

5

El consentimiento informado
en los ensayos clínicos

Libre e informado, una cuestión de todos

PILAR HEREU
JOSEP MARÍA ARNAU

SUMARIO

1. Introducción	158
2. Códigos éticos, legislación y regulaciones del consentimiento informado en los ensayos clínicos	158
3. Regulación y realidad no van de la mano	160
4. ¿Dónde está el problema? Las posibles tensiones	161
4.1. El equipo investigador	162
4.2. El promotor	164
4.3. El Comité de Ética de la Investigación	164
4.4. El legislador	165
5. Las posibles vías de mejora	166
5.1. El equipo investigador	166
5.2. El Comité de Ética de la Investigación	169
5.3. El promotor	170
5.4. El legislador.	170
6. Conclusiones	171
Referencias	173

LO QUE VD. APRENDERÁ EN ESTE CAPÍTULO

1. El consentimiento informado en el ensayo clínico es la aplicación práctica del principio de autonomía, uno de los principios básicos de la bioética.
2. La solicitud del consentimiento informado a los pacientes de un ensayo es más que una firma de un documento: es un proceso de comunicación entre el investigador y el paciente que no finaliza con la firma del documento de consentimiento.
3. El proceso del consentimiento informado para ser válido tiene que ser un procedimiento libre e informado. Este continúa cuando el ensayo está en curso: forma parte de su seguimiento.
4. La regulación del consentimiento informado en el ensayo clínico exige la entrega de la hoja de información para el paciente, la información verbal por parte de un miembro del equipo investigador y la firma del documento de consentimiento.
5. Los requisitos reguladores del consentimiento informado son términos sujetos a la interpretación: no hay un consenso sobre cuál es la información relevante para el paciente.
6. La práctica del consentimiento informado en los ensayos clínicos: las exigencias reguladoras y la realidad no van de la mano. Existen múltiples dificultades en el proceso de obtención del consentimiento que afectan a todos los actores implicados.
7. Los esfuerzos de mejora del proceso del consentimiento informado en los ensayos clínicos deberían ir en muchas direcciones: investigadores, promotores, evaluadores, pacientes y legisladores.
8. El investigador tiene un papel central en el proceso de solicitud del consentimiento informado en el ensayo clínico: está en su mano modificar algunos aspectos clave del proceso
9. Las estrategias de mejora pasan sobre todo por una mejor interacción del paciente con el investigador, y una mayor relación del Comité de Ética de la Investigación con los investigadores.
10. Los Comités de Ética de la Investigación deberían prestar más atención al proceso del consentimiento informado y no solo al documento de información escrita.
11. Los Comités de Ética de la Investigación deberían definir unas exigencias de formación a los investigadores de los ensayos clínicos y al mismo tiempo ser un referente en los aspectos de formación en las Normas de Buena Práctica Clínica en los centros.

1. INTRODUCCIÓN

El consentimiento informado (CI) en la investigación biomédica es un proceso de comunicación entre el investigador y el paciente o voluntario (en adelante, paciente) al que se le propone la posibilidad de participar en un estudio de investigación. El CI es la aplicación práctica del principio de autonomía, uno de los principios de la bioética, también llamado principio de respeto por la persona: entendemos por autonomía la capacidad de la persona para tomar sus decisiones de acuerdo a sus valores y sin dependencia de otros. El objetivo del proceso de solicitud del CI es facilitar al paciente competente que su decisión sea libre e informada.

Las decisiones que tiene que tomar el paciente son de distinta índole cuando se trata de su asistencia médica habitual o cuando se trata de decidir sobre su participación en un estudio de investigación. El paciente que tiene que decidir sobre algún aspecto de su asistencia médica —por ejemplo, recibir un determinado tratamiento o ser sometido a una prueba diagnóstica cruenta— deberá valorar aspectos que, en términos generales, solo le afectan a él: ¿qué le va a suponer?, ¿qué le va a aportar? Sin embargo, el paciente que tiene que decidir sobre la participación en un ensayo clínico, tiene que plantearse consideraciones que van más allá de su propia persona: además de qué le puede suponer y qué le puede aportar a él la participación en el estudio, tendrá que considerar otros aspectos del propio ensayo, como ¿qué aportación hará el estudio en términos de mejora del conocimiento?, ¿cuál es la incertidumbre que

existe acerca de las intervenciones que se evalúan?, y ¿en qué medida está dispuesto a colaborar en esto? A priori no parece una tarea simple.

2. CÓDIGOS ÉTICOS, LEGISLACIÓN Y REGULACIONES DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO EN LOS ENSAYOS CLÍNICOS

La historia reciente de la bioética viene marcada por errores cometidos en el pasado: las atrocidades cometidas en los campos nazis y la realización de estudios clínicos que vulneraban los principios básicos de la bioética durante el siglo XX en Estados Unidos motivaron la elaboración de distintos códigos éticos, entre ellos, el Código de Nüremberg (1947),¹ y más tarde, la Declaración de Helsinki (1964)² y el Informe Belmont (1978).³ Todos ellos establecieron, entre otras, la necesidad de solicitar el CI de los sujetos que participan en estudios de investigación.

El CI tiene también una dimensión de carácter más legalista: la firma del documento de CI pretende hacer explícito el hecho de que el paciente otorga el consentimiento cuando su decisión es aceptar la participación en el ensayo. La legislación actual de ensayos clínicos⁴⁻⁶ incorpora el cumplimiento de códigos éticos como la Declaración de Helsinki y legisla de forma extensa el proceso de CI, especificando incluso cómo se debe proceder en el caso de solicitar el consentimiento a pacientes con una discapacidad, a menores o en situaciones de emergencia médica (en las que se contempla la posibilidad de incluir a un paciente en un ensayo sin su consentimiento siempre que se cumplan ciertas

condiciones). Además, distintas regulaciones internacionales sobre investigación clínica y ensayos clínicos con medicamentos^{7,8} establecen unos requisitos estrictos en relación al CI: las Normas de Buena Práctica Clínica de la Conferencia Internacional de Armonización son un ejemplo de ello (tabla 1).

Las exigencias reguladoras sobre el CI en los ensayos clínicos^{5,6} se refieren tanto al proceso de solicitud en sí, como al contenido de la información y al resultado final esperado del procedimiento de solicitud del consentimiento. En cuan-

to al proceso, se define la necesidad de aportar y entregar al paciente información de forma escrita —la hoja de información para el paciente (HIP)—, información oral —a través de una entrevista de un miembro del equipo investigador con el paciente—, y la firma de un documento de consentimiento informado por parte del paciente que accede a participar en el ensayo y de la persona que le ha informado. En relación al resultado final esperado del proceso, las distintas regulaciones exigen también que el paciente haya comprendido la información

Tabla 1. Requisitos de las Normas de Buena Práctica Clínica sobre la información en el proceso de consentimiento informado⁸

- Concepto de investigación.
- Objetivo del ensayo.
- Descripción de los tratamientos y de la probabilidad de recibir uno u otro según la aleatorización.
- Aspectos del ensayo que son experimentales.
- Riesgos esperables.
- Beneficios esperables.
- Tratamientos alternativos, con sus riesgos y beneficios potenciales.
- Compensaciones previstas en caso de daño.
- Pago a los sujetos si procede.
- Gastos previstos para el paciente si procede.
- Voluntariedad y posibilidad de retirada sin pérdida de beneficios.
- Personas que tendrán acceso a su historial médico manteniendo la protección de la confidencialidad de los datos.
- Mantenimiento de la confidencialidad de los datos y de la identidad del paciente en caso de publicación de los resultados.
- Aportación de la nueva información que pudiera ser relevante para su decisión de continuar en el ensayo.
- Datos de la persona de contacto en caso de daño y de la persona a la que pedir información adicional sobre el ensayo y sus derechos.
- Situaciones que podrían llevar a detener su participación en el ensayo.
- Duración prevista del ensayo.
- Número aproximado de pacientes que participan en el ensayo.

relevante que se le ha transmitido. En cuanto al contenido de la información, la mayoría de los documentos especifican que se debe proporcionar la información relevante para que el paciente pueda decidir sobre su participación, e incluso algunos elaboran una lista concreta de los aspectos que se deben incluir en la información al paciente.

A pesar de las fuertes exigencias reguladoras, los términos usados en estas regulaciones son fuente de posible interpretación. No todos los agentes implicados en la realización de los ensayos clínicos interpretan los términos requeridos por las regulaciones de igual modo. Además, incluso todos los agentes implicados pueden tener distintos intereses que pudieran ir en direcciones opuestas. ¿Cuál es la información relevante para un paciente al que se propone participar en un ensayo clínico? ¿Será considerada relevante la misma información por parte de los distintos actores implicados? ¿Qué puede motivar o condicionar que una información sea relevante para unos y no para otros?

3. REGULACIÓN Y REALIDAD NO VAN DE LA MANO

A pesar de existir una regulación a priori formalmente exigente, parece que actualmente el proceso de solicitud del CI es un proceso desvirtuado: por distintos motivos, existe el riesgo de que se vea reducido a un mero trámite en el que se prioriza la firma del documento de consentimiento y no el proceso de discusión en sí.

Distintos estudios de investigación han evaluado cómo se lleva a la práctica el proceso de solicitud del CI en los en-

sayos clínicos. Son estudios realizados con distintas metodologías y en distintos contextos que mayoritariamente han evaluado el CI en un estudio concreto, la mayoría están centrados en el punto de vista del paciente, del investigador o, en menor grado, de un evaluador externo; solo una minoría han contrapuesto en el mismo estudio las distintas visiones de los diferentes actores implicados en el ensayo clínico.^{9,10} Sus resultados ayudan a tener una fotografía de la práctica real del CI en los ensayos, de la cual destacaríamos los siguientes aspectos:

- En general, se cumplen los requisitos formales de solicitud del consentimiento, entrega de la documentación al participante y firma del documento. Sin embargo, es frecuente que se firme en el mismo momento en el que se recibe la información sobre el estudio, sin posibilidad de dar un tiempo al paciente, cuando el ensayo lo permite, para pensar o poder consultar con otras personas ajenas al equipo investigador. Además, una proporción importante de pacientes firma el documento de consentimiento sin haber leído la HIP.^{9,10}
- Las HIP son, en general, documentos muy largos, en los que parece que se prima la cantidad de información y no la calidad de la misma. Se ha documentado en distintos estudios de análisis de las HIP el uso de un lenguaje demasiado técnico y con un grado de dificultad demasiado elevado para facilitar la comprensión del público general.^{11,12}
- Se ha documentado la dificultad de percibir la naturaleza experimental del ensayo clínico.¹³ Es frecuente que el paciente no reconozca la distinta natu-

raleza de la investigación clínica y la práctica médica asistencial. Resulta difícil diferenciar sus distintos objetivos: a) responder una pregunta para mejorar el tratamiento de los futuros pacientes en la investigación clínica, y b) ofrecer el mejor tratamiento a un paciente concreto en la asistencia médica.¹⁰

- Una proporción importante de pacientes que participa en los ensayos clínicos desconoce ciertos aspectos que pueden ser relevantes a la hora de decidir acerca de su participación.¹⁴⁻¹⁶ Uno de los más llamativos y más documentados es el desconocimiento sobre la aleatorización como método de asignación del tratamiento que recibe el paciente: en muchas ocasiones el paciente piensa que es el médico quien decide el tratamiento que recibirá durante el estudio. También es relevante el desconocimiento de la posibilidad de recibir un placebo, o de sufrir acontecimientos adversos a lo largo del ensayo.⁹

- A pesar del desconocimiento objetivo de aspectos relevantes del ensayo clínico, los pacientes tienen, en general, una buena percepción de su conocimiento o comprensión. Además, el grado de satisfacción de los pacientes que han participado en ensayos clínicos es elevado, tanto de la información recibida como del proceso de solicitud del CI en sí. No parece que el grado de satisfacción guarde relación con el grado de conocimiento objetivo del paciente.^{13,17-19}

- La información oral que el investigador proporciona al paciente que debe decidir sobre su participación en un ensayo clínico tiene influencia en su decisión. Y aunque los investigadores

valoran como aspectos relevantes los posibles beneficios y los posibles riesgos, sin embargo, se ha documentado que, en general, valoran como poco importantes, a la hora de informar a los pacientes del estudio, aspectos del diseño como la aleatorización o la utilización del placebo.²⁰ Se ha sugerido que esto podría tener relación con el grado de conocimiento de los participantes de estos aspectos del ensayo clínico.⁹

- La obtención de un beneficio personal es la principal motivación de los pacientes que participan en los ensayos clínicos, mientras que los posibles riesgos son un motivo importante para los pacientes que deciden no participar (véase capítulo 4.3).²¹

- Se ha documentado una tendencia, tanto entre los pacientes participantes como en los investigadores, a sobrevalorar los posibles beneficios y a minimizar los posibles riesgos de la participación en un ensayo clínico.²²

- La evaluación de las HIP por parte de los Comités de Ética de la Investigación (CEI) conlleva con frecuencia la solicitud de aclaraciones relacionadas con la HIP.²³

4. ¿DÓNDE ESTÁ EL PROBLEMA? LAS POSIBLES TENSIONES

En base a esta aproximación a la realidad del proceso de solicitud del CI en los ensayos clínicos en nuestro entorno, estamos lejos de poder decir que, en general, es un procedimiento válido. Se han documentado algunas limitaciones del proceso que contribuyen, de una manera u otra, a que no sea un procedimiento realmente libre e informado.

Estas dificultades tienen orígenes y condicionantes diversos.

4.1. El equipo investigador

- Burocratización del proceso

En primer lugar, los excesos del pasado han condicionado una regulación exigente del CI en el ensayo clínico que contribuye, entre otros factores, a la burocratización y banalización de este proceso. Se constata que se da más importancia a la cantidad de información que a la calidad de la misma, se hace más énfasis en la información escrita que en la verbal que deben compartir investigador y paciente, y se limita la idea del CI como proceso a un acto más bien de carácter legal que se reduce a la firma de un documento. La complejidad de las exigencias reguladoras en relación a este proceso influye de manera directa en los distintos actores implicados en el ensayo clínico: en la elaboración de los documentos de información al paciente, en los procedimientos de solicitud del mismo, e incluso en la manera de evaluar de los CEI. Las HIP acaban siendo textos excesivamente largos, algo que, junto al uso de un lenguaje demasiado técnico y una redacción poco clara para los pacientes, los convierte en documentos poco atractivos para su lectura y, finalmente, poco útiles en el proceso de información al paciente.

- Equivocación terapéutica

Otro aspecto importante es la confusión a la que pueden estar sometidos tanto el paciente como el investigador en relación a la naturaleza experimental del ensayo clínico: la llamada «equivocación terapéutica» o «falsa concepción tera-

péutica» (*therapeutic misconception*), o la creencia de que el objetivo de la investigación es la obtención del beneficio terapéutico para el paciente más que la generación de nuevo conocimiento, que puede contribuir a mejorar en el futuro el tratamiento de los pacientes.²⁴⁻²⁷ La confusión entre la investigación clínica y la asistencia médica puede condicionar tanto al investigador (en la manera de informar al paciente) como al paciente (en la manera de interpretar la información recibida). Esta confusión entre los dos ámbitos está relacionada con el posible conflicto que sufre el investigador por el hecho de ejercer un doble papel, es decir, ser al mismo tiempo el médico que asiste al paciente y el investigador responsable del estudio en el centro. Se ha documentado que el propio investigador está inmerso en la llamada «equivocación terapéutica»: tiende a minimizar la naturaleza experimental del ensayo y ver la participación del paciente como un acto asistencial.²⁸⁻³⁰ En este contexto, pues, es más probable que el investigador asuma y haga suya la decisión sobre la participación en el ensayo que le delega el paciente. A pesar de que se ha documentado que la inclusión de pacientes en un ensayo es mayor cuando el investigador es el médico habitual del paciente, también se ha observado que la visión que tiene el investigador sobre la participación del paciente en el proceso de solicitud del CI no necesariamente tiene que coincidir con la del propio paciente (véase capítulo 4.1).³¹

- Dependencia del médico

Al hecho antes mencionado, se suma la circunstancia de que los pacientes, en

situación de enfermedad, pueden vivir una cierta dependencia del médico, con la posibilidad de una percepción desigual de la relación médico/paciente. Que el médico que les atiende sea a la vez el investigador del estudio puede contribuir, por un lado, a la delegación en aquel de su decisión de participar en el estudio; y por otro, a que el paciente perciba una cierta obligación de aceptar la invitación a participar, o incluso de continuar en el mismo (véase capítulo 4.4). En este sentido se ha documentado el hecho de que el médico habitual sea el investigador del ensayo clínico es un factor que favorece la mayor inclusión de pacientes en él.³²

- Manejo de la incertidumbre

El manejo de la incertidumbre implícita en el ensayo clínico puede ser otra dificultad para los investigadores que solicitan el CI a los participantes potenciales. El investigador puede estar asumiendo algunas premisas que no siempre le resultan fáciles de sobrellevar: existe una incertidumbre que motiva la realización de un estudio de investigación, y por este motivo se propone al paciente participar en un ensayo que pretende responder a una pregunta concreta. En algunos estudios que han evaluado la percepción del investigador en relación al proceso de CI, se ha documentado que parte de los investigadores opinan que el proceso de información para solicitar el CI puede ocasionar un aumento de la ansiedad de los pacientes.¹⁹ Existe el riesgo de que esta visión del trato de la incertidumbre por parte del investigador condicione la manera de informar a los pacientes que están valorando su participación.^{28,33}

- Valoración de los beneficios y riesgos

Otro aspecto a considerar es que tanto los pacientes como los investigadores pueden estar sujetos a una sobrevaloración de los posibles beneficios de la participación en el estudio y una infravaloración de los riesgos.^{22,26} Existe la posibilidad de que lo que se plantea responder el ensayo sea presentado al paciente como un posible beneficio de su participación. Por ello, es importante prestar atención a la posible influencia o inducción que estos aspectos pueden tener en la decisión del paciente.

- Condicionantes del entorno asistencial

Otros aspectos que pueden condicionar el proceso por parte del investigador pueden ser la falta del tiempo y el espacio necesarios para hacer posible el diálogo o la discusión con el paciente. También, la presión asistencial y la presión para incluir pacientes en el estudio pueden ser determinantes.²⁸ A pesar de que una mayor comprensión del ensayo clínico no tiene por qué ir en detrimento de la voluntad del paciente de participar, este aspecto merece ser considerado como un factor que pudiera tener una influencia.

- Habilidades de comunicación

Las capacidades de los investigadores en el proceso de solicitud del CI son otra posible limitación, tanto por el posible desconocimiento de las exigencias reguladoras, como por la falta de experiencia y de habilidades en la comunicación con el paciente.²⁸ Estas habilidades no se priorizan en las etapas de formación del personal sanitario.

4.2. *El promotor*

La mayor parte de los ensayos clínicos realizados en nuestro entorno son promovidos por la industria farmacéutica. El promotor es responsable de elaborar la HIP y definir la manera como se debe manejar el flujo de información durante todo el estudio. La cantidad de información de las HIP 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 HIP 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 HIP, pero habitualmente el problema es más bien la falta de información y no el exceso.²³

A pesar de que el CI en los ensayos clínicos ha sido y sigue siendo objeto de mucho debate, no es el único elemento a considerar para poder valorar la ética de un ensayo como proyecto de investigación.³⁴ Otro de los aspectos a tener en cuenta es la valoración de la aparición de nueva información durante el curso del ensayo que pueda ser relevante para la

decisión del paciente de mantenerse en el estudio. La falta de discriminación de la información antes mencionada también afecta a esta nueva información: la regulación exige en estos casos el consentimiento de todos los pacientes incluidos en el ensayo, sin embargo, algunos autores han defendido una cierta individualización del consentimiento según algunos criterios como el tipo de información nueva, la posibilidad de acciones preventivas, o si el paciente está en el periodo de tratamiento o en el periodo de seguimiento del ensayo.³⁵ A menudo, la aparición de nueva información durante el ensayo, derivada de otros estudios o de un análisis intermedio del propio estudio, es evaluada por un Comité Independiente de Monitorización de Datos que analiza los datos y recomienda al promotor si se debe modificar algún aspecto del protocolo, si se comparte o no la información con los sujetos participantes, e incluso, si es necesario el consentimiento. Esta decisión es comunicada a los CEI como una información de seguimiento: la decisión sobre si la nueva información es o no relevante para el participante no es fácil,³⁶ y a pesar de que no hay unas guías claras, se han propuesto algunas recomendaciones.³⁷

4.3. *El Comité de Ética de la Investigación*

Una de las tareas importantes de los CEI en la revisión de los proyectos de investigación, y en especial en los ensayos clínicos, es la revisión de cómo está previsto en el protocolo el procedimiento de solicitud del CI y la información escrita que se va a entregar a los pacientes, es

decir, la HIP y el documento de CI.^{38,39} Para ello, necesitan tener conocimientos acerca de los requisitos normativos sobre el contenido de la información, y sobre cuál es la mejor forma de tratarla. Los CEI, en el ejercicio de su responsabilidad de proteger los derechos de los participantes, revisan las HIP, las cuales a menudo son motivo de solicitudes de aclaraciones en la evaluación inicial del proyecto.²³ Aunque esta revisión contribuye a la mejora de las HIP, existe, sin embargo, el riesgo de que los CEI sean igualmente presos de una visión legalista del CI y se pronuncien más sobre aspectos de carácter formal que sobre aspectos de fondo. También existe el riesgo de que los CEI caigan en una actitud, a nuestro entender, de protección mal entendida del paciente, pues el paciente que decide participar en un ensayo debe tener claro que existe un compromiso por parte de las distintas partes implicadas, incluido él mismo. Entendemos, a modo de ejemplo, que si un paciente a priori no tiene claro que participar en el ensayo clínico implica seguir de manera adecuada la pauta de tratamiento, o informar al médico del ensayo de lo que le suceda durante el periodo de estudio, no es un buen candidato para participar en el ensayo. Por lo tanto, estos aspectos deben quedar claros en el proceso de información y evitar hablar en estos términos, tanto en la información escrita como en la verbal, puede suponer no proteger de manera adecuada a los participantes.

La impresión es que los CEI priorizan en esta tarea la revisión de las HIP, más que el proceso de solicitud en sí. Para poder hacer una evaluación del proceso de solicitud del CI en los ensayos clíni-

cos del centro, el CEI necesitaría, entre otras cosas, disponer de unos recursos de los que en pocas ocasiones dispone, y estar dispuesto a asumir un papel de supervisión más directo del proceso de CI, algo que puede no ser fácil. De hecho, los CEI tienen entre sus responsabilidades el seguimiento de los ensayos clínicos, pero por distintos motivos, priorizan la evaluación inicial de estos más que su seguimiento.

Otro aspecto a tener en cuenta en relación a la tarea de los CEI es la falta de uniformidad en los criterios que utilizan tanto para la formación propia de sus miembros como para la exigida a los equipos de investigación evaluados, o en los que utilizan para la valoración de las HIP.

4.4. El legislador

Ya se ha comentado el riesgo de una excesiva regulación del CI en los ensayos clínicos. Existen algunas leyes y regulaciones que identifican de manera exhaustiva la información que se debe dar al paciente en distintos aspectos relacionados con los ensayos en relación, por ejemplo, a la utilización de las muestras biológicas obtenidas una vez finalizado el mismo.⁴⁰ Debido a que, tanto los promotores que elaboran los documentos de información como los CEI, deben tener en cuenta los requisitos legales de los ensayos, este exceso de regulación puede contribuir a que unos y otros se centren más en determinados aspectos que, aun siendo requisitos legales, quizás no son relevantes para la toma de la decisión de los pacientes. Por último, los CEI, en su tarea de evaluar los aspectos éticos,

metodológicos y legales de los ensayos, pueden también ser presos de las exigencias reguladoras, generándose así tensiones entre lo que consideran adecuado y lo que la ley exige o permite al respecto.

5. LAS POSIBLES VÍAS DE MEJORA

El proceso de solicitud del CI en los ensayos clínicos es, como hemos comentado, un proceso de la investigación biomédica que está muy regulado. Como en muchos otros aspectos de nuestras vidas, los errores del pasado han puesto de manifiesto la necesidad de regular el proceso, y a priori, uno piensa que establecer unas normas es imprescindible y positivo. La incorporación del cumplimiento de los principios éticos en la regulación de la investigación biomédica ha tenido, sin duda, impacto en la manera como se lleva a cabo la investigación. En relación al proceso del CI en los ensayos clínicos, sin embargo, parece existir una disparidad entre lo que las normas exigen y la realidad. Nos encontramos, en general, con la corrección de los procedimientos del CI descritos en los protocolos de ensayos clínicos, pero ante un cierto desconocimiento e inquietud acerca de la realidad del proceso en sí. La sensación es que, en lugar de más regulaciones, lo que necesitamos es modificar ciertos aspectos del proceso desde sus diversas vertientes. Esta es una tarea que debería implicar a muchos de los involucrados en la investigación clínica. Las posibilidades de éxito de las estrategias de mejora serían mayores si se aplicaran desde los distintos ámbitos y de manera coordinada.

5.1. *El equipo investigador*

• Competencia del paciente

Como se ha comentado, para que el proceso de consentimiento sea válido se requiere que el sujeto sea competente y esté capacitado para tomar una decisión libre e informada. En el contexto asistencial, la evaluación de la competencia del paciente para tomar decisiones de salud es una responsabilidad del médico que le atiende. Se ha documentado una infradetección de la falta de competencia de los pacientes para tomar decisiones y una elevada variabilidad entre los médicos al valorarla. Algunos autores han propuesto criterios para evaluar la competencia de los pacientes para tomar sus decisiones de salud, con la idea de ser sistemáticos y asumiendo que es necesario un elevado grado de sospecha para mejorar su detección.⁴¹ Los criterios propuestos incluyen: a) la capacidad para expresar la decisión o elección; b) la comprensión de la información relevante; c) la apreciación de la situación y sus consecuencias, y d) el razonamiento de las otras alternativas terapéuticas. Se considera que la competencia del paciente se debe presumir de entrada, teniéndose que demostrar la incompetencia; por lo tanto, la sospecha de incompetencia es importante y se considera que es necesaria su evaluación, por ejemplo, cuando el paciente acepta con facilidad que se le practiquen procedimientos muy invasivos, molestos o peligrosos sin ponderar los riesgos y los beneficios. Se han desarrollado instrumentos, como el MacArthur Competence Assessment Tool (MacCat-T), que permiten al médico evaluar la

competencia del paciente. En el terreno de los ensayos clínicos, el investigador, que juega un papel fundamental en el proceso del CI, es la persona que debe valorar la competencia del paciente para decidir sobre su participación en el ensayo y, según esta valoración y los procedimientos previstos en el protocolo del mismo, transmitir la información necesaria para ello.

- Hoja de información para el paciente

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 HIP (principalmente, reducir la longitud de las mismas) no han documentado un resultado satisfactorio en la comprensión de los sujetos participantes.^{42,43} 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.

- Información verbal y comprensión de los pacientes

Parece que las estrategias que van dirigidas hacia las actividades del investigador son las que mejores resultados consiguen.^{44,45} Las que más facilitan la comprensión del paciente de los aspectos del ensayo clínico son aquellas

dirigidas a mejorar la interacción del paciente con el investigador, señalando la importancia de la información oral transmitida por este. Como se ha apuntado anteriormente, se ha sugerido una posible relación entre los aspectos del ensayo que son más y menos conocidos por los pacientes con los aspectos del mismo que el investigador valora como de mayor y de menor importancia a la hora de informar a los pacientes.^{9,46,47} Se ha documentado que las estrategias que más pueden mejorar la comprensión de los pacientes son aquellas en las que el investigador evalúa y se asegura de que el paciente ha comprendido los aspectos importantes del estudio antes de tomar la decisión de participar o no.

- Posibles conflictos: doble papel del médico/investigador

La realización de estudios de investigación clínica por parte de médicos que realizan sus tareas asistenciales es un aspecto que ha sido motivo de discusión. A pesar de que la convivencia entre ambas tareas tiene efectos positivos en ambas direcciones, el doble papel del médico-investigador ha sido y es objeto de discusión por la posibilidad de que se presente un conflicto de intereses: dar el mejor tratamiento al paciente y, a la vez, dar respuesta a la pregunta del ensayo. A nuestro entender, la transparencia y la honestidad son una buena manera de afrontar esta problemática.

- La distinción clara entre los objetivos de la asistencia médica y los de la participación en un ensayo debe quedar bien explicitada en el proceso de información al paciente. Además, la incertidumbre (que también aparece

en cierta medida en la práctica clínica asistencial) es un aspecto fundamental, relevante y propio de la realización de un ensayo clínico: la incertidumbre está en el origen del planteamiento del ensayo, y como tal, se debe plantear al paciente antes y durante la realización del mismo. Como se ha comentado, el investigador puede tener dificultades en la transmisión de la incertidumbre,²⁸ pero esta debería ser un elemento clave de la información proporcionada al paciente que tiene que valorar su participación en un ensayo. En este sentido, sería bueno que, cuando fuera factible, se facilitara al paciente la posibilidad de poder consultar con otras personas ajenas a la investigación.³⁰

- Para minimizar la llamada *equivocación terapéutica* sería deseable que tanto la información escrita como la oral proporcionada por parte del médico investigador sirvieran para diferenciar de manera clara qué procedimientos se realizan solo por el mero hecho de participar en el ensayo clínico y cuáles no. Esta es una información concreta que puede ayudar al paciente a situarse en el contexto.
- Es también la incertidumbre acerca de los resultados de las intervenciones evaluadas la que justifica la aleatorización, es decir, la asignación del tratamiento de los pacientes al azar. En muchos estudios se ha evidenciado la dificultad de comprensión y aceptación de la aleatorización por parte de los pacientes, así como la dificultad que supone para los investigadores explicarla. La aleatorización impone un cambio en la relación médico-

paciente, y esto puede explicar ciertas dificultades: a los pacientes les cuesta aceptar que no sea el médico quien les asigne el tratamiento, y a los médicos les cuesta ver la necesidad de explicar la aleatorización a los participantes potenciales. Explicar por parte del investigador en qué consiste y para qué sirve la aleatorización es también una manera de profundizar en la naturaleza experimental del ensayo clínico a lo largo de la discusión.

- Otro aspecto clave en el proceso es la información acerca de la relación beneficio/riesgo de la participación del paciente en el ensayo. La manera en que se presenta al participante la información sobre los beneficios y los riesgos puede ser determinante. Es este un aspecto especialmente susceptible de vulnerar el principio de autonomía, ya que la obtención de un beneficio personal es una motivación importante para los participantes en un ensayo y un elemento importante a considerar en la toma de la decisión de los mismos.²¹ Se ha documentado una tendencia a la sobrevaloración de los posibles beneficios de la participación entre los pacientes que colaboran en los ensayos clínicos. Por otro lado, los riesgos son aspectos importantes y que preocupan a los pacientes a la hora de valorar su participación: en algunos estudios se ha documentado también una tendencia a la infraestimación de los mismos, tanto por parte del paciente como del investigador. Así pues, dotar al paciente de la información necesaria para que pueda hacer una valoración de la relación beneficio/riesgo es un paso nece-

sario para que su decisión sea válida. Ello requiere una explicación clara y concreta de los posibles beneficios para el participante, diferenciando claramente los beneficios potenciales para el paciente concreto de los posibles beneficios en la mejora del conocimiento de cara a los futuros pacientes. Por otro lado, la explicación acerca de los riesgos del participante en el ensayo debería, cuando proceda, diferenciar de manera clara los riesgos inherentes a las intervenciones evaluadas, de los riesgos que se añaden por el hecho de participar en el mismo.

- **Modificación del proceso de solicitud del consentimiento informado**

El investigador tiene un cierto margen de control del proceso de solicitud de CI para favorecer la posibilidad de diálogo con el paciente. Sin embargo, es un requisito imprescindible que el investigador dé al mismo la importancia que merece, superando así la visión burocrática del proceso que se ha observado en algunos estudios. La implicación del investigador en la reivindicación del ejercicio de autonomía real del paciente a la hora de decidir puede tener una influencia importante en los resultados del proceso. El establecimiento de un clima real de discusión con el paciente, que favorezca la posibilidad de efectuar preguntas (en caso de dudas), y animar a consultar con otras personas independientes al estudio (cuando este lo permita), son algunos de los aspectos que el investigador tiene en general en su mano. Otro aspecto en el que el investigador podría tener un papel relevante sería en el de favorecer la lectura

de la HIP por parte del paciente, ya que se ha visto que esto podría mejorar su comprensión de los aspectos clave del ensayo. Sin embargo, a pesar de que los responsables de los centros firman unos documentos conforme a los cuales los investigadores disponen de las condiciones adecuadas para llevar a cabo sus responsabilidades, la realidad es que existen limitaciones de tiempo y espacio para realizar de manera adecuada el proceso de solicitud del CI. Las apretadas agendas asistenciales de los médicos pueden condicionar unas condiciones no favorables a la interacción con el paciente al que se invita a participar en un ensayo clínico.

- **Utilización de medios audiovisuales en el proceso de solicitud del CI**

Se ha evaluado en algún ensayo clínico con asignación aleatoria, pero parece que no hay suficientes pruebas de que su utilización mejore el conocimiento o la satisfacción de los pacientes, ni tampoco parece claro que tenga un efecto en la capacidad de decisión ni en la voluntad de participación.⁴⁹

5.2. *El Comité de Ética de la Investigación*

La revisión de los protocolos de ensayos clínicos incluye la del apartado de aspectos éticos, en los que se describe cómo está previsto realizar el procedimiento de solicitud del CI y la de la información escrita que se entrega al paciente. El seguimiento de los ensayos es también una responsabilidad del CEI. Las tareas de seguimiento más habituales se centran habitualmente en la eva-

luación de las enmiendas al protocolo y la HIP, y en la revisión de la información de seguridad que aparece a lo largo del estudio. Es poco frecuente que los CEI realicen, dentro de sus tareas habituales de seguimiento, la evaluación de cómo se desarrolla en realidad la solicitud del CI. La evaluación de este proceso permitiría conocer de primera mano la realidad del proceso de CI en su centro, pero también permitiría establecer un contacto con el investigador que podría ser objeto de reflexión e intervención, en caso que fuera necesario. Los CEI de los centros deberían ser una referencia para los investigadores en lo relativo a la ética de la investigación, y, en este sentido, el CI es un aspecto nuclear.

A pesar de que tanto los promotores como los CEI tienen unas exigencias de cara a los investigadores, la sensación es que el cumplimiento formal de las mismas —por ejemplo, a través de la presentación de certificados de formación en las Normas de Buena Práctica Clínica, o la demostración de una previa experiencia o participación en ensayos clínicos— no garantiza las habilidades necesarias para llevar a cabo las responsabilidades del investigador, ni en general ni específicamente en el procedimiento del CI.

Creemos que los CEI pueden ser un motor de la formación de los investigadores en sus centros. Sería deseable que las exigencias del CEI acerca de los requisitos que tienen que cumplir los investigadores fueran en paralelo a unas tareas de formación de los mismos. La conveniencia de cubrir estas necesidades de formación parece ser tan relevante en los ensayos promovidos por la

industria farmacéutica como en los de promoción independiente, en los que a menudo el médico investigador es a su vez promotor y, por lo tanto, responsable de definir como se prevé el proceso del CI, elaborar las HIP y llevar a cabo la solicitud del CI a los pacientes.²³

5.3. *El promotor*

Como responsable de la elaboración de las HIP, el promotor tiene en su mano la posibilidad de reducir la extensión y complejidad de las mismas a fin de facilitar su lectura y comprensión. Superar la visión de la HIP como un documento más bien defensivo frente a posibles conflictos con los sujetos que participan en el ensayo clínico es un elemento indispensable para mejorarlas. Además, el promotor, al redactar la HIP, debe seleccionar, de entre toda la información que dispone, cuál es la que incluye en la HIP (tanto en el momento inicial como cuando surge nueva información durante el curso del ensayo). No discriminar la información relevante de la no relevante, y delegar esta tarea al investigador y al paciente (que es el que menos conocimientos tiene para hacerlo) es hacer el trabajo a medias. Un ejemplo de ello es la información de seguridad, que, en general, se incluye de manera muy exhaustiva en la HIP.

5.4. *El legislador*

Cuando lo especificado en la legislación se aleja de la realidad del legislado, es bueno reconsiderar si hay que cambiar la ley o hay que mejorar la realidad. Los aspectos del CI son críticos en la protec-

ción de los pacientes que participan en los estudios de investigación, y en especial, en los ensayos clínicos. Sin embargo, la fotografía actual del proceso lleva a la siguiente reflexión: introducir una mayor flexibilidad en la regulación del CI en el ensayo clínico podría facilitar una mayor capacidad de adaptación a las circunstancias individuales de cada ensayo. Rebajar las exigencias centradas en los aspectos formales del CI pudiera traducirse en una menor burocratización del mismo, y ello podría repercutir en priorizar más los aspectos de fondo. Las características básicas de un CI válido en los ensayos clínicos (esto es, libre e informado) son aspectos nucleares del proceso, que son simples palabras en las leyes pero que son difíciles de conseguir, y especialmente difíciles de demostrar.

6. CONCLUSIONES

El CI informado es la aplicación práctica del principio de autonomía de la bioética. En el contexto de los ensayos clínicos, es el proceso a través del cual un paciente es invitado a participar en un estudio y toma la decisión de participar o no, de manera libre y a partir de la valoración de una información que ha sido capaz de analizar y elaborar de acuerdo con sus valores. Sin embargo, el CI tiene también una dimensión legal que en el contexto de los ensayos clínicos puede condicionar en gran medida la manera como se lleva a cabo. Distintas normativas definen como tiene que ser el CI en los ensayos clínicos utilizando distintos términos que pueden ser objeto de interpretación: parece que existe poco consenso sobre cuál es la

información relevante para el paciente a la hora de tomar la decisión.

El estudio de la realidad del CI 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. La cuestión es: ¿un consentimiento que no sea informado puede ser un consentimiento libre? Son distintos los aspectos de los ensayos que favorecen esta realidad del proceso del CI y sobre los cuáles tendría sentido incidir de manera especial.

- La exigente regulación formal del proceso de CI en los ensayos clínicos no se traduce en una realidad en la que se garanticen los requisitos básicos del proceso.
- Existe una desvirtuación del proceso de CI: se constata una cierta visión burocrática, que reduce el proceso a un trámite centrado en la firma de un documento de consentimiento. La invitación que hace un investigador a un paciente para participar en un ensayo clínico tendría que ser un proceso bidireccional, en el que debería existir una fase de información al paciente por parte del investigador, una discusión entre ambos sobre los aspectos relevantes para la toma de decisión del paciente, y, finalmente, la toma de la decisión por parte del paciente que se ve reflejada en el acto de firma del documento de CI.
- Se prioriza la información escrita, tanto por parte de los investigadores y promotores como de los evaluadores.

Esta información escrita es demasiado extensa y poco adecuada para informar a los pacientes: demasiada información, sin discriminación de lo que es más o menos importante, y elaborada de manera poco comprensible para los pacientes.

- Se prioriza el CI inicial para participar en el ensayo clínico, pero se desatiende, tanto por parte del promotor como del investigador y de los evaluadores, el proceso de información y decisión de continuar en el estudio a lo largo de su curso.

- Existe una interrelación importante entre la asistencia médica y la investigación clínica que es positiva. Sin embargo, se deberían tener muchas precauciones en la correcta diferenciación entre los dos ámbitos cuando se invita a un paciente a participar en un ensayo clínico.

- En la mejora del proceso de CI, se deberían focalizar los esfuerzos en el investigador, ya que tiene un papel central en el mismo. Existen datos que indican la importancia que tiene la información oral que proporciona el investigador en el grado de conocimiento de los pacientes, y a la vez, parece que la mejora de su interacción con el paciente es la mejor estrategia para mejorar el resultado final de la comprensión de los pacientes acerca del estudio en el que participan.

- El investigador tiene la posibilidad de modificar ciertos aspectos del proceso de solicitud del CI que se asocian a una mejor comprensión de los pacientes: dar tiempo para la reflexión en los casos que sea posible, favorecer la formulación de preguntas y la discusión con el paciente, asegurarse de la comprensión de la información relevante, y animar a la lectura de la HIP.

- Las intervenciones dirigidas a modificar las HIP no se traducen de manera clara en una mejora de los resultados del CI en los ensayos clínicos.

- El CEI debería centrar más sus esfuerzos en el seguimiento del proceso del CI en los ensayos clínicos del centro, y realizar acciones dirigidas al investigador. Una forma de realizar acciones de mejora en los CEI sería llevar a cabo estudios sobre la realidad del proceso, establecer circuitos que permitieran una mayor interacción con los investigadores, y establecer una exigencias en términos de habilidades de los investigadores que se acompañen de acciones formativas por parte del CEI.

REFERENCIAS

1. Código de Nuremberg. JAMA. 1997; 276: 1691.
2. Declaración de Helsinki. Disponible en: http://www.wma.net/es/30publications/10policies/b3/17c_es.pdf. Consultado el 4 de mayo de 2013.
3. National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research. The Belmont Report. 1979; Washington, DC: US Government Printing Office. Disponible en: http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/04/briefing/4028b1_06_belmont%20report.pdf. Consultado el 4 de mayo de 2013.
4. Directive 2001/20/EC of the European Parliament and the Council of 4 Apr 2001 on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of Member States relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials in medicinal products for human use. 1 May 2001. L 121: 34-44.
5. Real Decreto 223/04, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayo clínicos con medicamentos. Disponible en: <http://www.boe.es/boe/dias/2004/02/07/pdfs/A05429-05443.pdf>. Consultado el 4 de mayo de 2013.
6. The Common Rule (45 CFR Part 46). Disponible en <https://www.hhs.gov/ohrp/policy/ohrregulations.pdf>. Consultado el 4 de mayo de 2013.
7. CIOMS: International ethical guidelines for biomedical research involving human subjects (2002). Disponible en: https://www.cioms.ch/publications/layout_guide2002.pdf. Consultado el 4 de mayo de 2013.
8. ICH Good Clinical Practice (1996). Disponible en: http://www.aemps.es/industria/inspeccionBPC/docs/guia-BPC_octubre-2008.pdf. Consultado el 4 de mayo de 2013.
9. Joffe S, Cook E, Cleary P, Clark J, Weeks J. Quality of informed consent in cancer clinical trials: a cross-section survey. *Lancet*. 2001; 358: 1772-7.
10. Hereu P, Pérez E, Fuentes I, Vidal X, Suñé P, Arnau JM. Consent in clinical trials: what do patients know? *Contemp Clin Trials*. 2010; 31: 443-6.
11. Paasche-Orlow MK, Taylor HA, Brancati FL. Readability standards for informed-consent forms as compared with actual readability. *N Engl J Med*. 2003; 348: 721-6.
12. Ordovás JP, Lopez E, Urbierta E, Torregrosa R, Jiménez V. 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.
13. Ordovás P y Grupo Econsec. Estudio observacional y prospectivo del consentimiento informado de los pacientes en ensayos clínicos con medicamentos. *Med Clin (Barc)*. 2008; 131: 422-5.
14. Kodish E, Eder M, Noll RB, et al. Communication of randomization in childhood in leukemia trials. *JAMA*. 2004; 291: 470-5.
15. Williams BF, French JK, White HD. Informed consent during the clinical emergency of acute myocardial infarction (HERO-2 consent sub-stu-

- dy): a prospective observational study. *Lancet*. 2003; 361: 918-22.
16. Yuval R, Halon DA, Merdler A, et al. Patient comprehension and reaction to participating in a double-blind randomized clinical trial (ISIS-4) in acute myocardial infarction. *Arch Intern Med*. 2000; 160: 1142-6.
 17. Bertoli A, Strusberg I, Fierro G, Ramos M, Strusberg AM. Lack of correlation between satisfaction and knowledge in clinical trials participants: a pilot study. *Contemp Clin Trials*. 2007; 28: 730-6.
 18. Stryke JE, Wray RJ, Emmons KM, Winer E, Demetri G. Understanding the decision of cancer clinical trial participants to enter research studies: factors associated with informed consent, patient satisfaction, and decisional regret. *Patient Educ Couns*. 2006; 63: 104-6.
 19. Edwards SJ, Lilford RJ, Hewinson JL. The ethics of randomised controlled trials from the perspectives of patients, the public, and the healthcare professionals. *BMJ*. 1998; 317: 1209-12.
 20. Dal-Ré R. Elements of informed consent in clinical research with drugs: a survey of Spanish clinical investigators. *J Intern Med*. 1992; 231: 375-9.
 21. Tait AR, Voepel-Lewis T, Malviya S. Participation of children in clinical research. Factors that influence a parent's decision to consent. *Anesthesiology*. 2003; 99: 819-25.
 22. Bergnmar M, Molin Knowledge and understanding among cancer patients consenting to participate in clinical trials. *Eur J Cancer*. 2008; 44: 2627-33.
 23. López-Parra M, Moreno-Quiroga Coloma, Lechuga-Pérez J. Revisión de las observaciones más frecuentes en la hoja de información al paciente para ensayo clínicos. *Med Clin (Barc)*. 2012; 139: 176-9.
 24. Appelbaum PS, Roth LH, Lidz CW, Benson P, Winslade W. False hopes and best data: consent to research and the therapeutic misconception. *Hastings Cent Rep*. 1997; 17: 20-4.
 25. Henderson GE, Churchill LR, Davis AM, et al. Clinical trials and medical care: defining the therapeutic misconception. *PLoS Med*. 2007; 4: e324.
 26. Lidz CW, Appelbaum PS, Grusso T, Renaud M. Therapeutic misconception and the appreciation of risks in clinical trials. *Soc Sci Med*. 2004; 58: 1689-97.
 27. Woodwars B. Challenges to Human Subject Protections in US Medical Research. *JAMA*. 1999; 282: 1947-52.
 28. Ross S, Grant A, Consell C, Gillespie W, Russell I, Prescott R. Barriers to participation in randomized controlled trials: a systematic review. *J Clin Epidemiol*. 1999; 52: 1143-56.
 29. Macklin R. La ética y la investigación clínica. Cuadernos de la Fundación Víctor Grifols y Lucas. 2010; 23. Disponible en: <http://www.fundaciogrifols.org/polymitaImages/public/fundacio/Publicacions/PDF/cuaderno23.pdf>. Consultado el 4 de mayo de 2013.
 30. De Vries MV, Houtlosse M, Wit JM, et al. Ethical issues at the interface of clinical care and research practice in pediatric oncology: a narrative review of parent's and physicians' experiences. *BMC Med Ethics*. 2001; 12: 18

31. Tait AR, Voepel-Lewis T, Robinson A, Malviya S. Priorities for disclosure of the elements of informed consent of research: a comparison between parents and investigators. *Paediatr Anaesth*. 2002; 12: 336.
32. Sheber NS, Powe NR, Braunstein JB. Personal physicians as study investigators: Impact on patients' willingness to participate in clinical trials. *Contemp Clin Trials*. 2009; 30: 227-32.
33. Chopra V, Davis M. In search of equipoise. *JAMA*. 2011; 305: 1234-5.
34. Emmanuel EJ, Wendler D, Grady C. What makes clinical research ethical? *JAMA*. 2000; 283: 2701-11.
35. Dal-Ré R, Avendaño C, Gil-Aguado A, Gracia D, Caplan AL. When should re-consent of subjects participating in a clinical trial be requested? A case-oriented algorithm to assist in the decision-making process. *Clin Pharmacol Ther*. 2008; 83: 788-93
36. Miller FG, Wendler D. Is it ethical to keep interim findings of randomised controlled trials confidential? *J Med Ethics*. 2008; 34: 198-201.
37. Peppercorn J, Buss WG, Fost N, Godley P. The dilemma of the data-safety monitoring: provision of the significant new data to research participants. *Lancet*. 2008; 371: 527-9.
38. Comité Director de la Bioética. Guía para los miembros de los Comités de Ética de Investigación. Consejo de Europa. 2012.
39. World Health Organization. Standards and operational guidance for ethics review of health-related research with human participants. Disponible en http://www.who.int/ethics/publications/research_standards_9789241502948/en/. Consultado el 29 de julio de 2013.
40. Ley 14/2207, de 3 de julio, de Investigación Biomédica. Disponible en: <http://www.boe.es/boe/dias/2007/07/04/pdfs/A28826-28848.pdf>. Consultado el 4 de mayo de 2013.
41. Appelbaum PS. Assessment of patient's competence to consent to treatment. *N Eng J Med*. 2007; 357: 1834-40.
42. Beardsley E, Jefford M, Mileskin L. Longer consent forms for clinical trials compromise patients understanding: so why are they lengthening? *J Clin Oncol*. 2007; 25: e13-e14.
43. Coyne CA, Xu R, Raich P, et al. Randomized, controlled Trial of an easy-to-read informed consent statement for clinical Trial participation: A study of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2003; 21: 836-42.
44. Flory J, Emmanuel E. Interventions to improve research participant's understanding in informed consent for research. A systematic review. *JAMA*. 2004; 292: 1593-601.
45. Hazen RA, Drotar D, Kodish E. The role of the consent documents in informed consent for pediatrics leukemia trials. *Contemp Clin Trials*. 2007; 28: 401-8.
46. Wade J, Donovan JL, Lane A, Neal DE, Hamdy F. It's not just what you say, it's also how you say it: opening the black box of informed consent appointments in randomised controlled trials. *Soc Sci Med*. 2009; 68: 2018-28.

47. Jefford M, Moore R. Improvement on informed consent and the quality of consent documents. *Lancet Oncol.* 2008; 9: 485-93.
48. Ryan RE, Prictor MJ, McLaughlin KJ, Hill SJ. Audio-visual presentation of information for informed consent for participation in clinical trials. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 1: CD003717.