoriales. *Rev Esp Cardiol*. 2006; 59 (11):1206-14.
306. Alfaro V. Ensayos clínicos, buena práctica de publicación y regulaciones legislativas. *Med Clin (Barc)* 2004; 123(3):100-3.
307. Dal-Ré R. ¿Puede usted confiar en los resultados que se publican de los ensayos clínicos?. En: Dal-Ré, R, Carné X, Gracia D, coordinadores. *Luces y sombras en la investigación clínica*. Madrid: Triacastela; Fundació Víctor Grífols I Lucas, 2013: 519-539.



## BIBLIOGRAFÍA

- Abad F, Martínez E, Novalvos J. Ensayos clínicos con medicamentos. Características metodológicas y evaluación de la calidad. En: Sánchez-Caro J, Abellán F, Coordinadores. Ensayos clínicos en España. Aspectos científicos, Bioéticos y Jurídicos. 1ª ed. Granada: Comares, 2006, p. 20-51.
  
- Abellán F. El consentimiento informado, la intimidad y la confidencialidad de los datos del paciente en los ensayos clínicos, con especial referencia a las obligaciones en materia de protección de datos personales. En: En: Sánchez-Caro J, Abellán F, coordinadores. Ensayos clínicos en España. Aspectos científicos, Bioéticos y Jurídicos. 1ª ed. Granada: Comares, 2006: 88-113.
  
- Acea B. El consentimiento informado en el paciente quirúrgico. Reflexiones sobre la Ley Básica Reguladora de la Autonomía de los Pacientes. Cir Esp. 2005;77(6):321-6.  
Accesible en:  
[http://www.aecirujanos.es/revisiones\\_cirugia/2005/Junio2.pdf](http://www.aecirujanos.es/revisiones_cirugia/2005/Junio2.pdf)
  
- Andreu MB. Los menores como consumidores y la protección de datos personales. Un análisis del panorama a nivel internacional y en España. En: Ibarra E, Romero R. (coordinadores). Jurismática. El Derecho y las nuevas tecnologías. 1ª ed. Mexico: Universidad Autónoma de Nuevo León, 2010: 139-173.  
Accesible en:  
<http://biblio.juridicas.unam.mx/libros/7/3204/3.pdf>

- Andreu MB. Consentimiento por sustitución. En: Salcedo JR, director, Andreu MB, Fernández JA, coordinadores. Derecho y Salud. Estudios de Bioderecho. Comentarios a la Ley 3/2009, de Derechos y deberes de los Usuarios del Sistema Sanitario de la Región de Murcia. 1ª ed. Valencia: Tirant lo Blanch, 2013, p. 143-183.
  
- Alfaro V. Ensayos clínicos, buena práctica de publicación y regulaciones legislativas. Med Clin (Barc) 2004;123(3):100-3.  
 Accesible en:  
[http://www.google.es/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=11&ved=0CC4QFjAAOAo&url=http%3A%2F%2Fwww.researchgate.net%2Fpublication%2F8483967\\_Clinical\\_trials\\_good\\_publication\\_practice\\_and\\_legal\\_regulations%2Ffile%2F32bfe50c8532cbdc5e.pdf&ei=RfYUU4qvJ5Ld7QaE84D4BQ&usq=AFQjCNEdGDXcwCR1-wWfRjk4gWflvAOqDA&sig2=OYogrVtlPsdVUc744wOI0g](http://www.google.es/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=11&ved=0CC4QFjAAOAo&url=http%3A%2F%2Fwww.researchgate.net%2Fpublication%2F8483967_Clinical_trials_good_publication_practice_and_legal_regulations%2Ffile%2F32bfe50c8532cbdc5e.pdf&ei=RfYUU4qvJ5Ld7QaE84D4BQ&usq=AFQjCNEdGDXcwCR1-wWfRjk4gWflvAOqDA&sig2=OYogrVtlPsdVUc744wOI0g)
  
- Alfonso F, Segovia J, Heras M, Bermejo J. Publicación de ensayos clínicos en revistas científicas: consideraciones editoriales. Rev Esp Cardiol. 2006;59 (11):1206-14.  
 Accesible en:  
<http://www.revespcardiol.org/es/publicacion-ensayos-clinicos-revistas-cientificas/articulo/13095794/>
  
- Álvarez R. Ensayos Clínicos: Diseño, Análisis e Interpretación. 1ª ed. Madrid: Diez de Santos, 2005, p. 173.
  
- Aragón E., Gómez MD. La Calidad de los Datos de los Ensayos Clínicos: El papel del CRA. ICB Digital [Revista en internet]. 2008; (52): 2-12.  
 Accesible en:  
<http://se-fc.org/gestor/images/icbdigital/icb52.pdf>

- Baños JE, Farré M. Principios de farmacología clínica. 1ª ed. Barcelona: Masson; 2002.
  
- Barca I, Parejo R, Gutiérrez P, Fernández F, Alejandro G, López de Castro F. La información al paciente y su participación en la toma de decisiones clínicas. Aten Primaria, 2004;33(7):361-7.  
Accesible en:  
[http://apps.elsevier.es/watermark/ctl\\_servlet?f=10&pident\\_articulo=13060760&pident\\_usuario=0&pcontactid=&pident\\_revista=27&ty=122&accion=L&origen=zonadelectura&web=http://zl.elsevier.es&lan=es&fichero=27v33n07a13060760pdf001.pdf](http://apps.elsevier.es/watermark/ctl_servlet?f=10&pident_articulo=13060760&pident_usuario=0&pcontactid=&pident_revista=27&ty=122&accion=L&origen=zonadelectura&web=http://zl.elsevier.es&lan=es&fichero=27v33n07a13060760pdf001.pdf)
  
- Bavdekar SB. Pediatric clinical trials. Perspectives in Clinical Research. 2013;4 (1):89-99.
  
- Beltrán JL. La capacidad del menor de edad en el ámbito de la salud: dimensión jurídica. Derecho y Salud. 2007; 15 (extra 1): 9-26.  
Accesible en:  
[http://www.google.es/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&frm=1&source=web&cd=1&ved=0CC4QFjAA&url=http%3A%2F%2Fwww.meubook.com%2Fmod%2Ffile%2Fdownload.php%3Ffile\\_guid%3D54667&ei=a9I4UpPcB8fT0QXNqoDQBw&usq=AFQjCNFuSdsh-BI6ohHo7VxeOHyx4eYNzw](http://www.google.es/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&frm=1&source=web&cd=1&ved=0CC4QFjAA&url=http%3A%2F%2Fwww.meubook.com%2Fmod%2Ffile%2Fdownload.php%3Ffile_guid%3D54667&ei=a9I4UpPcB8fT0QXNqoDQBw&usq=AFQjCNFuSdsh-BI6ohHo7VxeOHyx4eYNzw)
  
- Beltrán JL. La protección de datos personales relacionados con la salud. Ponencia del Defensor del Pueblo de Navarra, (27 de junio de 2012).  
Accesible en:  
<http://www.navarra.es/NR/rdonlyres/517A4434-9C3B-442E-8651-61A7AE0490AD/226320/pdps.pdf>
  
- Beltrán JL. Tratamiento de datos de salud en la prestación de servicios sociales. Derecho y Salud. 2009; 18 (1):1-19.  
Accesible en:  
<http://www.google.es/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=9&ved=0CGsQFjAI&url=http%3A%2F%2Fwww.ajs.es%2Fdescarga%2Fattach%2F24>

[9&ei=cO0AU47rHO6e7Aaql4CIDw&usq=AFQjCNHMcMCWzHJCtt8EGJjB6JTCrkp8rQ&sig2=NqKZfZOIBLG3LzgNypR56w&bvm=bv.61535280,d.Yms](http://www.google.es/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=4&ved=0CEoQFjAD&url=http%3A%2F%2Frevistas.ucm.es%2Findex.php%2FREML%2Farticle%2Fdownload%2F38172%2F36935&ei=2Nz7UoCXLqOd0QXSx4C4CA&usq=AFQjCNHwdo0w6BHuVI0IL2HTIoFYZ-rHVg&sig2=MqBBPBnQB4N44k_K3OssOg&bvm=bv.61190604,d.d2k)

- Berrocal AI. La protección de datos relativos a la salud y la historia clínica en la normativa española y europea. REML, 2011; 18: 12-44.

Accesible en:

[http://www.google.es/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=4&ved=0CEoQFjAD&url=http%3A%2F%2Frevistas.ucm.es%2Findex.php%2FREML%2Farticle%2Fdownload%2F38172%2F36935&ei=2Nz7UoCXLqOd0QXSx4C4CA&usq=AFQjCNHwdo0w6BHuVI0IL2HTIoFYZ-rHVg&sig2=MqBBPBnQB4N44k\\_K3OssOg&bvm=bv.61190604,d.d2k](http://www.google.es/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=4&ved=0CEoQFjAD&url=http%3A%2F%2Frevistas.ucm.es%2Findex.php%2FREML%2Farticle%2Fdownload%2F38172%2F36935&ei=2Nz7UoCXLqOd0QXSx4C4CA&usq=AFQjCNHwdo0w6BHuVI0IL2HTIoFYZ-rHVg&sig2=MqBBPBnQB4N44k_K3OssOg&bvm=bv.61190604,d.d2k)

- Bonfill X, Urrutia G, Alonso P, Roura M. La participación de los pacientes en los ensayos clínicos. Aspectos éticos. Humanitas-Humanidades Médicas [Revista en internet]. 2007; (17):1-17.

Accesible en:

<http://www.fundacionmhm.org/tema0717/articulo.pdf>

- Brock DW, Wartman SA. When competent patients make irrational choices. N Engl J Med. 1990;322:1595-9.

- Caldwell PHY, Hamilton S, Tan A, Craig JC. Strategies for Increasing Recruitment to Randomised Controlled trials: Systematic Review. PLoS Med. 2010; 7(11):1-16.

- Cantero J. El consentimiento informado del paciente menor de edad. Problemas derivados de un reconocimiento de su capacidad de obrar con distintas intensidades. Derecho y Salud. 2009; 18 (2):1-19.

Accesible en:

[http://www.google.es/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0CDEQFjAA&url=http%3A%2F%2Fwww.ajs.es%2Fdescarga%2Fattach%2F260&ei=licOU9mAEqWK4wT6pIHwCw&usq=AFQjCNF44HfZdz60eMxA9tX6NE8gBxw24A&sig2=jbNqpGm3VIRBqmEJ\\_tV6kA&bvm=bv.61965928,d.bGE](http://www.google.es/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0CDEQFjAA&url=http%3A%2F%2Fwww.ajs.es%2Fdescarga%2Fattach%2F260&ei=licOU9mAEqWK4wT6pIHwCw&usq=AFQjCNF44HfZdz60eMxA9tX6NE8gBxw24A&sig2=jbNqpGm3VIRBqmEJ_tV6kA&bvm=bv.61965928,d.bGE)

- Carcelén J, Fábrega C. Registro de ensayos clínicos en pediatría. Farm Hosp 2007; 31:75-76.  
Accesible en:  
[http://www.sefh.es/fh/7\\_q2.pdf](http://www.sefh.es/fh/7_q2.pdf)
  
- Carné X. Uso de placebos en ensayos clínicos. Humanitas Humanidades Médicas [Revista en internet]. 2006; (7):1 -10.  
Accesible en:  
<http://www.fundacionmhm.org/tema067/articulo.pdf>
  
- Collazo E. Consentimiento informado en la práctica médica. Fundamentos bioéticos y aspectos prácticos. Cir Esp 2002;71(6):319-24.  
Accesible en:  
[http://www.aecirujanos.es/revisiones\\_cirurgia/2002/Junio2.pdf](http://www.aecirujanos.es/revisiones_cirurgia/2002/Junio2.pdf)
  
- Conroy S, McIntyre J, Choonara I, Sthephenson T. Drug trials in children: problems and the way forward. Br J Clin Pharmacol. 2000; 49 (2):93-7.
  
- Corbella J. ¿Es válida la expresión “consentimiento informado”? En: IV Congreso Nacional de Derecho Sanitario. Madrid; Asociación Nacional de Derecho Sanitario-Fundación Mapfre; 1998.
  
- Corbella J. Manual de Derecho Sanitario. 2ª ed. Barcelona: Atelier Libros S.A, 2ª ed., 2012.
  
- Costa-Alcaraz AM. ¿Es posible ayudar a los pacientes a decidir?. Aten Primaria. 2008;40(2):97-9.  
Accesible en:  
<http://www.uv.es/qibuv/Ayudaradecidir.pdf>

- Dal-Ré R, Gómez-Piqueras C, García-Alonso F, Luque A, Avilés R. Propuesta de aplicación de la Ley de Protección de Datos de Carácter Personal en las hojas de información y consentimiento de los participantes en los ensayos clínicos. Med Clin. 2001; 117(19): 751-756.  
Accesible en:  
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0025775301722440>
  
- Dal-Ré R, Carné X. ¿Los pacientes deben recibir una remuneración económica por su participación en ensayos clínicos terapéuticos?. Med Clin (Barc). 2006;127(2):59-65.  
Accesible en:  
<http://zl.elsevier.es/es/revista/medicina-clinica-2/los-pacientes-deben-recibir-una-remuneracion-economica-13089991-special-articles-2006>
  
- Dal-Ré, R, Carné, X, Gracia, D. Luces y sombras en la investigación clínica. 1ª ed. Madrid: Triacastela; Fundació Víctor Grífols I Lucas, 2013.  
Accesible en:  
<http://www.fundaciongrifols.org/portal/es/2/163982/ctnt/dD10/ / /92th/05-Luces-y-sombras-en-la-investigaci%C3%B3n-cl%C3%ADnica.html>
  
- Dal-Ré R. ¿Puede usted confiar en los resultados que se publican de los ensayos clínicos?. En: Dal-Ré, R, Carné X, Gracia D, coordinadores. Luces y sombras en la investigación clínica. Madrid: Triacastela; Fundació Víctor Grífols I Lucas, 2013: 519-539.  
Accesible en:  
[http://www.fundaciongrifols.org/polymitalimages/public/fundacio/pdf/colecciones-editorials/luces-y-sombras-de-la-investigacion-clinica/cap20\\_2.pdf](http://www.fundaciongrifols.org/polymitalimages/public/fundacio/pdf/colecciones-editorials/luces-y-sombras-de-la-investigacion-clinica/cap20_2.pdf)
  
- Danés I, Fuentes I, Arnau JM, Pandolfini C, Bonati M, Sammons H et al. Un registro europeo de ensayos clínicos en niños. An Pediatr (Barc) 2004;60(3):212-4.  
Accesible en:  
[http://apps.elsevier.es/watermark/ctl\\_servlet? f=10&pident\\_articulo=13058069&pident\\_usuario=0&pcontactid=&pident\\_revista=37&ty=167&accion=L&ori](http://apps.elsevier.es/watermark/ctl_servlet? f=10&pident_articulo=13058069&pident_usuario=0&pcontactid=&pident_revista=37&ty=167&accion=L&ori)

[gen=zonadelectura&web=http://zl.elsevier.es&lan=es&fichero=37v60n03a13058069pdf001.pdf](http://zl.elsevier.es&lan=es&fichero=37v60n03a13058069pdf001.pdf)

- Davidson AJ, OBrien M. Ethics and medical reserach in children. *Pediatr Anaesth.* 2009;19(10):994-1007.
  
- De Abajo FJ, Rodríguez A, Blas J. El seguro de responsabilidad civil en los ensayos clínicos: reflexiones a propósito de una reclamación. *Med Clin (Barc.)*. 2013; 140(5): 224-228.  
Accesible en:  
<http://se-fc.org/gestor/images/icbdigital/84aarticulo.pdf>
  
- Dios MV. Ensayos Clínicos con Medicamentos: cuestiones jurídico-administrativas, *Revista Jurídica de Navarra.* 1994; (17): 37-58.  
Accesible en:  
[http://www.navarra.es/home\\_es/Gobierno+de+Navarra/Organigrama/Los+de+partamentos/Presidencia+justicia+e+interior/Publicaciones/Revistas/Revista+Juridica+de+Navarra/Sumarios/sumario17.htm](http://www.navarra.es/home_es/Gobierno+de+Navarra/Organigrama/Los+de+partamentos/Presidencia+justicia+e+interior/Publicaciones/Revistas/Revista+Juridica+de+Navarra/Sumarios/sumario17.htm)
  
- Dixon-Woods M, Ashcroft RE, Jackson CJ, Tobin MD, Kivits J, Burton PR, Samani NJ. Beyond “misunderstanding”: Written information and decisions about taking part in a genetic epidemiology study. *Social Science and Medicine.*2007;65 (11): 2212-22.
  
- Delgado M, Palma S. Propiedades estadísticas del placebo. *ICB digital [Revista en internet]*. 2006; (40): 1-12.  
Accesible en:  
<http://se-fc.org/gestor/images/icbdigital/icb40.pdf>

- De Lorenzo R, Bascones A. El consentimiento informado en odontoestomatología. 1ª ed. Madrid: Editores Médicos, S.A., 1996.
  
- De Montalvo F. Consideraciones legales. En: Galende I, coordinadora. Guías Operativas de los CEIC-Evaluación de Ensayos Clínicos. Madrid: Fundación Astra-Zéneca, 2004: 45-59.  
Accesible en:  
[http://www.gidec.org/documentos/qu%EDas\\_operativas/2.%20Evaluaci%F3n%20de%20ensayos%20cl%EDnicos\\_Gu%EDas%20operativas%20para%20CEIC-I.pdf](http://www.gidec.org/documentos/qu%EDas_operativas/2.%20Evaluaci%F3n%20de%20ensayos%20cl%EDnicos_Gu%EDas%20operativas%20para%20CEIC-I.pdf)
  
- De Montalvo F. Aspectos legales de los ensayos clínicos. En: Martínez C, coordinadora. Ensayos clínicos en España. Ética. Normativa, metodología y aspectos prácticos. 1ª ed. Madrid: Astellas Pharma, 2010: 74-99.  
Accesible en:  
[http://www.sefh.es/bibliotecavirtual/libroensayosclinicos/Libro\\_ECEspana.pdf](http://www.sefh.es/bibliotecavirtual/libroensayosclinicos/Libro_ECEspana.pdf)
  
- De Montalvo F. El menor: un paciente complicado (al menos, desde la perspectiva legal). Cesco. 2013; (8): 289-305.  
Accesible en:  
<http://www.google.es/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=7&ved=0CEwQFjAG&url=http%3A%2F%2Fcesco.revista.uclm.es%2Findex.php%2Fcesco%2Farticle%2Fdownload%2F420%2F362&ei=7OL7Uv3JKu2v7AbljoGIBw&usq=AFQjCNFH2dvqg1e9mEjvHooX7HsMM5LRMA>
  
- De Montalvo F. La autonomía de voluntad del menor en el ámbito sanitario. En: Gascón M, González M, Cantero J, coordinadores. Derecho Sanitario y Bioética (Cuestiones actuales). 1ª ed. Valencia: Tirant lo Blanch, 2011, p. 407-458.
  
- De Montalvo F. ¿Por qué una medicina de la adolescencia? Una reflexión desde el Derecho. Adolescere. 2013; 1 (2): 27-37.  
Accesible en:  
<http://www.adolescenciasema.org/secciones/adolescere/revistas/2/27-37.pdf>



- Del Brío MA, Riera J. Reflexiones sobre el consentimiento informado. Propuesta para el análisis de los documentos de consentimiento informado. Rev Calidad Asistencial. 2006;21(4):213-9.  
Accesible en:  
[http://apps.elsevier.es/watermark/ctl\\_servlet? f=10&pident\\_articulo=13091405&pident\\_usuario=0&pcontactid=&pident\\_revista=256&ty=158&accion=L&origen=zonadelectura&web=http://zl.elsevier.es&lan=es&fichero=256v21n04a13091405pdf001.pdf](http://apps.elsevier.es/watermark/ctl_servlet? f=10&pident_articulo=13091405&pident_usuario=0&pcontactid=&pident_revista=256&ty=158&accion=L&origen=zonadelectura&web=http://zl.elsevier.es&lan=es&fichero=256v21n04a13091405pdf001.pdf)
  
- De Vries TW, Van Roon EN. Low quality of reporting adverse drug reactions in pediatric randomised controlled trials. Archives of Disease in Childhood.2010;95(12):1023-6.
  
- Díaz A. El consentimiento informado como garantía del derecho fundamental a la integridad física y moral (Comentario a la STC 37/2011, de 28 de marzo). Aranzadi Civil-Mercantil. 2011; (5): 25-35.
  
- Draper H, Sorell T. Patient's responsibilities in medical ethics. Bioethics. 2002;16:335-52.
  
- Eder M, Yamokoski A, Wittmann P, Kodish E. Improving informed consent: suggestions from parents of children with leukemia. Pediatrics. 2007; 119 (4): e849-59.
  
- Ernest TB, Elder DP, Martini LG, Roberts M, Ford JL. Developing paediatric medicines: identifying the needs and recognizing the challenges. J Pharm Pharmacol. 2007; 59 (8):1043-55.
  
- Espejo M, Miquel E, Esquerda M, Pifarré J. Valoración de la competencia del menor en relación con la toma de decisiones sanitarias: escala de la competencia de Lleida. Med Clin (Barc). 2011; 136 (1):26-30.  
Accesible en:  
[http://aeped.es/sites/default/files/escala\\_de\\_lleida.pdf](http://aeped.es/sites/default/files/escala_de_lleida.pdf)

- Fernández CV. Conformidad y disconformidad para la investigación en niños con enfermedad crónica. Premio 2002 de la Sociedad Internacional de Bioética-Junta General Principado de Asturias, 10 de diciembre de 2002.  
Accesible en:  
<http://www.sibi.org/jgp/2002.htm#8>
  
- Fernández M, Ardura M. Adaptación del consentimiento informado a la legislación española en los ensayos clínicos internacionales. Revista Panacea@ 2012; XIII (36): 291-293.  
Accesible en:  
[http://www.medtrad.org/panacea/IndiceGeneral/n36-revistilo\\_MFPiera-MArduraOrtega.pdf](http://www.medtrad.org/panacea/IndiceGeneral/n36-revistilo_MFPiera-MArduraOrtega.pdf)
  
- Fernández JA. “Leyes para una muerte digna” y voluntades anticipadas. Derecho y Salud. 2013; 23(1): 53-75.
  
- Fernández JA. El derecho a otorgar instrucciones previas. En: Salcedo JR, director, Andreu MB, Fernández JA, coordinadores. Derecho y Salud. Estudios de Bioderecho. Comentarios a la Ley 3/2009, de Derechos y deberes de los Usuarios del Sistema Sanitario de la Región de Murcia. 1ª ed. Valencia: Tirant lo Blanch, 2013, p. 185-229.
  
- Flynn JT. Ethics of placebo use in pediatrics clinical trials: the case of antihypertensive drug studies. Hypertension. 2003;42(5):865-9.
  
- Gabaldón S. Aspectos éticos en la investigación en Niños y Adolescentes. Butlletí del Comité de Bioética de Catalunya. 2012; (7): 1-8.  
Accesible en:  
[http://146.219.25.61/butlletins/public/media/upload/noticies\\_newsletter/files/Investigaci%C3%B3n%20en%20ni%C3%B1os%20y%20adolescentes\\_f1a222a25b3bae2a4f134c5808cbb38e1280.pdf](http://146.219.25.61/butlletins/public/media/upload/noticies_newsletter/files/Investigaci%C3%B3n%20en%20ni%C3%B1os%20y%20adolescentes_f1a222a25b3bae2a4f134c5808cbb38e1280.pdf)

- Galán JC. Aspectos legales de la relación clínica. 1ª ed. Madrid: Jarpyo Editores, S.A., 2000.
  
- Galende I. La investigación clínica en menores: aspectos éticos y legales. *Pediatr Integral*. 2007; XI(10):884-892.
  
- Galende I. La ética en investigación clínica: la Declaración de Helsinki-Seúl. *Jano*. 2008; (1.754): 35-41.  
 Accesible en:  
[http://www.jano.es/ficheros/sumarios/1/0/1754/35/00350041\\_LR.pdf](http://www.jano.es/ficheros/sumarios/1/0/1754/35/00350041_LR.pdf)
  
- Galende I. Ética e investigación clínica en pediatría. *Pediatr Integral*. 2012; XVI (4): 342.e1-342.e.8.  
 Accesible en:  
<http://www.pediatriaintegral.es/wp-content/uploads/2012/07/342-Especial-AP-4.pdf>
  
- Galende I. Consideraciones éticas. En: Galende I, coordinadora. *Guías Operativas de los CEIC-Evaluación de Ensayos Clínicos*. Madrid: Fundación Astra-Zéneca, 2004: 29-44.  
 Accesible en:  
[http://www.gidec.org/documentos/gu%EDas\\_operativas/2.%20Evaluaci%F3n%20de%20ensayos%20cl%EDnicos\\_Gu%EDas%20operativas%20para%20CEIC-I.pdf](http://www.gidec.org/documentos/gu%EDas_operativas/2.%20Evaluaci%F3n%20de%20ensayos%20cl%EDnicos_Gu%EDas%20operativas%20para%20CEIC-I.pdf)
  
- Gallego S. Aspectos éticos de la investigación pediátrica. En: De Abajo FJ, Navajas A, coordinadores. *Investigación pediátrica clínica y traslacional en la era genómica*. 1ª ed. Madrid: Instituto Roche, 2012, p. 111.  
 Accesible en:  
[http://www.institutoroche.es/web/pdf/2012/libro\\_pediatria/pct\\_seccionIII\\_capt3.pdf](http://www.institutoroche.es/web/pdf/2012/libro_pediatria/pct_seccionIII_capt3.pdf)

- García A, Gandía L. El ensayo clínico en España. 1ª ed. Madrid: Farmaindustria; 2001.  
Accesible en:  
[http://www.farmaindustria.es/idc/groups/public/documents/publicaciones/farma\\_1031.pdf](http://www.farmaindustria.es/idc/groups/public/documents/publicaciones/farma_1031.pdf)
  
- Garcia J. La protección del paciente en los ensayos clínicos. En: Tomillo J, Cayón J, directores. Estudios sobre el Derecho de la Salud. Navarra: Aranzadi-Thomson Reuters, 2011: 307-332.
  
- García J. El lenguaje médico, algo más que información. Panace@ 2004; V(16): 135-140.  
Accesible en:  
[http://www.tremedica.org/panacea/IndiceGeneral/n16\\_tribuna\\_GarciaPalacios.pdf](http://www.tremedica.org/panacea/IndiceGeneral/n16_tribuna_GarciaPalacios.pdf)
  
- Gemes K. Strangers to ourselves: Nietzsche on the will to truth, the scientific spirit, free will, and genuine selfhood. En: Tevenar G, ed. Nietzsche and ethics. Oxford: Peter Lane, 2006.
  
- Gherzi D, Clarke M, Berlin J, Gülmezoglu AM, Kush R, Lumbiganon P et al. Reporting the findings of clinical trials: a discussion paper. Bulletin of the World Health Organization, 2008; 86 (6).  
Accesible en:  
<http://www.who.int/bulletin/volumes/86/6/08-053769.pdf>
  
- Glasser S. Howard G. Clinical trial design issues: at least 10 things you should look for in clinical trials. J Clin Pharmacol 2006; 46:1106-15.
  
- Gracia D, Jarabo Y, Martín N, Rios J. Toma de decisiones en el paciente menor de edad. Med Clin (Barc) 2001; 117: 179-190.  
Accesible en:  
<http://zl.elsevier.es/es/revista/medicina-clinica-2/toma-decisiones-paciente-menor-edad-13020572-bioetica-clinicos-2001>

- Greener M. Bitter medicine. New regulations aim to address the dearth of clinical safety trials for drugs used in children. *EMBO Rep.* 2008; 9(6):505-8.
  
- Gómez AI. Dimensiones del consentimiento informado en pediatría. Programa de Educación Continua en Pediatría. 2006, 5 (4): 35-46.  
Accesible en:  
[http://www.scp.com.co/precop/precop\\_files/modulo\\_5\\_vin\\_4/35-46.PDF](http://www.scp.com.co/precop/precop_files/modulo_5_vin_4/35-46.PDF)
  
- Gómez P. Traducir al español los protocolos de ensayos clínicos o no traducirlos: ¿qué dice la legislación española?. *Panace@.* 2008; IX(27): 69-73.  
Accesible en.  
[http://www.medtrad.org/panacea/IndiceGeneral/n27\\_tribunapolledo.pdf?iframe=true&width=80%&height=80%](http://www.medtrad.org/panacea/IndiceGeneral/n27_tribunapolledo.pdf?iframe=true&width=80%&height=80%)
  
- Gost J, Silvestre C, Ezpeleta P, Astier P, Díaz O, Artázcoz MT. Evaluación de la práctica clínica del Consentimiento Informado en los ensayos clínicos. *Anales Sis San Navarra.* 2003; 26(1): 35-42.  
Accesible en:  
[http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1137-66272003000100004](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272003000100004)
  
- Hereu P, Arnau JM. El consentimiento informado en los ensayos clínicos. Libre e informado, una cuestión de todos. En: Dal-Ré, R, Carné X, Gracia D, coordinadores. *Luces y sombras en la investigación clínica.* Madrid: Triacastela; Fundació Víctor Grífols I Lucas, 2013: 156-176.  
Accesible en:  
<http://www.fundaciongrifols.org/polymitalimages/public/fundacio/pdf/coleccion-s-editorials/luces-y-sombras-de-la-investigacion-clinica/cap5.pdf>
  
- Hernández Y, Gil T. La comprensión del lenguaje médico entre cardiólogos-pacientes y cardiólogos-editores. *CorSalud* 2009;1(1).  
Accesible en:  
<http://bvs.sld.cu/revistas/cors/pdf/2009/v1n1a09/comprehension.pdf>

- Hoppu K. Can we get the necessary clinical trials in children and avoid the unnecessary ones? Eur J Clin Pharmacol. 2009;65(8):747-8.
  
- Hróbjartsson A, Gøtzsche P C. Is the placebo powerless? Update of a systematic review with 52 new randomized trials comparing placebo with no treatment. J Intern Med 2004;256:91-100.
  
- Hróbjartsson A, Gøtzsche P C. Is the placebo powerless? An Analysis of Clinical Trials Comparing Placebo with No Treatment. N Engl J Med 2001;344:1594-602.
  
- Karlberg J PE, Speers MA. Revisión de Ensayos Clínicos: una guía para el Comité de Ética. 1ª ed. Hong Kong: Board, 2010.  
Accesible en:  
[http://www.pfizer.com/files/research/research\\_clinical\\_trials/ethics\\_committee\\_guide\\_spanish.pdf](http://www.pfizer.com/files/research/research_clinical_trials/ethics_committee_guide_spanish.pdf)
  
- Lamas MM, Pita S. El consentimiento informado en los ensayos clínicos con medicamentos. Cad Aten Primaria, 2009; 16: 240-246.  
Accesible en:  
[http://www.fisterra.com/mbe/investiga/8consentimiento/consentimiento\\_ensayos.asp](http://www.fisterra.com/mbe/investiga/8consentimiento/consentimiento_ensayos.asp)
  
- Laporte JR, Vallbé C. Principios básicos de investigación clínica. 1ª ed. Madrid: Ergón, 1993: 29.  
Accesible en:  
<http://www.icf.uab.es/l libre/l libre.htm>
  
- Larios D, Sáiz M. El derecho de acceso a la historia clínica por el paciente: propuesta para la reserva de anotaciones subjetivas. Derecho y Salud. 2009 18 (1):21-41.  
Accesible en:  
<http://www.google.es/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=9&ved=0CGsQFjAI&url=http%3A%2F%2Fwww.ajs.es%2Fdescarga%2Fattach%2F24>

[9&ei=cO0AU47rHO6e7AaqI4CIDw&usq=AFQjCNHMcMCWzHJctt8EGJjB6JTCrkp8rQ&sig2=NqKZfZOIBLG3LzqNypR56w&bvm=bv.61535280,d.Yms](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19875488)

- León F. Aspectos legales de la atención al adolescente. En: AEPap ed. Curso de Actualización Pediatría 2012. Madrid: Exlibris Ediciones; 2012. p. 15-20.

Accesible en:

[http://cursosaeapap.exlibrisediciones.com/files/49-89-fichero/9%C2%BA%20Curso Aspectos%20legales%20de%20la%20atenci%C3%B3n.pdf](http://cursosaeapap.exlibrisediciones.com/files/49-89-fichero/9%C2%BA%20Curso%20Aspectos%20legales%20de%20la%20atenci%C3%B3n.pdf)

- López-Parra M, Moreno-Quiroga C, Lechuga-Pérez-J. Revisión de las observaciones más frecuentes en la HIP para ensayos clínicos. Med Clín, 139(4):176-179.

Accesible en:

<http://se-fc.org/gestor/images/icbdigital/81barticulo.pdf>

- Lynch D. Investigación en Pediatría: un desafío ético. Rev Hosp Niños BAires, 2008; 50 (226): 44-53

Accesible en:

[http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/anestesiologia/investigacion\\_en\\_pediatr%C3%ADa.pdf](http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/anestesiologia/investigacion_en_pediatr%C3%ADa.pdf)

- Marrero-Álvarez P, Ruiz-Ramos JE, Megías-Vericat M, Tordera-Baviera JL, Poveda-Andrés JL. Evaluación de la HIP y del consentimiento informado en ensayos clínicos. Rev Calid Asist. 2013;28(3):139-144

Accesible en:

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1134282X12001194>

- Marrugat J. Estimación del tamaño de la muestra en la investigación clínica y epidemiológica. Med Clin (Barc) 1998; 111: 267-276

Accesible en:

<http://www.deuv.cl/attachments/article/73/Marrugat%20J%20GRANMO%20Med%20Clin%201998.pdf>

- Martín JA. El menor y su autonomía sanitaria. RevClinEsp. 2010; 210(4):188-193.  
Accesible en:  
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0014256510001104>
  
- Martínez C. Consentimiento informado en menores. Bol Pediatr 2009; 49: 303-306.  
Accesible en:  
[http://www.sccalp.org/documents/0000/1482/BolPediatr2009\\_49\\_303-306.pdf](http://www.sccalp.org/documents/0000/1482/BolPediatr2009_49_303-306.pdf)
  
- Martínez C. La actualidad de los principios de la Bioética en Pediatría. An Pediatr Contin. 2013;11:54-7.
  
- Martínez-Castaldi C, Silverstein M, Bauchner H. Child versus adult research: the gap in high-quality study design. Pediatrics. 2008; 122(1)52-7.
  
- Mason SA, Allmark PJ. Obtaining informed consent to neonatal randomised controlled trials: interviews with parents and clinicians in the Euricon study. Lancet. 2000; 356 (9247):2045-51.
  
- Merino G. La propuesta de Reglamento del Parlamento Europeo y del Consejo sobre los ensayos clínicos de medicamentos de uso humano. Derecho y Salud. 2013; 23 (extra), p. 159-67.  
Accesible en:  
<http://www.google.es/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0CDAQFjAA&url=http%3A%2F%2Fwww.ajs.es%2Fdescarga%2Fattach%2F552&ei=RIwnU9TxHI2Y1AXI1YCwCA&usq=AFQjCNGmrCAxJHJooGHOctlgI CWTTuGPaQ&siq2=WI005CSQ5GpvkSjZjyKyrA>
  
- Moles A. La participación gratuita de los pacientes en los ensayos clínicos. Medicina (B. Aires). 2010; 70 (4): 395-395.  
Accesible en:



[http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0025-76802010000400021](http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0025-76802010000400021)

- Montero E, López J. Fiabilidad de los ensayos clínicos aleatorizados publicados. Med Clin (Barc), 2008;131(15):583-4.

Accesible en:

[http://apps.elsevier.es/watermark/ctl\\_servlet? f=10&pident\\_articulo=13128026&pident\\_usuario=0&pcontactid=&pident\\_revista=2&ty=14&accion=L&origen=zonadelectura&web=http://zl.elsevier.es&lan=es&fichero=2v131n15a13128026pdf001.pdf](http://apps.elsevier.es/watermark/ctl_servlet? f=10&pident_articulo=13128026&pident_usuario=0&pcontactid=&pident_revista=2&ty=14&accion=L&origen=zonadelectura&web=http://zl.elsevier.es&lan=es&fichero=2v131n15a13128026pdf001.pdf)

- Morales-Olivas FJ, Morales-Carpi C. Clinical trials in children. Rev Recent Clin Trials.2006; 1(3):251-8.

- Mugüerza PA. Traducción de ensayos clínicos: cuestión de protocolo. Panace@. 2010; XI (31):16-24.

Accesible en:

[http://www.medtrad.org/panacea/IndiceGeneral/n31\\_tradyterm\\_MuguerzaPecker.pdf](http://www.medtrad.org/panacea/IndiceGeneral/n31_tradyterm_MuguerzaPecker.pdf)

- Muro M. Ensayos clínicos en niños. Nuevo Real Decreto, viejos conceptos. An Pediatr (Barc) 2004;61(5):387-9.

Accesible en:

[http://apps.elsevier.es/watermark/ctl\\_servlet? f=10&pident\\_articulo=13068024&pident\\_usuario=0&pcontactid=&pident\\_revista=37&ty=33&accion=L&origen=zonadelectura&web=http://zl.elsevier.es&lan=es&fichero=37v61n05a13068024pdf001.pdf](http://apps.elsevier.es/watermark/ctl_servlet? f=10&pident_articulo=13068024&pident_usuario=0&pcontactid=&pident_revista=37&ty=33&accion=L&origen=zonadelectura&web=http://zl.elsevier.es&lan=es&fichero=37v61n05a13068024pdf001.pdf)

- Navarro-Royo C, Monteagudo-Piqueras O, Rodríguez-Suárez L, Valentín López B, García-Caballero J. Legibilidad de los documentos de consentimiento informado del Hospital La Paz. Rev Calidad Asistencial 2002;17(6):331-6.

Accesible en:

<http://zl.elsevier.es/es/revista/calidad-asistencial-256/legibilidad-los->

- Nieto A. Referencias legales en la investigación pediátrica. *Pediatr Integral* 2012; XVI (3): 261.e1-261.e14  
Accesible en:  
<http://www.pediatriaintegral.es/wp-content/uploads/2012/06/261-Especial-AP-3-web.pdf>
  
- Noah B. Just a Spoonful of Sugar: Drug Safety por Pediatric Populations. *The Journal of law, Medicine and Ethics*. 2009;37(2):280.
  
- Olalla R, Tercero M J. Uso compasivo de medicamentos. Marco legal, tramitación y suministros. *Offarm*. 2007; 26(8): 94-97.  
Accesible en:  
[http://zl.elsevier.es/es/revista/offarm-4/uso-compasivo-medicamentos-13109818-ambito\\_farmaceuticoventana-juridica-2007](http://zl.elsevier.es/es/revista/offarm-4/uso-compasivo-medicamentos-13109818-ambito_farmaceuticoventana-juridica-2007)
  
- Octavio A. Placebo y psicología clínica: aspectos conceptuales, teóricos e implicancias. *Revista Terapia Psicológica*, 2004; 23 (1): 73-82.  
Accesible en:  
<http://www.redalyc.org/pdf/785/78523108.pdf>
  
- Ogando B, García C. Consentimiento informado y capacidad para decidir del menor maduro. *Pediatr Integral*. 2007; XI (10): 877-883.  
Accesible en:  
<http://www.adolescenciasema.org/usuario/documentos/3 - Consentimiento informado capacidad decidir nino maduro.pdf>

- O'Neill O. Autonomy and trust in bioethics. Cambridge: Cambridge University Press; 2002.
  
- O'Neill O. Some limits of informed consent. J Med Ethics. 2003;29:1-5.
  
- Ordovás JP, Baines JP, López-Briz E, Urbieta-Sanz E, Torregrosa-Sánchez R, Jiménez-Torres NV. Análisis de la hojas de información al paciente para la obtención de su consentimiento informado en ensayos clínicos. Med Clin (Barc). 1999; 112: 90-4.
  
- Osuna E. El derecho a la información sanitaria en la Ley de Autonomía del Paciente. Cuadernos de Bioética [en línea] 2006 enero-abril, XVII: 27-42.  
Accesible en:  
<http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=87505902>
  
- Osuna E. Calidad de la información sanitaria como requisito para el consentimiento informado. Rev.Latinoam.Der.Méd.Medic.Leg. 2000;5(1): 59-65.  
Accesible en:  
<http://www.binasss.sa.cr/revistas/rldmml/v5n1/art10.pdf>
  
- Osuna E. Relación sanitaria e información. En: Salcedo JR, director, Andreu MB, Fernández JA, coordinadores. Derecho y Salud. Estudios de Bioderecho. Comentarios a la Ley 3/2009, de Derechos y deberes de los Usuarios del Sistema Sanitario de la Región de Murcia. 1ª ed. Valencia: Tirant lo Blanch, 2013: 83-103.
  
- Pantoja F. El fiscal como defensor del menor (La posición del menor ante la ley a través de la defensa que del menor ejerce el ministerio fiscal). Cuadernos de Psiquiatría y Psicoterapia Infantil. 1995; (19-20) :73-89.  
Accesible en:  
[http://www.sepyrna.com/documentos/psiquiatria19\\_20.pdf](http://www.sepyrna.com/documentos/psiquiatria19_20.pdf)

- Pathma DJ, Craig JC, Caldwell PHY. Clinical trials in children. British Journal of Clinical Pharmacology. 2013; 10.1111/bcp.12305.
  
- Paz-Ares T, Darna P. Cuestiones jurídicas relacionadas con los contratos de realización de ensayos clínicos. Cuadernos de Derecho Farmacéutico. 2006; (16): 33-43.  
Accesible en:  
<http://www.uria.com/documentos/publicaciones/1518/documento/023ensayos.pdf?id=1905>
  
- Peiró AM. El menor maduro ante las situaciones sanitarias. Med Clin(Barc). 2011;137:140-1.  
Accesible en:  
<http://zl.elsevier.es/es/revista/medicina-clinica-2/el-menor-maduro-las-decisiones-sanitarias-90021024-cartas-al-editor-2011>
  
- Pérez-Mañá C, Llonch C, Farré M. Transparencia en la investigación clínica: registro de los ensayos clínicos y publicación de resultados. Med Clin (Barc). 2012; 139 (13), p. 593-597.  
Accesible en:  
<http://www.elsevierinstituciones.com/ficheros/eop/S0025-7753%2812%2900603-3.pdf>
  
- Pérez M. Mayoría de edad sanitaria. RevClinEsp. 2010; 210(4):185-187.  
Accesible en:  
<http://www.revclinesp.es/en/mayoria-edad-sanitaria/articulo-resumen/S0014256510001104/>

- Pérez-Cárceles MD, Pereñíguez JE, Osuna E, Pérez-Florez D, Luna A. Primary care confidentiality for Spanish adolescents: fact or fiction? J Med Ethics 2006;32:329-334.
- Pérez-Carceles MD, Pereñíguez JE, Osuna E, Luna A. Derecho de información de los pacientes: influencia de las características socioprofesionales en atención primaria. Aten Primaria. 2006;37(2):69-77.
- Pérez-Cárceles MD, Osuna E, Luna A. Informed consent of the minor. Implications of present day Spanish law. J Med Ethics 2002;28:326
- Pérez-Cárceles MD, Pereñíguez JE, Osuna E, Pérez-Florez D, Luna A. Actitudes de los médicos de familia hacia los derechos de los pacientes. Aten Primaria. 2007;39(1):23-8.
- Pina L. Aspectos éticos en la investigación en Radiología. Radiología, 2012;54(3):202-207.  
Accesible en:  
[http://apps.elsevier.es/watermark/ctl\\_servlet?f=10&pident\\_articulo=90140237&pident\\_usuario=0&pcontactid=&pident\\_revista=119&ty=152&accion=L&origen=zonadelectura&web=http://zl.elsevier.es&lan=es&fichero=119v54n03a90140237pdf001.pdf](http://apps.elsevier.es/watermark/ctl_servlet?f=10&pident_articulo=90140237&pident_usuario=0&pcontactid=&pident_revista=119&ty=152&accion=L&origen=zonadelectura&web=http://zl.elsevier.es&lan=es&fichero=119v54n03a90140237pdf001.pdf)
- Pinto BJ. Asentimiento y consentimiento informado en pediatría: aspectos bioéticos y jurídicos en el contexto colombiano. Revista Colombiana de Bioética. 2013; 8 (1):144-165.  
Accesible en:  
<http://www.redalyc.org/pdf/1892/189228429010.pdf>
- Puigventós F, Martínez-López I, Delgado O. La relación beneficio/riesgo: un punto clave en la evaluación de nuevos fármacos. Noticias Farmacoterapéuticas; 2002; 32: 2-4.  
Accesible en:  
<http://www.google.es/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&frm=1&source=web&cd=1&>

[ved=0CC8QFjAA&url=http%3A%2F%2Fwww.elcomprimido.com%2FFARHS  
D%2FArticuloNFTBeneficioRiesgo.doc&ei=VSnNUonSIPPo7AaB5oDYDQ&  
usq=AFQjCNF-B6BK5sTP15CI0o-3hQx\\_8jn8og](http://www.elcomprimido.com/FFARHS/D%2FArticuloNFTBeneficioRiesgo.doc&ei=VSnNUonSIPPo7AaB5oDYDQ&usq=AFQjCNF-B6BK5sTP15CI0o-3hQx_8jn8og)

- Riaño I. Protección del menor e investigación en pediatría. ICB Digital [Revista en internet]. 2006; (43): 2-12.  
Accesible en:  
<http://se-fc.org/gestor/images/icbdigital/icb43.pdf>
  
- Rocchi F, Tomasi P. The development of medicines for children. Part of a series on Pediatric Pharmacology, guest edited by Gianvicenzo Zucotti, Emilio Clementi, and Massimo Molteni. Pharmacol Res. 2011; 64 (3):169-175.
  
- Rodríguez JM. Normas de Buena Práctica Clínica en los ensayos clínicos. En: Sánchez-Caro J, Abellán F, coordinadores. Ensayos clínicos en España. Aspectos científicos, Bioéticos y Jurídicos. 1ª ed. Granada: Comares, 2006: p.182-206.
  
- Romeo CM. Ensayos clínicos en España. Aspectos científicos, Bioéticos y Jurídicos. 1ª ed. Granada: Comares, 2006.
  
- Romeo CM. El Derecho y la Bioética ante los límites de la vida humana. 1ª ed. Madrid: Editorial Centro de Estudios Ramón Areces, 1994.
  
- Ruíz JA. Aspectos jurídicos de la medicina personalizada. InDret Revista para el análisis del Derecho [Revista en internet]. 2005; (2): 1-40.  
Accesible en:  
[http://www.indret.com/pdf/286\\_es.pdf](http://www.indret.com/pdf/286_es.pdf)
  
- Ruíz J. La situación del menor en el ámbito sanitario. Rev Pediatr Aten Primaria. 2011; 13: e15-e37.  
Accesible en:  
[http://www.pap.es/FrontOffice/PAP/front/Articulos/Articulo/\\_IXus5I\\_LjPq5MY](http://www.pap.es/FrontOffice/PAP/front/Articulos/Articulo/_IXus5I_LjPq5MY)

8tQoQkuB\_gvY1kzFLH

- Sáiz C. Responsabilidad médico-sanitaria derivada de los experimentos clínicos en humanos. En: Tomás-Valiente C et al, Coordinadora. La Salud: intimidad y libertades informativas. Valencia: Tirant lo Blanch, 2006, p. 155.
- Sammons H, Gray C, Hudson H, Cherrill J, Choonara I. safety in paediatric clinical trials- a 7-year review. Acta Paediatrica.2008;97:474-7.
- Sainz A, Llácer T, López F, Fernández M J, De Andrés F. Ensayos clínicos y planes de investigación pediátrica en España. Los tres primeros años. En: XXIII Congreso Sociedad Española de Farmacología Clínica. El Escorial, 2010.  
Accesible en:  
[http://www.aemps.gob.es/publicaciones/jornada/docs/Clinical\\_trials\\_and\\_PI\\_Ps\\_\(XXIIICongreso\\_SEFC-El\\_Escorial\\_2010\).pdf](http://www.aemps.gob.es/publicaciones/jornada/docs/Clinical_trials_and_PI_Ps_(XXIIICongreso_SEFC-El_Escorial_2010).pdf)
- Sánchez-Caro J. Ensayos clínicos en España. Aspectos científicos, Bioéticos y Jurídicos. 1ª ed. Granada: Comares, 2006.
- Sánchez-Caro J. Aspectos éticos de los ensayos clínicos. En: Martínez C, coordinadora. Ensayos clínicos en España. Ética. Normativa, metodología y aspectos prácticos. 1ª ed. Madrid: Astellas Pharma, 2010: 53-72.  
Accesible en:  
[http://www.sefh.es/bibliotecavirtual/libroensayosclinicos/Libro\\_ECEspana](http://www.sefh.es/bibliotecavirtual/libroensayosclinicos/Libro_ECEspana).
- Sánchez-Caro J, Sánchez-Caro J. El consentimiento informado en psiquiatría. 1ª ed. Madrid: Díaz de Santos, 2002: 27-48.
- Sánchez-Caro J, Abellán F. Datos de salud y datos genéticos. Su protección en la Unión Europea y en España. 1ª ed. Granada: Comares, 2004.  
Accesible en:  
[http://www.fundacionsalud2000.com/system/attachments/2361/original/MONOGRAFIA\\_11.pdf?2013-07-01+16:16:04++0200](http://www.fundacionsalud2000.com/system/attachments/2361/original/MONOGRAFIA_11.pdf?2013-07-01+16:16:04++0200)

- Sánchez M. El menor maduro. Bol Pediatría, 2005, 45: 156-160.  
Accesible en:  
[http://www.sccalp.org/boletin/193/BolPediatr2005\\_45\\_156-160.pdf](http://www.sccalp.org/boletin/193/BolPediatr2005_45_156-160.pdf)
  
- Sancho I. Tratamiento legal y jurisprudencial del consentimiento informado. InDret 2/2004 [Revista en Internet]; (209): 1-24 [Acceso: julio 2013].  
Accesible en: [http://www.indret.com/pdf/209\\_es.pdf](http://www.indret.com/pdf/209_es.pdf).  
Accesible en:  
[http://www.indret.com/pdf/209\\_es.pdf](http://www.indret.com/pdf/209_es.pdf)
  
- Saint Raymond A, Brasseur D. Development of medicines for children in Europe: ethical implications. Pediatr Respir Rev. 2005;6 (1):45-51.
  
- Schreiner MS. Paediatric clinical trials: redressing the imbalance. Nat Rev Drug Discov. 2003; 2(12):949-61.
  
- Shashok K. Los autores y las buenas prácticas de publicación: ¿quién decide los criterios?. Rev. Panam Salud Publica 2004; 15(1): 4-8.  
Accesible en:  
<http://bvs.sld.cu/revistas/recursos/autores%20y%20buenas%20pr%E1cticas.pdf>
  
- Shaddy RE, Denne SC. The Committee on Drugs and Committee on Pediatric Research, Guidelines for the Ethical Conduct of Studies to Evaluate Drugs in Pediatric Populations. Pediatrics. 2010; 125:850.
  
- Smit-Marshall P. Pediatric Clinical Trials: A Wordview. Applied Clinical Trials. January 2010; 19(1).



- Shilling V, Young B. How do parents experience being asked to enter a child in a randomised controlled trial? BMC Medical Ethics. 2009; 10 (1):1.
  
- Silva LC, Alonso P. Explicación del tamaño muestral empleado: una exigencia irracional de las revistas biomédicas. Gac Sanit 2013; 27(1): 53-57.  
 Accesible en:  
[http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0213-91112013000100009](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0213-91112013000100009)
  
- Simón P. El consentimiento informado. 1ª ed. Madrid: Triacastela, 2000.
  
- Simón P, Barrio I. El consentimiento informado y la enfermería: un modelo integral. Jano. 1995; XLVIII (1117): 55-65.  
 Accesible en:  
[http://si.easp.es/eticaysalud/sites/default/files/simonp\\_barrioim\\_consentimiento\\_informado\\_en\\_enfermeria\\_jano.pdf](http://si.easp.es/eticaysalud/sites/default/files/simonp_barrioim_consentimiento_informado_en_enfermeria_jano.pdf)
  
- Simón P, Concheiro L. El consentimiento informado: teoría y práctica (1). Med Clin (Barc) 1993; 100: 659-663.
  
- Simón P. El consentimiento informado: teoría y práctica (y 2). Med Clin (Barc) 1993; 101: 174-182
  
- Simón P, Júdez J. Consentimiento Informado. Med Clin (Barc) 2001; 117: 99-106  
 Accesible en:  
[http://apps.elsevier.es/watermark/ctl\\_servlet? f=10&pident\\_articulo=13016314&pident\\_usuario=0&pcontactid=&pident\\_revista=2&ty=136&accion=L&origen=zonadelectura&web=zl.elsevier.es&lan=es&fichero=2v117n03a13016314pdf001.pdf](http://apps.elsevier.es/watermark/ctl_servlet? f=10&pident_articulo=13016314&pident_usuario=0&pcontactid=&pident_revista=2&ty=136&accion=L&origen=zonadelectura&web=zl.elsevier.es&lan=es&fichero=2v117n03a13016314pdf001.pdf)

- Simón P, Barrio MI, Concheiro L. Legibilidad de los formularios escritos de consentimiento informado. *Med Clin (Barc)* 1997; 107: 524-529.
  
- Spriggs M, Caldwell P. The ethics of pediatric reserach. *Journal of Paediatrics and Child Health*. 2011;47:664-7.
  
- Tempone SG. El placebo en la práctica y en la investigación clínica. *An. Med. Interna (Madrid)*. 2007; 24 (5): 249-252.  
 Accesible en:  
[http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S0212-71992007000500010&script=sci\\_arttext](http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S0212-71992007000500010&script=sci_arttext)
  
- Tobón A. Compensaciones e incentivos ofrecidos a los participantes en investigación clínica. *Revista Red Bioética Unesco*. 2010; 1(1):85-92.  
 Accesible en:  
[http://www.unesco.org.uy/ci/fileadmin/shs/redbioetica/revista\\_1/Tobon.pdf](http://www.unesco.org.uy/ci/fileadmin/shs/redbioetica/revista_1/Tobon.pdf)
  
- Tordera M, Poveda JL. Investigación e investigación con medicamentos. En: Martínez C, coordinadora. *Ensayos clínicos en España. Ética, normativa, metodología y aspectos prácticos*. 1ª ed. Madrid: Astellas Pharma, 2010, p.9-33.  
 Accesible en:  
[http://www.sefh.es/bibliotecavirtual/libroensayosclinicos/Libro\\_ECEspana.pdf](http://www.sefh.es/bibliotecavirtual/libroensayosclinicos/Libro_ECEspana.pdf)
  
- Triviño R. Autonomía del paciente y rechazo del tratamiento por motivos religiosos. A propósito de la STC 154/2002 de 18 de julio de 2002. *InDret Revista para el análisis del Derecho*. 2010; (3): 3-32.  
 Accesible en:  
[http://www.indret.com/pdf/760\\_es.pdf](http://www.indret.com/pdf/760_es.pdf)

- Troncoso A. La protección de datos sanitarios: la confidencialidad de la historia clínica. En: Agencia de Protección de Datos de la Comunidad de Madrid (coordinadora). Protección de datos personales para Servicios Sanitarios Públicos. 1ª ed. Madrid: Thomson-Civitas; 2008, p.11-150.
  
- Troncoso A. La protección de datos personales. En busca del equilibrio. 1ª ed. Valencia: Tirant Lo Blanch, 2010.  
 Accesible en:  
[http://www.medicamentos-innovadores.org/sites/default/files/medinnovadores/Espa%C3%B1ol/Eventos/2011/28\\_02\\_2011/Presentaciones/28defebrero/Paralela3/Documento%20definitivo%20Antonio.pdf](http://www.medicamentos-innovadores.org/sites/default/files/medinnovadores/Espa%C3%B1ol/Eventos/2011/28_02_2011/Presentaciones/28defebrero/Paralela3/Documento%20definitivo%20Antonio.pdf)
  
- Tur J, Escudero A, Iglesias L, Alos M, Luque L, Burguera B. Puntos clave en la puesta en marcha y desarrollo de un Ensayo Clínico. De la pregunta a la realidad de un Ensayo Clínico investigador iniciado. Endocrinol Nutr. 2011;58(6):291-298.  
 Accesible en:  
[http://apps.elsevier.es/watermark/ctl\\_servlet? f=10&pident\\_articulo=90023951&pident\\_usuario=0&pcontactid=&pident\\_revista=12&ty=146&accion=L&origen=zonadelectura&web=http://zl.elsevier.es&lan=es&fichero=12v58n06a90023951pdf001.pdf](http://apps.elsevier.es/watermark/ctl_servlet? f=10&pident_articulo=90023951&pident_usuario=0&pcontactid=&pident_revista=12&ty=146&accion=L&origen=zonadelectura&web=http://zl.elsevier.es&lan=es&fichero=12v58n06a90023951pdf001.pdf)
  
- Ugalde C, Homedes N. Cuatro palabras sobre ensayos clínicos: ciencia/negocio, riesgo/beneficio. Salud Colectiva, Buenos Aires. 2011; 7(2):135-148.  
 Accesible en:  
<http://www.redalyc.org/pdf/731/73122320002.pdf>
  
- Vidal MC. La evolución legislativa de la protección del menor, la defensa de sus derechos y la atención a su salud. Derecho y Salud. 2002; 10(2), p. 219-230.  
 Accesible en:  
<http://www.google.es/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0>

[CDAQFjAA&url=http%3A%2F%2Fwww.meubook.com%2Fmod%2Ffile%2Fdownload.php%3Ffile\\_guid%3D47184&ei=Cop2UzszNFsTI0QWN3oDIDQ&usg=AFQjCNGwryNzto37dzoByt52q0ZfRM1BVg&sig2=J87EhE7YLqk8qSRI37zZOA&bvm=bv.55819444,d.d2k&cad=rja](http://www.meubook.com/mod/file/download.php?file_guid%3D47184&ei=Cop2UzszNFsTI0QWN3oDIDQ&usg=AFQjCNGwryNzto37dzoByt52q0ZfRM1BVg&sig2=J87EhE7YLqk8qSRI37zZOA&bvm=bv.55819444,d.d2k&cad=rja)

- Viergeber RF, Ghersi D. The Quality of Registration of Clinical Trials: Still a Problem. Plos One 2014;9 (1): 1-12.
  
- Viguera P. Derechos específicos en el ámbito de la experimentación e investigación sanitaria. En: Salcedo JR, director, Andreu MB, Fernández JA, coordinadores. Derecho y Salud. Estudios de Bioderecho. Comentarios a la Ley 3/2009, de Derechos y deberes de los Usuarios del Sistema Sanitario de la Región de Murcia. 1ª ed. Valencia: Tirant lo Blanch, 2013, p. 321-340.
  
- Wendler D, Rackoff JE, Emanuel EJ, Grady C. The ethics of paying for children's participation in research. The Journal of Pediatrics. 2002; 141 (2):166-71.
  
- Wilson J. Is respect for autonomy defensible? J Med Ethics. 2007 Jun;33(6):353-6.
  
- Yetano J, Chueca A, Aguirre U, López-Arbeloa G, Gallego I, Guajardo J. El médico responsable del paciente hospitalizado y sus implicaciones en la calidad de la asistencia. Rev Calidad Asistencial. 2009;24(1):32-5.  
Accesible en:  
[http://apps.elsevier.es/watermark/ctl\\_servlet? f=10&pident\\_articulo=13132373&pident\\_usuario=0&pcontactid=&pident\\_revista=256&ty=86&accion=L&origen=zonadelectura&web=http://zl.elsevier.es&lan=es&fichero=256v24n01a13132373pdf001.pdf](http://apps.elsevier.es/watermark/ctl_servlet? f=10&pident_articulo=13132373&pident_usuario=0&pcontactid=&pident_revista=256&ty=86&accion=L&origen=zonadelectura&web=http://zl.elsevier.es&lan=es&fichero=256v24n01a13132373pdf001.pdf)
  
- Zevallo-Palacios C. La participación del paciente en la toma de decisiones clínicas como estrategia para salvaguardar sus derechos. Rev Peru Med Exp Salud Publica. 2013; 30(2):344-64.  
Accesible en:

<http://www.ins.gob.pe/insvirtual/images/artrevista/pdf/rpmesp2013.v30.n2.a43.pdf>

## NORMATIVA CONSULTADA

### A) Normas europeas por orden cronológico

- Directiva 65/65/CEE, del Consejo de 26 de enero de 1965 relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas sobre medicamentos. Diario Oficial de las Comunidades Europeas L 369/65, (9 de febrero de 1965).

Accesible en:

[http://eur-](http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=DD:13:01:31965L0065:ES:PDF)

[lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=DD:13:01:31965L0065:ES:PDF](http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=DD:13:01:31965L0065:ES:PDF)

- Directiva 75/318/CEE, del Consejo de 20 de mayo de 1975, relativa a la aproximación de las legislaciones de los Estados miembros sobre normas y protocolos analíticos, tóxico-farmacológicos y clínicos en materia de pruebas de especialidades farmacéuticas. Diario Oficial de las Comunidades Europeas, L 147/1, (9 de junio de 1975).

Accesible en:

[http://eur-](http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=DD:13:04:31975L0318:ES:PDF)

[lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=DD:13:04:31975L0318:ES:PDF](http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=DD:13:04:31975L0318:ES:PDF)

- Directiva 91/507/CEE, de la Comisión de 19 de julio de 1991 por la que se modifica el Anexo de la Directiva 75/318/CEE del Consejo relativa a la aproximación de las legislaciones de los Estados Miembros sobre normas y protocolos analíticos, toxicofarmacológicos y clínicos en materia de pruebas de medicamentos. Diario Oficial de las Comunidades Europeas de 26 de septiembre de 1991, L 270/32.

Accesible en:

[http://eur-](http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:1991:270:0032:0052:ES:PDF)

[lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:1991:270:0032:0052:ES:PDF](http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:1991:270:0032:0052:ES:PDF)

- Directiva 95/46/CE, del Parlamento Europeo y del Consejo, de 24 de octubre de 1995, relativa a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de estos datos. Diario Oficial de las Comunidades Europeas, nº L 281, p. 31-50 (23 de noviembre de 1995).

Accesible en:

[http://eur-](http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CELEX:31995L0046:es:HTML)

[lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CELEX:31995L0046:es:HTML](http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CELEX:31995L0046:es:HTML)

- 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. Diario Oficial de las Comunidades Europeas, L 121/34, (1 de mayo de 2001).

Accesible en:

<http://eurlex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2001:121:0034:0044:es:PDF>

- Directiva 2001/83/CE, del Parlamento Europeo y del Consejo de 6 de noviembre de 2001 por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano, Diario Oficial de las Comunidades Europeas, L311-67, (28 de noviembre de 2001). Accesible en: <http://eurlex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2001:311:0067:0067:ES:PDF>

- Directiva 2003/63/CE, de la Comisión de 25 de junio de 2003 que modifica la Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano. Diario Oficial de la Unión Europea, L 159/46, (27 de junio de 2003).

Accesible en:

<http://eurlex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2003:159:0046:0094:es:PDF>

- Reglamento (CE) N° 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. Diario Oficial de las Comunidades Europeas, L136/1, (30 de Abril de 2004).

Accesible en:

<http://eurlex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2004:136:0001:0033:es:PDF>

- U'E Directiva 2005/28/CE, de la Comisión de 8 de abril de 2005 por la que se establecen los principios y las directrices detalladas de las buenas prácticas clínicas respecto a los medicamentos en investigación de uso humano, así como los requisitos para autorizar la fabricación o importación de dichos producto. Diario Oficial de la Unión Europea de 9 de abril de 2005, L 91/13, (9 de abril de 2005).

Accesible en:

[http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol1/dir\\_2005\\_28/dir\\_2005\\_28\\_es.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol1/dir_2005_28/dir_2005_28_es.pdf)

- Reglamento (CE) N° 1901/2006, del Parlamento Europeo y del Consejo de 12 de diciembre de 2006 sobre medicamentos para uso pediátrico y por el que se modifican el Reglamento (CEE) n° 1768/92, la Directiva 2001/20/CE, la Directiva 2001/83/CE y el Reglamento (CE) n° 726/2004. Diario Oficial de la Unión Europea, L 378/1, (26 de enero de 2007).

Accesible en:

<http://eurlex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CONSLEG:2006R1901:20070126:ES:PDF>

- Reglamento (CE) N° 1902/2006, del Parlamento Europeo y del Consejo de 20 de diciembre de 2006 por el que se modifica el Reglamento (CE) n° 1901/2006 sobre medicamentos pediátricos. Diario Oficial de la Unión Europea, L-378/20, (27 de diciembre de 2006).

Accesible en:

<http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol->



- Reglamento (UE) nº 536/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de abril de 2014, sobre los ensayos clínicos de medicamentos de uso humano, y por el que se deroga la Directiva 2001/20/CE. Diario Oficial de la Unión Europea, L 158/1, (27 de mayo de 2014).

Accesible en:

[http://www.boe.es/diario\\_boe/txt.php?id=DOUE-L-2014-81089](http://www.boe.es/diario_boe/txt.php?id=DOUE-L-2014-81089)

- Comunicación de la Comisión 2010/C82/01 – Directrices detalladas sobre la presentación a las autoridades competentes de la solicitud de autorización de un ensayo clínico de un medicamento para uso humano, la notificación de modificaciones relevantes y la comunicación de finalización del ensayo (CT-1). Diario Oficial de la Unión Europea, C 82/1, (30 de marzo de 2010).

Accesible en:

[http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol10/2009\\_c28\\_01/2009\\_c28\\_01\\_es.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol10/2009_c28_01/2009_c28_01_es.pdf)

- Comunicación de la Comisión. Orientaciones relativas a la información sobre ensayos clínicos pediátricos que debe introducirse en la base de datos de la UE sobre ensayos clínicos (EudraCT) y a la información que debe hacer pública la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), de conformidad con el artículo 41 del Reglamento (CE) no 1901/2006. Diario Oficial de las Comunidades Europeas, C 28/1, (4 de febrero de 2009).

Accesible en:

[http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-10/2009\\_c28\\_01/2009\\_c28\\_01\\_es.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-10/2009_c28_01/2009_c28_01_es.pdf)

- Comunicación de la Comisión 2011/C172/01. Directrices detalladas acerca de la elaboración, verificación y presentación de informes sobre reacciones adversas o acontecimientos adversos en ensayos de medicamentos (CT-3). Diario Oficial de la Unión Europea, C 172/1 (11 de junio de 2011).

Accesible en:

<http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol->



## **B) Normas nacionales con rango de Ley por orden cronológico.**

- Proyecto de Código Sanitario para la Monarquía Española, 1822. En: Sanchez J, Ortega A, De Lorenzo R, Garcia J Ortega J M, coordinadores. Código sanitario. Recopilación legislativa del Derecho Sanitario Español. 1ª ed. Madrid: Ergón-Fundación Astra Zéneca, 2004; 1: 1-25.

Accesible en:

<https://docs.google.com/document/d/1bOtl-x2J9ypO42g9WIXQP6dZFTda5VC8oGNWtoueYWU/edit?pli=1>

- Ley de 28 de noviembre de 1855, disponiendo lo conveniente sobre el Servicio General de Sanidad. En: Sanchez J, Ortega A, De Lorenzo R, Garcia J Ortega J M, coordinadores. Código sanitario. Recopilación legislativa del Derecho Sanitario Español. 1ª ed. Madrid: Ergón-Fundación Astra Zéneca, 2004; 1: 26-30.

Accesible en:

[http://bib.us.es/derecho/servicios/common/Ley\\_28\\_1855\\_ServicioGeneralDeSanidad.pdf](http://bib.us.es/derecho/servicios/common/Ley_28_1855_ServicioGeneralDeSanidad.pdf)

- Real Decreto de 24 de julio de 1889, por la que se publica el Código Civil. Gaceta de 25 de julio de 1889. Gaceta de Madrid, nº 206, p. 249, (25 de julio de 1889).

Accesible en:

[http://www.boe.es/diario\\_boe/txt.php?id=BOE-A-1889-4763](http://www.boe.es/diario_boe/txt.php?id=BOE-A-1889-4763)

- Ley de Bases de la Sanidad Nacional de 25 de noviembre de 1944. Boletín Oficial del Estado, nº 331, p.8908, (25 de noviembre de 1944).

Accesible en:

<http://www.boe.es/datos/pdfs/BOE/1944/331/A08908-08936.pdf>

- Constitución Española de 27 de diciembre de 1978. Boletín Oficial del Estado de 29 de diciembre de 1978, núm. 311, p. 29313  
Accesible en:  
<https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-1978-31229>
  
- Ley Orgánica 1/1982, de 5 de mayo, de Protección Civil del Derecho al honor, a la intimidad personal y familiar y a la propia imagen. Boletín Oficial del Estado, nº 115, p. 12546, (14 de mayo de 1982).  
Accesible en:  
<https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-1982-11196>
  
- Ley Orgánica 4/1982, de 9 de junio, Estatuto de Autonomía de la Región de Murcia. Boletín Oficial del Estado núm. 146, p. 16756, (19 de junio de 1982).  
Accesible en:  
[http://www.boe.es/diario\\_boe/txt.php?id=BOE-A-1982-15031](http://www.boe.es/diario_boe/txt.php?id=BOE-A-1982-15031)
  
- Ley Orgánica 11/1985, de 2 de agosto, de Libertad Sindical. Boletín Oficial del Estado, nº 189, p. 16660, (8 de agosto de 1985).  
Accesible en :  
<http://www.boe.es/buscar/act.php?id=BOE-A-1985-16660>
  
- Ley Orgánica 3/1986, de 14 de abril, de Medidas Especiales de salud Pública. Boletín Oficial del Estado, nº 102, p. 15207, (29 de abril de 1986).  
Accesible en.  
<http://www.boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-1986-10498>
  
- Ley 14/1986, de 25 de abril, General de Sanidad. Boletín Oficial del Estado, nº 102, p. 15207, (29 de abril de 1986).  
Accesible en:  
[https://www.boe.es/diario\\_boe/txt.php?id=BOE-A-1986-10499](https://www.boe.es/diario_boe/txt.php?id=BOE-A-1986-10499)
  
- Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento. Boletín Oficial del Estado, nº 306, p. 38228, (22 de diciembre de 1990).  
Accesible en:

[https://www.boe.es/diario\\_boe/txt.php?id=BOE-A-1990-30938](https://www.boe.es/diario_boe/txt.php?id=BOE-A-1990-30938)

- Ley Orgánica 5/1992, de 29 de octubre, de regulación del tratamiento automatizado de los datos de carácter personal. Boletín Oficial del Estado, nº262, p. 37037, (31 de octubre de 1992).

Accesible en:

<https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-1992-24189>

- Ley 30/1992, de 26 de noviembre, de Régimen Jurídico de las Administraciones Públicas y del Procedimiento Administrativo Común, Boletín Oficial del Estado, nº 285, p. 40300, (27 de noviembre de 1992).

Accesible en:

<http://www.boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-1992-26318>

- Real Decreto Legislativo 1/1995, de 24 de marzo, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley del Estatuto de los Trabajadores. Boletín Oficial del Estado, nº 75, p. 9654, (29 de marzo de 1995).

Accesible en:

<https://www.boe.es/boe/dias/1995/03/29/pdfs/A09654-09688.pdf>

- Ley Orgánica 10/1995, de 23 de noviembre, del Código Penal. Boletín Oficial del Estado, núm. 281, p. 33987, (24 de noviembre de 1995).

Accesible en:

<http://www.boe.es/boe/dias/1995/11/24/pdfs/A33987-34058.pdf>

- Ley 31/1995, de 8 de noviembre, de prevención de riesgos laborales. Boletín Oficial del Estado, nº 269, p. 32590, (10 de noviembre de 1995).

Accesible en:

<http://www.boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-1995-24292>

- Ley 1/1996, de 15 de enero, de Protección Jurídica del Menor, de modificación parcial del Código Civil y de la Ley de Enjuiciamiento Civil. Boletín Oficial del Estado, nº 15, p. 1225, (17 de enero de 1996).

Accesible en:

<https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-1996-1069>

- Convenio del Consejo de Europa para la protección de los derechos humanos y la dignidad del ser humano respecto de las aplicaciones de la biología y la medicina (Convenio sobre los derechos del hombre y la biomedicina), suscrito el día 4 de abril de 1997, con entrada en vigor el 1 de enero de 2000. Boletín Oficial del Estado, nº 251, p. 36825, (20 de octubre de 1999).

Accesible en:

<http://www.boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-1999-20638>.

- Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal. Boletín Oficial del Estado nº 298, p. 43088, (14 de diciembre de 1999).

Accesible en:

<http://www.boe.es/boe/dias/1999/12/14/pdfs/A43088-43099.pdf>

- Ley Orgánica 5/2000, de 12 de enero, reguladora de la responsabilidad penal de los menores. Boletín Oficial del Estado, nº 11, p. 1422. de 13 de enero de 2000.

Accesible en:

<http://www.boe.es/boe/dias/2000/01/13/pdfs/A01422-01441.pdf>

- Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica. Boletín Oficial del Estado, núm. 274, p. 22188, (15 de noviembre de 2002).

Accesible en:

[https://www.boe.es/diario\\_boe/txt.php?id=BOE-A-2002-22188](https://www.boe.es/diario_boe/txt.php?id=BOE-A-2002-22188)

- Ley 53/2002, de 30 de diciembre, de Medidas Fiscales, Administrativas y del Orden Social. Boletín Oficial del Estado, nº 313, p. 46086, (31 de diciembre de 2002).

Accesible en:

<http://www.boe.es/boe/dias/2002/12/31/pdfs/A46086-46191.pdf>

- Ley 14/2006, de 26 de mayo, sobre técnicas de reproducción asistida humana, Boletín Oficial del Estado núm.126, de 27 de mayo de 2006, p. 19947.

Accesible en:

<http://www.boe.es/boe/dias/2006/05/27/pdfs/A19947-19956.pdf>

- Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. Boletín Oficial del Estado, nº 178, p. 28122, (27 de julio de 2006).

Accesible en:

<https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-2006-13554>

- Ley 14/2007, de 3 de julio, de investigación biomédica. Boletín Oficial del Estado de 4 de julio de 2007, núm. 159, p. 28826

Accesible en:

<http://www.boe.es/boe/dias/2007/07/04/pdfs/A28826-28848.pdf>

- Ley Orgánica 2/2010, de 3 de marzo, de salud sexual y reproductiva y de la interrupción voluntaria del embarazo. Boletín Oficial del Estado, nº 55, p. 21001, (4 de marzo de 2010).

Accesible en:

<http://www.boe.es/boe/dias/2010/03/04/pdfs/BOE-A-2010-3514.pdf>

## **C) Normas nacionales con rango reglamentario por orden cronológico.**

### **Decretos y Reales Decretos**

- Decreto 2464/1963, de 10 de agosto, por el que se regulan los laboratorios de especialidades farmacéuticas y el registro, distribución y publicidad de las mismas. Boletín Oficial del Estado, nº 240, p. 14303, (7 de octubre de 1963).  
Accesible en:  
<http://www.boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-1963-19194>
  
- Decreto del Ministerio de Trabajo 2766/1967, de 16 de noviembre, por el que se dictan normas sobre prestaciones de asistencia sanitaria y ordenación de los servicios médicos en el Régimen de la Seguridad Social, Boletín Oficial del Estado, nº 284, p. 16425, (28 de noviembre de 1967).  
Accesible en:  
<http://www.boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-1967-19695>
  
- Decreto 849/1970, de 21 de marzo, por el que se actualizan algunas disposiciones vigentes en materia de registro, comercialización y publicidad de especialidades farmacéuticas. Boletín Oficial del Estado, nº 82, p. 5370, (6 de abril de 1970).  
Accesible en:  
<http://www.boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-1970-379>
  
- Real Decreto 944/1978, de 14 de abril, por el que se regulan los ensayos clínicos de productos farmacéuticos y preparados medicinales. Boletín Oficial del Estado, nº 108, p.10683, (6 de mayo de 1978).  
Accesible en:  
<https://www.boe.es/boe/dias/1978/05/06/pdfs/A10683-10684.pdf>



- Real Decreto 561/1993, de 16 de abril, por el que se establecen los requisitos para la realización de ensayos clínicos con medicamentos, Boletín Oficial del Estado, nº 114, p.14346, (13 de mayo de 1993).  
Accesible en:  
[https://www.boe.es/diario\\_boe/txt.php?id=BOE-A-1993-12483](https://www.boe.es/diario_boe/txt.php?id=BOE-A-1993-12483)
  
- Real Decreto 1575/1993, de 10 de septiembre, por el que se regula la libre elección de médico en los servicios de atención primaria del Instituto Nacional de la Salud. Boletín Oficial del Estado, nº 238, p.28396, (5 de octubre de 1993).  
Accesible en:  
[https://www.boe.es/diario\\_boe/txt.php?id=BOE-A-1993-24302](https://www.boe.es/diario_boe/txt.php?id=BOE-A-1993-24302)
  
- Real Decreto 1332/1994, de 20 de junio, por el que se desarrolla determinados aspectos de la Ley Orgánica 5/1992, de 29 de octubre, de regulación del tratamiento automatizado de los datos de carácter personal. Boletín Oficial del Estado, nº 147, p. 19199 (21 de junio de 1994).  
Accesible en:  
<https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-1994-14121>
  
- Real Decreto 39/1997, de 17 de enero, por el que se aprueba el Reglamento de los Servicios de Prevención. Boletín Oficial del Estado, nº 27, p. 3031, (31 de enero de 1997).  
Accesible en:  
<https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-1997-1853>
  
- Real Decreto 994/1999, de 11 de junio, por el que se aprueba el Reglamento de medidas de seguridad de los ficheros automatizados que contengan datos de carácter personal. Boletín Oficial del Estado, nº 151, p. 24241, (25 de junio de 1999).  
<http://www.boe.es/boe/dias/1999/06/25/pdfs/A24241-24245.pdf>

- Real Decreto 1474/2001, de 27 de diciembre, sobre traspaso a la Comunidad Autónoma de la Región de Murcia. Boletín Oficial del Estado núm. 312, p. 50269, (29 de diciembre de 2001).  
Accesible en:  
<http://www.boe.es/boe/dias/2001/12/29/pdfs/A50269-50273.pdf>
  
- Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, de ensayos clínicos con medicamentos. Boletín Oficial del Estado, nº 33, p. 5429, (6 de febrero de 2004).  
Accesible en:  
[http://www.boe.es/diario\\_boe/txt.php?id=BOE-A-2004-2316](http://www.boe.es/diario_boe/txt.php?id=BOE-A-2004-2316)
  
- Real Decreto 1344/2007, de 11 de octubre, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano. Boletín Oficial del Estado, nº 262, p. 44631 (1 de noviembre de 2007).  
Accesible en:  
[https://www.boe.es/diario\\_boe/txt.php?id=BOE-A-2007-18919](https://www.boe.es/diario_boe/txt.php?id=BOE-A-2007-18919)
  
- Real Decreto 1720/2007, de 21 de diciembre, por el que se aprueba el Reglamento de desarrollo de la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal. Boletín Oficial del Estado, nº 17, p. 4103, (19 de enero de 2008).  
Accesible en:  
<http://www.boe.es/boe/dias/2008/01/19/pdfs/A04103-04136.pdf>
  
- Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales. Boletín Oficial del Estado, nº 174, p. 60904, (20 de julio de 2009).  
Accesible en:  
<http://www.boe.es/boe/dias/2009/07/20/pdfs/BOE-A-2009-12002.pdf>

- Real Decreto 1591/2009, de 16 de octubre, por el que se regulan los productos sanitarios. Boletín Oficial del Estado de 6 de noviembre de 2009, núm.268, p. 92708.

Accesible en:

[https://www.boe.es/diario\\_boe/txt.php?id=BOE-A-2009-17606](https://www.boe.es/diario_boe/txt.php?id=BOE-A-2009-17606)

- Real Decreto 1616/2009, de 26 de octubre, por el que se regulan los productos sanitarios implantables activos. Boletín Oficial del Estado de 6 de noviembre de 2009, núm. 268, p. 92779.

Accesible en:

<http://www.boe.es/boe/dias/2009/11/06/pdfs/BOE-A-2009-17607.pdf>

## **Órdenes Ministeriales**

- Orden de 12 de agosto de 1963 por la que se desarrollan determinados puntos del Decreto de 10 de agosto de 1963, que regula los laboratorios de especialidades farmacéuticas y el registro, distribución y publicidad de las mismas. Boletín Oficial del Estado, nº 248, p. 14790, (16 de octubre de 1963).

Accesible en:

<http://www.boe.es/boe/dias/1963/10/16/pdfs/A14790-14791.pdf>

- Orden de 3 de agosto de 1982 por la que se desarrolla el Real Decreto 944/1978 sobre ensayos clínicos en humanos. Boletín Oficial del Estado, nº 192, p. 21750 (12 de agosto de 1982).

Accesible en:

<http://www.boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-1982-20605>

- Orden SCO/256/2007, de 5 de febrero, por la que se establecen los principios y las directrices detalladas de buena práctica clínica y los requisitos para autorizar la fabricación o importación de medicamentos en investigación de uso humano. Boletín Oficial del Estado de 13 de febrero de 2007, nº 38, p. 6295, (13 de febrero de 2007).

Accesible en:

<http://www.boe.es/boe/dias/2007/02/13/pdfs/A06295-06300.pdf>

- Orden SCO/362/2008, de 4 de febrero, por la que se modifica la Orden SCO/256/2007, de 5 de febrero, por la que se establecen los principios y las directrices detalladas de buena práctica clínica y los requisitos para autorizar la fabricación o importación de medicamentos en investigación de uso humano. Boletín Oficial del Estado, núm. 41, p. 8738, (16 de febrero de 2008).

Accesible en:

[https://www.boe.es/diario\\_boe/txt.php?id=BOE-A-2008-2827](https://www.boe.es/diario_boe/txt.php?id=BOE-A-2008-2827).

- Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre, por la que se publican las directrices sobre estudios posautorización de tipo observacional para medicamentos de uso humano. Boletín Oficial del Estado, nº 310, p. 109761,(25 de diciembre de 2009).

Accesible en:

<http://www.boe.es/boe/dias/2009/12/25/pdfs/BOE-A-2009-20817.pdf>

## **Circulares e Instrucciones**

- Circular 15/2001, de aplicación del Real Decreto 561/1993, de 16 de abril, sobre realización de ensayos clínicos con medicamentos. Agencia Española del Medicamento. Ministerio de Sanidad y Consumo. (23 de abril de 2002).

Accesible en:

<http://www.aemps.gob.es/informa/circulares/industria/2001/home.htm>

- Circular 15/2002, de Procedimientos de comunicación en materia de farmacovigilancia de medicamentos de uso humano entre la Industria Farmacéutica y el Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de uso humano. Ministerio de Sanidad y Consumo. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. (30 de septiembre de 2002).

Accesible en:

<http://www.aemps.gob.es/informa/circulares/industria/2002/>

- Circular 7/2004, de investigaciones clínicas con productos sanitarios. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ministerio de Sanidad y Consumo. (28 de abril de 2004).

Accesible en:

<http://www.aemps.gob.es/informa/circulares/industria/2004/>

- Instrucción 2/2006, sobre el Fiscal, el Derecho a la protección del honor, intimidad y propia imagen de los menores. Fiscalía General del Estado. (15 de marzo de 2006).

Accesible en:

[www.fiscal.es/cs/Satellite?blobcol=urldata&blobheader=application2Fpdf&blobheadername1=Content-disposition&blobheadervalue1=attachment%3B+filename%3Dins022006.pdf&blobkey=id&blobtable=MungoBlobs&blobwhere=1246969443718&ssbinary=true](http://www.fiscal.es/cs/Satellite?blobcol=urldata&blobheader=application2Fpdf&blobheadername1=Content-disposition&blobheadervalue1=attachment%3B+filename%3Dins022006.pdf&blobkey=id&blobtable=MungoBlobs&blobwhere=1246969443718&ssbinary=true)

- Circular 8/2011, sobre criterios para la unidad de actuación especializada del Ministerio Fiscal en materia de protección de menores. Fiscalía General del Estado. (16 de noviembre de 2011).

Accesible en:

<http://www.policias-cop.es/circular/Circular-Proteccion-Menores.pdf>

## D) Normas autonómicas

- Ley 4/1994, de 26 de julio, de Salud de la Región de Murcia. Boletín Oficial del Estado, nº 243, p. 31657, (11 de octubre de 1994).

Accesible en:

<http://www.boe.es/boe/dias/1994/10/11/pdfs/A31657-31665.pdf>

- Ley Foral 11/2002, de 6 de mayo, sobre los derechos del paciente a las voluntades anticipadas, a la información y a la documentación clínica. Boletín Oficial de Navarra, nº. 58, (13 de mayo de 2002).

Accesible en:

<http://www.lexnavarra.navarra.es/detalle.asp?r=3109>

- Ley 1/2003, de 28 de enero, de la Generalitat, de Derechos e Información al Paciente de la Comunidad Valenciana. Diario Oficial de la Generalitat Valenciana, nº 4.430, p. 2222, (31 de enero de 2003).

Accesible en:

[http://www.docv.gva.es/datos/2003/01/31/pdf/2003\\_1150.pdf](http://www.docv.gva.es/datos/2003/01/31/pdf/2003_1150.pdf)

- Ley 5/2003, de 9 de octubre, de declaración de voluntad vital anticipada. Boletín Oficial de la Junta de Andalucía, nº 210, p. 22728, 31 de octubre de 2003).

Accesible en:

<http://www.juntadeandalucia.es/boja/2003/210/1>

- Ley 3/2009 de 11 de mayo, de los Derechos y Deberes de los Usuarios del Sistema Sanitario de la Región de Murcia. Boletín Oficial de la Región de Murcia, nº 114, p.22369, (20 de mayo de 2009).

Accesible en:

<http://www.borm.es/borm/documento?obj=anu&id=373235>

- Decreto 27/1987, de 7 de mayo, por el que se delimitan las Áreas de Salud de la Región de Murcia. Boletín Oficial de la Comunidad Autónoma de la Región de Murcia, nº 126, p. 2319, (3 de junio de 1987).

Accesible en:

<http://www.extfiles.murciasalud.es/recursos/ficheros/56974-4951.pdf>

- Decreto 93/2001, de 28 de diciembre, por el que se aceptan las competencias y se atribuyen las funciones y servicios del Instituto Nacional de Salud traspasados a la Comunidad Autónoma de la Región de Murcia. Boletín Oficial de la Comunidad Autónoma de la Región de Murcia, nº 1 , p. 3, (2 de enero de 2002).

Accesible en:

<http://borm.carm.es/borm/documento?obj=anu&id=42173>

- Decreto 148/2002, de 27 de diciembre de 2002, por el que se establece la estructura y funciones de los órganos de participación, administración y gestión del Servicio Murciano de Salud. Boletín Oficial de la Comunidad Autónoma de la Región de Murcia, nº 7, p. 397, (de 10 de enero de 2003).

Accesible en:

<http://www.extfiles.murciasalud.es/recursos/ficheros/17681-Borm2003-N7-P397.pdf>

- Orden de 24 de abril de 2009 de la Consejería de Sanidad y Consumo de la Región de Murcia, por la que se establece el Mapa Sanitario de la Región de Murcia. Boletín Oficial de la Comunidad Autónoma de la Región de Murcia núm. 103, p. 20473 (de 7 de mayo de 2009).

Accesible en:

<http://www.extfiles.murciasalud.es/recursos/ficheros/154279-7092.pdf>

- Decreto 90/2008, de 22 de abril, por el que se regulan las prácticas de tatuaje, micropigmentación y piercing, así como los requisitos higiénico-sanitarios que tienen que cumplir los establecimientos donde se realizan estas prácticas. Boletín Oficial de la Generalitat de Cataluña, nº 5118, p.32332, (24 de abril de 2008).

Accesible en:

<http://eetp.eu/sites/default/files/Ley%20HS%20Catalunya.pdf>

## **E) Otras normas y documentos**

### **Informes de la Agencia Española de Protección de Datos**

- Informe 409/2004. Acceso por el titular de la patria potestad a las historias clínicas de los menores. Agencia Española de Protección de Datos, 2004.

Accesible en:

[http://www.agpd.es/portalwebAGPD/canaldocumentacion/informes\\_juridicos/datos\\_esp\\_protegidos/common/pdfs/2004-0409\\_Acceso-por-el-titular-de-la-patria-potestad-a-las-historias-clinicas-de-los-menores.pdf](http://www.agpd.es/portalwebAGPD/canaldocumentacion/informes_juridicos/datos_esp_protegidos/common/pdfs/2004-0409_Acceso-por-el-titular-de-la-patria-potestad-a-las-historias-clinicas-de-los-menores.pdf)

- Informe 129/2005. Agencia Española de Protección de datos. 2005.

Accesible en:

[http://www.agpd.es/portalwebAGPD/canaldocumentacion/informes\\_juridicos/datos\\_esp\\_protegidos/common/pdfs/2005-0129\\_Naturaleza-del-dato-de-fumador-como-dato-de-salud-.pdf](http://www.agpd.es/portalwebAGPD/canaldocumentacion/informes_juridicos/datos_esp_protegidos/common/pdfs/2005-0129_Naturaleza-del-dato-de-fumador-como-dato-de-salud-.pdf)

- Informe 207/2008. Agencia Española de Protección de Datos. 2008.

Accesible en:

[https://www.agpd.es/portalwebAGPD/canaldocumentacion/informes\\_juridicos/conceptos/common/pdfs/2008-0207\\_Consecuencias-de-la-creacion-de-una-base-de-datos-medicos-anonimizada.pdf](https://www.agpd.es/portalwebAGPD/canaldocumentacion/informes_juridicos/conceptos/common/pdfs/2008-0207_Consecuencias-de-la-creacion-de-una-base-de-datos-medicos-anonimizada.pdf)



- Informe 471/2008. Agencia Española de Protección de Datos. 2008.  
Accesible en:  
[http://www.agpd.es/portalwebAGPD/canaldocumentacion/informes\\_juridicos/datos\\_esp\\_protegidos/common/pdfs/2008-0471\\_Consentimiento-en-la-recogida-de-datos-de-salud.pdf](http://www.agpd.es/portalwebAGPD/canaldocumentacion/informes_juridicos/datos_esp_protegidos/common/pdfs/2008-0471_Consentimiento-en-la-recogida-de-datos-de-salud.pdf)
  
- Informe 533/2008. Agencia Española de Protección de Datos. 2008.  
Accesible en:  
[https://www.agpd.es/portalweb/canaldocumentacion/informes\\_juridicos/ambito\\_o\\_aplicacion/common/pdfs/2008-0533\\_Aplicacion-de-la-Ley\\_Orgánica\\_de\\_Protección\\_de\\_Datos-en-ensayos-clinicos.pdf](https://www.agpd.es/portalweb/canaldocumentacion/informes_juridicos/ambito_o_aplicacion/common/pdfs/2008-0533_Aplicacion-de-la-Ley_Orgánica_de_Protección_de_Datos-en-ensayos-clinicos.pdf)
  
- Informe 509/2009. Agencia Española de Protección de Datos. 2009.  
Accesible en:  
[http://www.agpd.es/portalwebAGPD/canaldocumentacion/informes\\_juridicos/cesion\\_datos/common/pdfs/2009-0509\\_Cesion-de-datos-de-salud-para-fines-de-investigacion.pdf](http://www.agpd.es/portalwebAGPD/canaldocumentacion/informes_juridicos/cesion_datos/common/pdfs/2009-0509_Cesion-de-datos-de-salud-para-fines-de-investigacion.pdf)

## **Sentencias**

- Tribunal Constitucional. Sentencia 292/2000, de 30 de noviembre de 2000. Recurso de inconstitucionalidad respecto de los arts. 21.1 y 24.1 y 2 de la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal. Boletín Oficial de Estado, nº 4 (suplemento), p. 104. (4 de enero de 2001).  
Accesible en:  
<http://www.boe.es/boe/dias/2001/01/04/pdfs/T00104-00118.pdf>

- Tribunal Constitucional. Sentencia 37/2011, de 28 de marzo de 2011. Sala Segunda, Recurso de amparo 3574-2008. Recurso de amparo 3574-2008. Promovido por don José María García-Bayonas Garaizabal respecto a las Sentencias de la Audiencia Provincial de Bizkaia y de un Juzgado de Primera Instancia de Bilbao que desestimaron su reclamación de responsabilidad civil derivada de asistencia sanitaria. Vulneración de los derechos a la integridad física y a la tutela judicial efectiva: asistencia sanitaria proporcionada desatendiendo el derecho del paciente a prestar un consentimiento informado. Boletín Oficial del Estado, nº 101 (suplemento), p.46 (28 de abril de 2011).  
Accesible en:  
<http://www.boe.es/boe/dias/2011/04/28/pdfs/BOE-A-2011-7626.pdf>
  
- Tribunal Supremo, Sala de lo Civil. Sentencia 3998/2013, de 19 de julio de 2013. Índice Cendoj 28079110012013100432. Número de Recurso: 923/2011. Número de Resolución: 513/2013.  
Accesible en:  
<http://www.poderjudicial.es/search/doAction?action=contentpdf&database=tch=TS&reference=6810936&links=consentimiento%20informado&optimize=20130729&publicinterface=true>
  
- Tribunal Supremo, Sala de lo Civil. Sentencia 1977/2013, de 30 de abril de 2013. Índice Cendoj 28079130042013100093 Número de Recurso: 2989/2012.  
Accesible en:  
<http://www.poderjudicial.es/search/doAction?action=contentpdf&database=tch=TS&reference=6710810&links=consentimiento%20informado&optimize=20130517&publicinterface=true>
  
- Tribunal Superior de Justicia de Galicia. Sala de lo Contencioso-Administrativo, Sec. 1ª, Sentencia de 29-11-2006, nº 1060/2006, rec. 679/2004.

## Otros documentos consultados

- Agencia Española del Medicamento. Memoria de actividades 1999-2000, p. 46-49.  
Accesible en:  
<http://www.aemps.gob.es/laAEMPS/memoria/home.htm>
  
- Agencia Española del Medicamento, Memoria de actividades 2001-2002, p. 28-31.  
Accesible en:  
<http://www.aemps.gob.es/laAEMPS/memoria/home.htm>
  
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, Memoria de actividades 2003-2004, p. 40-44.  
Accesible en:  
<http://www.aemps.gob.es/laAEMPS/memoria/home.htm>
  
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, Memoria de actividades 2005-2006, p. 19-22.  
Accesible en:  
<http://www.aemps.gob.es/laAEMPS/memoria/home.htm>
  
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, Memoria de actividades 2007, p. 18-22.  
Accesible en:  
<http://www.aemps.gob.es/laAEMPS/memoria/home.htm>
  
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, Memoria de actividades 2008. p. 16-19.  
Accesible en:  
<http://www.aemps.gob.es/laAEMPS/memoria/home.htm>

- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, Memoria de actividades 2009. p. 23-26.  
Accesible en:  
<http://www.aemps.gob.es/laAEMPS/memoria/home.htm>
  
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, Memoria de actividades 2010. p. 24-27.  
Accesible en:  
<http://www.aemps.gob.es/laAEMPS/memoria/home.htm>
  
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, Memoria de actividades 2011, p. 31-34.  
Accesible en:  
<http://www.aemps.gob.es/laAEMPS/memoria/home.htm>
  
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, Memoria de actividades 2012, p. 37-40.  
Accesible en:  
<http://www.aemps.gob.es/laAEMPS/memoria/home.htm>
  
- Proyecto de Código Sanitario para la Monarquía Española, 1822. En: Sanchez J, Ortega A, De Lorenzo R, Garcia J Ortega J M, coordinadores. Código sanitario. Recopilación legislativa del Derecho Sanitario Español. 1ª ed. Madrid: Ergón-Fundación Astra Zéneca, 2004; 1: 24.
  
- Código de Núremberg de 20 de agosto de 1947. British Medical Journal [Revista en internet] 1996 diciembre. [acceso 17 de octubre 2012]; 313(707):1448.  
Accesible en:  
<http://www.cirp.org/library/ethics/nuremberg/>
  
- Declaración de Helsinki Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Asociación Médica Mundial. (1964-2013).  
Accesible en:

<http://www.wma.net/es/30publications/10policies/b3/>

- Informe Belmont. Principios éticos y pautas para la protección de los seres humanos en la investigación. Comisión Nacional para la Protección de Sujetos Humanos de Investigación Biomédica y de Comportamiento. (18 de abril de 1979).

Accesible en :

<https://www.etsu.edu/irb/Belmont%20Report%20in%20Spanish.pdf>

- Carta Europea de los niños hospitalizados. Resolución del Parlamento Europeo de 13 de mayo de 1986, A 2-25/86, Diario Oficial de las Comunidades Europeas, C-148/37-38, (16 de junio de 1986).

Accesible en:

<http://eur->

[lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:C:1986:148:0027:0052:ES:](http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:C:1986:148:0027:0052:ES:)

[PDF](#)

- Principios de Ética Médica Europea. Conferencia Internacional de Órdenes Médicas, (6 de enero de 1987).

Accesible en:

<https://www.unav.es/cdb/intprincipios.html>

- Normas de Buena Práctica Clínica. (CPMP/ICH/135/95). Traducción anotada realizada por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios de la guía de Buena Práctica Clínica publicada en la página Web de la Comisión Europea.

Accesible en:

[http://www.aemps.gob.es/industria/inspeccionBPC/docs/guia-BPC\\_octubre-](http://www.aemps.gob.es/industria/inspeccionBPC/docs/guia-BPC_octubre-)

[2008.pdf](#)

- Convenio del Consejo de Europa para la protección de los derechos humanos y la dignidad del ser humano respecto de las aplicaciones de la biología y la medicina (Convenio sobre los derechos del hombre y la biomedicina), suscrito el día 4 de abril de 1997, con entrada en vigor el 1 de enero de 2000. Boletín Oficial del Estado, nº 251, p. 36825, (20 de octubre de 1999).

Accesible en:

<http://www.boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-1999-20638>.

- Real Academia Española de la Lengua. Diccionario de la Lengua Española. 22 ed. Madrid: Espasa Libros, 2001.

[http:// www.rae.es](http://www.rae.es)

- Sociedad Internacional de Bioética (SIBI) [sede Web]. Asturias: Principado de Asturias; 2002 [acceso 19 de octubre 2012]. Fernández C V. Conformidad y disconformidad para la investigación en niños con enfermedad crónica.

Accesible en:

<http://www.sibi.org/jgp/2002.htm#8>

- Sociedad Española de Salud Pública y Administración Sanitaria. Manifiesto en defensa de la confidencialidad y el secreto médico. Gac Sanit 2003;17(4):337-9.

Accesible en :

<http://www.google.es/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&frm=1&source=web&cd=4&ved=0CEEQFjAD&url=http%3A%2F%2Fgacetasanitaria.elsevier.es%2Fes%2Fpdf%2FS0213911103717592%2FS300%2F&ei=WonrUtYqw9DRBd6igWA&usq=AFQjCNEcsVWaTMhAwmUk0DKWJtGBSUMnzQ>

- Instrucción 2/2006, sobre el fiscal y la protección del derecho al honor, intimidad y propia imagen de los menores. Fiscalía General del Estado, (15 de marzo de 2006).

Accesible en:

<http://www.fiscal.es/Fiscal-especialista/Menores/Documentos-y->

[normativa.html?buscador=0&c=Page&cid=1242052738727&codigo=FGE\\_&newPagina=2&numelegpag=20&pagename=PFiscal%2FPage%2FFGE\\_pintarDocumentosEspecialista](#)

- Ethical considerations for clinical trials on medicinal products conducted with the paediatric population. Recommendations of the ad hoc group for the development of implementing guidelines for Directive 2001/20/EC relating to good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use. European Union, 2008: 1-34.

Accesible en:

[ftp://ftp.cordis.europa.eu/pub/fp7/docs/ethical-considerations-paediatrics\\_en.pdf](ftp://ftp.cordis.europa.eu/pub/fp7/docs/ethical-considerations-paediatrics_en.pdf)

- Código Tipo de protección de datos personales en el ámbito de la investigación clínica y de la farmacovigilancia. Farmaindustria. (17 de junio de 2009).

Accesible en:

[http://www.farmaindustria.es/idc/groups/public/documents/publicaciones/farma\\_098001.pdf](http://www.farmaindustria.es/idc/groups/public/documents/publicaciones/farma_098001.pdf)

- Propuesta de Reglamento del Parlamento Europeo y del Consejo sobre los ensayos clínicos de medicamentos de uso humano, y por el que se deroga la Directiva 2001/20/CE. (17 de julio de 2012).

Accesible en:

[http://ec.europa.eu/health/files/clinicaltrials/2012\\_07/proposal/2012\\_07\\_proposal\\_es.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/clinicaltrials/2012_07/proposal/2012_07_proposal_es.pdf)

- Código de Deontología Médica, Consejo Oficial de Colegios de Médicos de España. (julio de 2011).

Accesible en:

[https://www.cgcom.es/sites/default/files/codigo\\_deontologia\\_medica.pdf](https://www.cgcom.es/sites/default/files/codigo_deontologia_medica.pdf)

- Informe sobre acceso a datos de ensayos clínicos y transparencia. Agencia Europea del Medicamento. (2012).  
Accesible en:  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Report/2012/12/WC500135841.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2012/12/WC500135841.pdf)
  
- II Plan Estratégico Nacional de la Infancia y Adolescencia, (2013-2016), Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, (5 de abril de 2013).  
Accesible en:  
[http://www.observatoriodelainfancia.msssi.gob.es/documentos/PENIA\\_2013-2016.pdf](http://www.observatoriodelainfancia.msssi.gob.es/documentos/PENIA_2013-2016.pdf)
  
- Informe de la Comisión al Parlamento Europeo y al Consejo, Mejores medicamentos pediátricos. Del concepto a la realidad. Informe general sobre la experiencia adquirida a raíz de la aplicación del Reglamento (CE) nº 1901/2006 sobre medicamentos para uso pediátrico. (24 de junio de 2013).  
Accesible en:  
[http://ec.europa.eu/health/files/paediatrics/2013\\_com443/paediatric\\_report-com%282013%29443\\_es.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/paediatrics/2013_com443/paediatric_report-com%282013%29443_es.pdf)
  
- Proyecto de Real Decreto por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los comités de ética de la investigación con medicamentos y el registro de estudios clínicos. Ministerio de Sanidad y Servicios Sociales de España. (17 de mayo de 2013).  
Accesible en:  
<http://www.msssi.gob.es/normativa/docs/Rdensayosclnicosm.pdf>
  
- Informe de la Comisión al Parlamento Europeo y al Consejo. Mejores medicamentos pediátricos. Del concepto a la realidad. Informe general sobre la experiencia adquirida a raíz de la aplicación del Reglamento (CE) nº 1901/2006 sobre medicamentos para uso pediátrico. (24 de junio de 2013).  
Accesible en:  
[http://ec.europa.eu/health/files/paediatrics/2013\\_com443/paediatric\\_report-com\(2013\)443\\_es.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/paediatrics/2013_com443/paediatric_report-com(2013)443_es.pdf)



- Informe del Consejo Fiscal al Proyecto de Real Decreto por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los comités de ética de la investigación con medicamentos y el registro de estudios clínicos. Fiscalía General del Estado. (17 de julio de 2013).

Accesible en:

<file:///D:/Mis%20documentos/Downloads/INFORME%20ENSAYOS%20CL%C3%8DNICOS%20.pdf>

- Informe del Comité de Bioética de España sobre el Proyecto de Real Decreto de Ensayos Clínicos de 17 de mayo de 2013. (23 de julio de 2013).

Accesible en:

<http://www.comitedebioetica.es/documentacion/docs/Informe%20Proyecto%20Real%20Decreto%20Ensayos%20CI%20-%20CBE.pdf>

## ANEXOS

### Dictamen favorable del CEIC para la realización de la tesis doctoral



*Arrixaca*  
Hospital Universitario  
"Virgen de la Arrixaca"  
C/ta. Madrid - Cartagena, s/n. Tel. 968 88 96 00  
30120 El Palmar (Murcia)

Dr. D. Antonio Piñero Madrona  
Presidente del CEIC Hospital Virgen de la Arrixaca

#### CERTIFICA

Que el CEIC Hospital Virgen de la Arrixaca en su reunión del día 30/01/2012, acta 1/2012 ha evaluado la propuesta del investigador **D. Pablo Viguera Paredes** referida al estudio:

**Título:** "Estudio descriptivo acerca del nivel de cumplimiento de los Aspectos Legales y Éticos en los Ensayos Clínicos Pediátricos de la Región de Murcia"

1º. Considera que

- Se cumplen los requisitos metodológicos y éticos necesarios para poder ser realizado.

2º. Por lo que este CEIC emite un **DICTAMEN FAVORABLE**, para la realización del estudio siendo el investigador principal D. Pablo Viguera Paredes.

Lo que firmo en Murcia, a 30 de enero de 2012

Fdo:

Dr. D. Antonio Piñero Madrona  
Presidente del CEIC Hospital Virgen de la Arrixaca

