
El marco legal y ético

*E. Barceló Colomer
N. Teribas i Sala
J. Jiménez Villa*

Este capítulo de este libro pretende ofrecer una visión general de cuál es la situación jurídica a nivel internacional, concretamente en Europa, y en España, para encuadrar el marco legal en el que debe desarrollarse la investigación con humanos. No es nuestro objetivo, en aras de la brevedad, hacer una reseña exhaustiva del contenido de todas y cada una de las normas y disposiciones legales sobre la materia, ni tampoco de las declaraciones y guías internacionales que recogen los principios éticos que deben regir la investigación con humanos, puesto que su texto completo es fácilmente accesible para el lector en otras fuentes.

Guías y recomendaciones internacionales

Al iniciar este somero repaso a los documentos más significativos a nivel internacional sobre investigación con humanos, se debe mencionar el antecedente histórico que marcó indiscutiblemente su elaboración. La trágica experiencia del régimen nazi del III Reich, durante el cual se realizaron numerosos experimentos criminales con humanos (prisioneros de guerra y civiles), sin ningún control y con total vulneración de los derechos fundamentales de la persona y en contra de su dignidad, supuso una especial sensibilización de las máximas esferas internacionales. Así, después de los procesos de Nuremberg, donde fueron procesados los médicos del régimen nazi por sus prácticas de experimentación, se formuló ya el primer documento que ha servido de referente en este ámbito: el «Código de Nuremberg», de 1947. Dicho documento formula por primera vez los postulados éticos que deben regir la experimentación con humanos, recogiendo la necesidad del consentimiento informado y libre de la persona plenamente capaz, el adecuado balance de riesgos y beneficios, la protección de los individuos ante los posibles perjuicios y lesiones que pueda causar la investigación, la libre retirada del experimento, etc.

Después del Código de Nuremberg, no será hasta junio de 1964 cuando la Asamblea Médica Mundial, organismo gubernamental, formula la conocida «Declaración de Helsinki» en su primera versión. Ésta ha sido revisada en diversas ocasiones (Tokio, 1975, Venecia 1983, Hong Kong 1989, Somerset West 1996, Edimburgo 2000), y la última de ellas ofreció un redactado sustancialmente distinto del inicial e incorporó con mayor detalle los aspectos relacionados con la protección del individuo que se somete a experimentación, especialmente los colectivos más vulnerables (menores, personas incompetentes, etc.), y la necesidad de dirigir el beneficio de la investigación a la población investigada, sobre todo cuando ésta se realiza en países del Tercer Mundo.

La Declaración de Helsinki se ha convertido en referente de toda la normativa que se ha desarrollado en este ámbito en todos los países, tanto del entorno europeo como en Estados Unidos y Asia.

A pesar de la formulación del Código de Nuremberg de 1947 y de la Declaración de Helsinki de 1964, no toda la investigación realizada en las décadas de los años sesenta y setenta fue éticamente correcta ni se realizó salvaguardando los derechos de los pacientes. Como muestra de ello debe citarse un artículo publicado en el *New England Journal of Medicine* por parte de un profesor de la Universidad de Harvard, donde sacaba a la luz distintos trabajos de investigación realizados en Estados Unidos, algunos de ellos duraron muchos años, en los que de forma manifiesta se había procedido sin respetar el derecho básico de autonomía de los pacientes implicados, en nombre de la «investigación científica» y sus supuestos beneficios para la humanidad.

En 1978, la «National Commission for the protection of human subjects of biomedical and behavioral research» americana, formula, a través del conocido *Informe Belmont*, los tres principios éticos básicos que deben regir la investigación con humanos: principio de autonomía (mediante el consentimiento informado), principio de beneficencia (a través de la correcta valoración de riesgos y beneficios) y principio de justicia (a partir de la adecuada selección de los individuos). A su vez, el documento analiza la distinción entre investigación y práctica médica, frontera a veces borrosa ya que, con frecuencia, se da simultáneamente y sin que exista una correcta determinación del término «investigación» o «práctica experimental».

Debe decirse que el Informe Belmont ha sido considerado como el primer referente en la formulación de los principios sobre los que se ha desarrollado la bioética en los últimos 30 años, no sólo en el ámbito de la investigación, sino también en el ámbito de la clínica.

Además de los dos textos mencionados, también debe citarse otro de características similares a la Declaración de Helsinki, como es la *International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects*, de la CIOMS (Council for International Organizations of Medical Sciences). Este organismo, no gubernamental pero que trabaja en colaboración con la Organización Mundial de la Salud (OMS), elaboró en 1982 el primer redactado de este texto, que viene a formular también, como su título indica, los postulados éticos que deben regir la investigación con humanos. Debe decirse que este texto, ya desde su primer redactado, centró su enfoque en la protección del individuo de experimentación, especialmente respecto a los colectivos más desfavorecidos y vulnerables como son los habitantes de los países del Tercer Mundo. Las normas de la CIOMS fueron también revisadas y, entre 1991 y 1993, se dividieron en dos documentos: *International Guidelines for Ethical Review of Epidemiological Studies* (1991) e *International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects* (1993). Posteriormente, se inició en 1998 una nueva revisión del redactado de 1993, que culminó en el texto publicado el año 2002.

Debe decirse que este último redactado, comparado con la versión última que se dio a la Declaración de Helsinki en el año 2000, tiene muchos puntos de coincidencia con ésta, lo que permitiría plantear una unificación de tales guías a nivel internacional, cosa que impiden razones políticas y económicas, si bien hay coincidencia en los criterios éticos.

Finalmente, se debe cerrar este apartado haciendo mención a otro documento importante, como es el código de buena práctica clínica a nivel internacional ICH Harmonised Tripartite Guideline for Good Clinical Practice (ICH GCP), para el ámbito de la investigación clínica con humanos. Dicho documento tiene como objetivo armonizar en la Unión Europea, Estados Unidos y Japón los estándares de calidad en relación con el diseño, desarrollo y comuni-

cación de resultados de los proyectos de investigación que se realicen. Para su elaboración, se partió de los normas de buena práctica clínica que ya se estaban aplicando en estos países, así como también las de Australia, Canadá y las de la Organización Mundial de la Salud.

Como formula el propio documento, los principios éticos en los que está inspirada esta guía son también los de la Declaración de Helsinki.

El marco legal europeo

Aún cuando no existen para la investigación clínica en atención primaria disposiciones normativas específicas a nivel europeo ni tampoco nacional, se debe entender que son de total aplicación aquellas disposiciones que en este ámbito se encuentran vigentes con carácter general para toda investigación que implica a humanos.

En el contexto de la Unión Europea (UE), de la que España forma parte desde 1986, la investigación clínica con humanos ha preocupado desde sus inicios, teniendo en cuenta los antecedentes del régimen nazi que ya se han mencionado. Este episodio de la historia constituye en parte el telón de fondo que precedió a la preparación inicial (1991), discusiones, redactados de borradores y aprobación del texto definitivo (1996) del Convenio Europeo sobre Derechos Humanos y Biomedicina, elaborado por el Consejo de Europa, con representación en su comisión redactora de todos los países de la Unión Europea, especialmente en su parte referente a la cuestión de la investigación con humanos.

Sin embargo, antes del encargo formal realizado al Comité Asesor de Bioética del Consejo de Europa para la elaboración del texto referenciado en 1991, solamente se disponía de las guías y recomendaciones internacionales que se han mencionado en el apartado anterior, si bien ninguna de ellas con carácter de ley de obligado cumplimiento, aunque sí con una innegable fuerza moral para todos los países.

Convenio Europeo sobre Derechos Humanos y Biomedicina

Este convenio constituye el primer texto legal de ámbito europeo, con carácter vinculante para los estados miembros, que hace mención a la investigación con humanos. Fue aprobado el 16 de noviembre de 1996 con el nombre abreviado de «Convenio Europeo sobre Derechos Humanos y Biomedicina», y se abrió a la firma de los estados el 4 de abril de 1997 en Oviedo (España). Dicho texto, cuya entrada en vigor requería la firma y posterior ratificación por los respectivos parlamentos de al menos cinco países de la Unión Europea, no entró en vigor en España hasta el 1 de enero del año 2000, a pesar de haber sido firmado en Oviedo por los países miembros de la UE; paradójicamente, su ratificación por el Parlamento Español no se produjo hasta 1999 (BOE núm. 36827, de 20 de Octubre de 1999).

Con posterioridad a su entrada en vigor, toda la normativa española anterior que hiciese referencia a sus contenidos debía ser revisada y en su caso adaptada al documento europeo. Así, en materia de investigación con humanos, la normativa vigente en España, constituida en aquel momento por la Ley 25/1990 de 20 de diciembre del Medicamento y por el Real Decreto 561/1993 de 16 de abril que la desarrollaba en cuanto a los requisitos para la realización de ensayos clínicos con medicamentos, tuvo que ser revisada si bien sus contenidos se ajustaban esencialmente a los preceptos del Convenio.

En cuanto a los contenidos del Convenio en materia de investigación con humanos, establece un principio general de libertad de investigación en el ámbito de la biología y la medicina, salvo lo dispuesto en el propio convenio y en otras disposiciones jurídicas que garanticen la protección del ser humano.

A su vez, contiene disposiciones referentes a los requisitos que han de observarse respecto a las personas que se presten a un experimento, y con especial énfasis respecto a las personas que no tengan capacidad para expresar su consentimiento. Estos requisitos se concretan, para la persona plenamente competente y responsable, en la imposibilidad de utilización de otro método experimental de eficacia comparable, proporción entre riesgos y beneficios para la persona, aprobación del proyecto por autoridad competente y con evaluación de los aspectos éticos y el correspondiente consentimiento por escrito, previa información completa al individuo. Cuando la persona no pueda otorgar su libre consentimiento por falta de competencia, deberán cumplirse todos los demás requisitos y, además, que la investigación no pueda efectuarse con eficacia comparable en individuos competentes, que haya sido autorizado por los legales representantes del individuo o por la autoridad correspondiente, que no manifieste rechazo expreso y que los resultados supongan un beneficio directo y real para su salud. Respecto a este último punto, sólo de modo excepcional se podrá llevar a cabo un proyecto de investigación sin que se derive beneficio directo, siempre que someterse a tal práctica represente para la persona un riesgo o inconveniente mínimo (aquel que razonablemente una persona asume en la vida diaria), que tenga por objeto una mejora significativa del conocimiento de la enfermedad o estado de la persona y con resultados beneficiosos para la persona u otras de la misma categoría a cierto plazo.

Este capítulo del Convenio, y su tratamiento de la persona no competente para participar en proyectos de investigación, motivó el desacuerdo de algunos países, como Alemania, que finalmente no firmaron el Convenio por entender que en este apartado era excesivamente permisivo.

Directiva 2001/20/CE sobre la aplicación de buenas prácticas clínicas en la realización de ensayos clínicos de medicamentos de uso humano

La Directiva 2001/20/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 4 de abril de 2001, entra de lleno en la regulación de los ensayos clínicos de medicamentos de uso humano, como norma de carácter vinculante para todos los estados miembros de la UE, ya fuesen o no firmantes del Convenio antes mencionado, y con obligación de aplicar sus preceptos a partir del 1 de mayo de 2004. La Directiva recoge, aunque con mayor detalle, los principios ya establecidos en el Convenio Europeo respecto a los requisitos para la realización de ensayos clínicos con humanos, partiendo de la protección de los derechos fundamentales y la dignidad del ser humano, con especial consideración a los supuestos de ensayos clínicos con menores y con adultos que no están en condiciones de dar un consentimiento informado jurídicamente válido. Asimismo, la Directiva regula la necesaria intervención de un comité ético de investigación y dispone como novedad el dictamen único para la realización de ensayos multicéntricos, ya sean dentro de un único Estado miembro, o simultáneamente entre diversos Estados miembros.

Desde la vertiente más técnica, la norma comunitaria regula también el proceso de realización de un ensayo clínico, la fabricación e importación de medicamentos en investigación y la información y comunicación sobre efectos adversos. Finalmente, dispone la creación de la Agencia Europea del Medicamento y de un Comité permanente de medicamentos de uso humano a nivel europeo.

En todo momento, la normativa comunitaria sobre esta cuestión se remite al estricto cumplimiento de la también comunitaria norma sobre protección de datos personales (Directiva 95/46/CE de 24 de octubre de 1995), cuya función es la de preservar la intimidad de las personas.

El desarrollo completo de la Directiva sobre ensayos clínicos, y su texto íntegro, pueden consultarse por Internet, por lo que sólo se menciona aquí como referencia de obligado cumplimiento.

El marco legal español

En España, la regulación jurídica de la investigación con humanos se recoge en la Ley 25/1990 del Medicamento de 20 de diciembre de 1990 y se completa con su desarrollo reglamentario, inicialmente establecido en el ya derogado Real Decreto 561/1993 sobre realización de ensayos clínicos, y posteriormente como adaptación de la norma a la Directiva comunitaria 2001/20/CE, por el Real Decreto 223/2004 de 6 de febrero, que lo sustituye.

Ley del Medicamento 25/1990

Ya la Ley del Medicamento en 1990 reserva un título de la ley, el Título Tercero, a la regulación de los ensayos clínicos, contemplando la necesidad de ajustarse a los postulados éticos y a los principios básicos del respeto a los derechos fundamentales de la persona y a la dignidad humana. Asimismo, establece la necesidad de supervisión de todo protocolo de investigación por un Comité Ético de Investigación Clínica, que vele por el rigor del proyecto y por la incorporación y adecuado tratamiento de los aspectos éticos (información, consentimiento informado, confidencialidad, etc.). También regula explícitamente el requisito del aseguramiento del ensayo, de modo que queden cubiertos los daños y perjuicios que del mismo puedan derivarse para los individuos participantes, estableciéndose una responsabilidad solidaria entre promotor, investigador y centro para situaciones en que la póliza no alcance o no cubra su coste.

La norma fue en su momento desarrollada por el Real Decreto 561/1993, como ya se ha mencionado, si bien actualmente el desarrollo reglamentario se ha modificado a través del Real Decreto 223/2004 de 6 de febrero, con el objetivo de incorporar al ordenamiento jurídico español en materia de ensayos clínicos la Directiva comunitaria referenciada. Con este mismo objetivo, la Ley 53/2002 de 30 de diciembre de medidas fiscales y administrativas y del orden social introdujo a través de su artículo 125 diversas modificaciones en el Título Tercero de la Ley del Medicamento, a fin de eliminar las discrepancias de esta norma con la norma europea. Concretamente, se han introducido modificaciones en sus artículos 8 y 38, respecto al «medicamento en investigación», al artículo 59 respecto a la definición de «ensayo clínico» y a la exclusión del ámbito de aplicación de la ley de los estudios observacionales, al artículo 60 respecto a los postulados éticos en el que se incorporaba, además, la referencia a la Ley 41/2002 de autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica, a los artículos 62 y 63 sobre aseguramiento del ensayo y figura del investigador principal, y finalmente, al artículo 65 en cuanto al procedimiento de intervención administrativa.

Real Decreto 223/2004

Los principios inspiradores de este Real Decreto que desarrolla la ley, son los mismos que los de la Directiva comunitaria, y en gran parte de su articulado se reproduce casi literalmente el texto de ésta. El Reglamento establece en su capítulo I una serie de disposiciones generales, incluyendo definiciones de los conceptos que aparecen en el articulado (ensayo clínico, estudio observacional, medicamento en investigación, promotor, investigador, etc.). Su capítulo II hace referencia a la protección de los individuos del ensayo, con especial regulación de los

ensayos con menores y con personas incapacitadas, regulando con detalle los requisitos del consentimiento informado y el aseguramiento del ensayo ante posibles daños y perjuicios. A continuación, el capítulo III regula la figura de los comités éticos de investigación clínica (CEIC), estableciendo la creación del Centro Coordinador de CEIC con el objeto de facilitar el dictamen único que prevé la norma comunitaria y el propio Reglamento en su capítulo IV, cuando regula la intervención sobre los ensayos clínicos con medicamentos, su procedimiento y autorización por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. El capítulo V está dedicado al uso compasivo de medicamentos, el capítulo VI a los aspectos económicos y el capítulo VII a la fabricación e importación de medicamentos en investigación. Finalmente, los capítulos VIII y IX regulan las normas de Buena Práctica Clínica y la verificación de su cumplimiento, reservándose el capítulo X para la protección de los datos referentes a ensayos clínicos y su incorporación a las bases de datos nacionales y europea, y el capítulo XI para la regulación de todas aquellas cuestiones referentes a la seguridad de los medicamentos en investigación. Como es habitual en toda norma que incluye obligaciones, el capítulo XII y último del Reglamento está reservado a la regulación de las infracciones, remitiéndose a la regulación que contiene la Ley del Medicamento al respecto.

Es importante destacar la Disposición Adicional Única de este Real Decreto, puesto que dispone para los ensayos clínicos no con medicamentos sino con productos sanitarios, que se regirán por los principios del mismo RD en todo lo que les resulte de aplicación. En este sentido, debemos enlazar esta disposición normativa con la Circular 07/2004 de la Agencia Española del Medicamento, dedicada precisamente a las investigaciones clínicas con productos sanitarios.

Circular 07/2004

Como dispone su propia introducción, con anterioridad al Real Decreto 223/2004, la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios elaboró la Circular 3/01 que regulaba todos los requisitos y procedimientos para la obtención de la autorización administrativa para la realización de investigaciones clínicas con productos sanitarios. Debido a las últimas modificaciones legislativas que se han detallado en los apartados anteriores, dicha circular también ha tenido que ser modificada y adaptada a los nuevos textos. Así, es hoy la Circular 07/2004 la que regula esta cuestión, partiendo de la definición de «producto sanitario» como *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;*
- *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.*

La Circular mantiene la estructura y redactado del Real Decreto 223/2004, si bien se lleva a cabo la adaptación de su contenido a las investigaciones clínicas (que serían por analogía los ensayos clínicos) con productos sanitarios (que serían por analogía los medicamentos).

Dicha adaptación se concreta en disposiciones que son aplicables por completo sin variación alguna, en otras que son aplicables por analogía y en otras que no son aplicables y para las cuales se propone un texto alternativo aplicable a los productos sanitarios.

Este texto, y ya la anterior circular como desarrollo del anterior Real Decreto 563/1993, viene a cubrir un déficit que planteaba la Ley del Medicamento, como es la falta de regulación específica para la investigación con productos sanitarios, que de hecho quedaba fuera de la regulación de la Ley 25/1990, aun cuando recogiese la definición de «producto sanitario».

A pesar de las disposiciones normativas que someramente se han analizado, debe decirse que en España existe un vacío legal respecto a la investigación no farmacológica, vacío que tampoco puede encuadrarse en la Circular 07/2004 al no tratarse de producto sanitario. Aquellos proyectos de investigación en el ámbito de la psicología, por ejemplo, o de otro tipo que no implican la utilización de producto farmacéutico o producto sanitario, no tienen una regulación específica y la supervisión de sus aspectos éticos queda fuera del ámbito de competencias de los comités éticos de investigación clínica. En algunos centros, son revisados por los comités de ética asistencial, aunque tampoco es propiamente su cometido. Sería adecuado que el legislador recogiese en alguna de las disposiciones analizadas un apartado que se refiriese a ellos.

Previsiones de los Códigos Deontológicos en España

Los temas de investigación con humanos han estado siempre presentes desde la perspectiva deontológica, en tanto se define la deontología como el conjunto de principios y reglas éticas que deben inspirar y guiar la conducta profesional. Así se ha recogido en los distintos textos a lo largo del tiempo.

Respecto a los vigentes códigos deontológicos en España, hay que referirse especialmente a los códigos de la profesión médica y a los códigos de la profesión de enfermería, dejando de lado otros colectivos profesionales que pudieran verse implicados.

El Código de Ética y Deontología Médica de la Organización Médica Colegial, en su último redactado de 1999, recoge en su artículo 32 las previsiones sobre esta materia, remitiéndose con carácter general a los postulados éticos de la Declaración de Helsinki, y haciendo especial hincapié en la necesidad del consentimiento del paciente, la proporción entre riesgos y beneficios y la clara distinción entre procedimientos en fase de ensayo y tratamiento válido para el paciente, del que nunca el médico podrá privarle.

Por su parte, el Código de Deontología del Consejo de Colegios de Médicos de Cataluña, en su redactado del año 1997, dedica su capítulo IX a la experimentación médica sobre la persona. En dicho capítulo, además de recoger también los principios éticos que ya formulan las grandes declaraciones vistas (consentimiento informado, balance riesgos-beneficios, libre retirada del ensayo, etc.), se hace especial hincapié en un aspecto importante como es el de la comunicación y publicación de los resultados de los ensayos, tanto cuando éstos son positivos como negativos. Asimismo, apela a la responsabilidad de los médicos cuando deba hacerse difusión pública de los resultados de experimentación, a fin de no llevar a equívoco a la opinión pública creando falsas expectativas.

Por lo que respecta a los profesionales de enfermería, dada su posible implicación en proyectos de investigación clínica, ya sea como investigadores, como asistentes de investigación o como expertos que valoran críticamente los resultados de la investigación, también se reflejan algunas previsiones al respecto en sus códigos deontológicos. Así, el Código Deontológico de la Enfermería Española (1989) dedica sus artículos 74 y 75 a esta cuestión, reseñan-

do la obligación del enfermero que participe en proyectos de investigación a velar por la adecuada protección de la vida, salud e intimidad de las personas sometidas a estudio y remitiéndose al respeto por los principios recogidos en la Declaración de Helsinki y los principios éticos referentes a la publicación científica. Por su parte, el Código de Ética de Enfermería, de los Colegios Oficiales de Enfermería de Cataluña (1986), también dedica sus artículos 46, 47 y 48 al mismo tema. Estos artículos hacen también una llamada a la responsabilidad de los profesionales de enfermería a fin de velar por la observancia del cumplimiento de los requisitos éticos antes mencionados en los proyectos de investigación en los que formen parte y, a su vez, respecto a su calificación profesional para intervenir en tales proyectos. Finalmente, dispone como derecho exigible que, cuando se requiera su participación profesional, sean informados exhaustivamente del protocolo que debe regir el ensayo, pudiendo negarse a tal participación si considerasen que los derechos del enfermo/usuario no quedan suficientemente salvaguardados.

Principios éticos

Son aquellas afirmaciones que necesariamente se presuponen antes de empezar cualquier argumentación de tipo ético. Por ello, no se deducen de algo previo: tan sólo ponen de manifiesto unos valores básicos con los cuales podamos dialogar y entendernos.

Los mismos principios éticos son aplicables tanto a la práctica médica (entendida como cualquier intervención diagnóstica, preventiva, terapéutica o rehabilitadora realizada en un paciente concreto con la finalidad de aumentar su bienestar) como para la investigación (actividad destinada a contrastar una hipótesis con la pretensión de obtener un conocimiento más generalizable). Sin embargo, los límites entre una y otra no siempre son fáciles de distinguir.

A lo largo de este apartado, se discutirán los principios éticos básicos y se hará alusión a dos documentos prínceps que han sido reseñados con anterioridad: el informe Belmont y la Declaración de Helsinki. Nos referiremos de forma especial a todos los aspectos que conciernen a la investigación con seres humanos.

El informe Belmont hace referencia a tres principios básicos, que en realidad son cuatro: respeto a las personas (o autonomía), beneficencia, no maleficencia y justicia.

Los principios de no maleficencia y justicia se consideran de índole pública y de obligatorio cumplimiento; los de autonomía y de beneficencia se consideran de índole privada. Cuando se produzca cualquier tipo de conflicto entre unos y otros, prevalecerán siempre los dos primeros principios. En el ámbito de la investigación, se podría resumir esta afirmación diciendo que hay que procurar que:

- a) cualquier individuo sometido a una investigación no sufra ningún daño o perjuicio por el hecho de participar en ella;
- b) tenga como mínimo las mismas expectativas de manejo (abordaje diagnóstico, preventivo o terapéutico) que otro que no participe en la investigación;
- c) se le informe adecuadamente y se le trate en condiciones de igualdad y reciprocidad.

Beneficencia y no maleficencia

Comporta la obligatoriedad de procurar el máximo bienestar para las personas, maximizando los beneficios posibles y reduciendo los riesgos. Por no maleficencia se entiende no aumentar el daño de los que ya sufren ni crear una dolencia nueva. En investigación, ello implica dilucidar cuándo puede estar justificado asumir ciertos riesgos a fin de obtener unos

beneficios para un determinado colectivo. Los investigadores y la sociedad en general asumen esta responsabilidad y las instituciones sanitarias tienen que poner los medios suficientes para garantizar que se cumplen (como pueden ser las atribuciones concedidas a los Comités Éticos de Investigación Clínica [véase más adelante]). En investigación, el límite se encontraría cuando se expone a los individuos participantes a pruebas diagnósticas o terapéuticas innecesarias, a tratamientos fatuos o con pocas perspectivas de beneficio inmediato para el participante. Los requisitos exigidos a los nuevos medicamentos para poder ser comercializados pueden entrar en contradicción franca con la beneficencia y no maleficencia. Ejemplos de ello serían: a) los ensayos clínicos con nuevos medicamentos realizados en voluntarios sanos; b) los ensayos clínicos en pacientes con patologías crónicas adecuadamente controladas a quienes se suspende el tratamiento habitual para participar en un ensayo clínico con un nuevo fármaco o c) ensayos clínicos en patologías con tratamiento estandarizado en los cuales uno de los grupos de individuos sólo recibe placebo.

Justicia

La justicia a nivel individual implica que las personas deben ser tratadas como seres iguales en condiciones de simetría y reciprocidad, con los mismos derechos y deberes y con imparcialidad. La justicia «social» implica que un proyecto de investigación debe realizarse preferentemente en aquel colectivo que posteriormente será el principal beneficiario de los resultados obtenidos. Por tanto, se debe proteger a los individuos vulnerables y no manipular a nadie ni privarle de un beneficio terapéutico al cual tiene derecho. Ejemplos de proyectos que en su momento se realizaron y entraron en conflicto con el principio de justicia fueron las investigaciones indiscriminadas en centros penitenciarios de Estados Unidos y la infección con virus de la hepatitis B en niños institucionalizados para evaluar la evolución de la enfermedad o la eficacia de la vacuna. Otro ejemplo podría ser el de ofrecer o negar la participación en un proyecto de investigación a un individuo u otro basándose en preferencias personales o prejuicios.

Respeto a las personas y su autonomía

Todas las personas deben ser tratadas como agentes autónomos. Se debe proteger especialmente a los individuos con capacidad disminuida (casos de incapacitación legal o niños, por ejemplo) o incompetentes (personas incapaces para decidir por embriaguez, ansiedad, depresión, deterioro del estado de conciencia, etc.). Los requisitos mínimos para ello son el diálogo y la información, con veracidad, simplicidad y transparencia. También es fundamental tener la máxima consideración para los valores y creencias de los individuos, respetando cualquier decisión, siempre y cuando no implique un riesgo para la salud pública (por razones de urgencia o necesidad). En el ámbito de la investigación, hay que asegurar que la participación es voluntaria y que se produce después de haber informado adecuadamente al individuo, permitiéndole escoger según su nivel de entendimiento entre las opciones de que dispone y dándole asimismo la oportunidad de reflexionar el tiempo suficiente. La participación en un proyecto de investigación se recoge mediante un documento escrito: el consentimiento informado. En caso de incapacidad o incompetencia, el consentimiento informado es otorgado por el representante o tutor legal. Se encontrarían muchas situaciones en conflicto con este principio, entre las cuales habría todas las que favorecerían la desinformación, manipulación, coerción y atentado contra valores y creencias del individuo (piénsese por ejemplo en el «privilegio terapéutico» o situación producida muy a menudo hasta hace unos

años en la cual el médico se convertía en garante de la salud del paciente y en albacea de su voluntad decisoria). De igual forma, revelar al individuo de forma incompleta los objetivos, material y métodos o beneficios y riesgos esperados por su participación en el proyecto de investigación sólo puede justificarse en casos concretos. Estos casos se limitan a aquellos en que proporcionar la información invalida los resultados del estudio, aunque se exige que se hayan explicado todos los riesgos al participante. El consentimiento informado nunca debe considerarse sólo como un «requerimiento legal» previo a la realización de la investigación, ya que el profesional sanitario está obligado a poner sus conocimientos al servicio del paciente en todo momento.

— Otras consideraciones éticas que deben tenerse en cuenta

La finalidad básica de la investigación es promover el avance de la medicina. Todo proyecto de investigación tiene que estar sólidamente documentado y presentado a través de un protocolo experimental.

Es responsabilidad de los profesionales sanitarios, de la Administración Sanitaria, de los Colegios Profesionales, de las Sociedades Científicas y de las Universidades detectar las áreas de incertidumbre y destinar recursos sanitarios suficientes para generar conocimiento. Dado que los recursos existentes son limitados, si se utilizan en proyectos redundantes o poco relevantes, no se invierte y se pospone la investigación necesaria e ineludible.

Investigación y práctica asistencial van inevitablemente ligadas, de forma que un investigador científicamente correcto debe ser a su vez clínicamente competente.

Es un deber del profesional sanitario proteger la vida, la salud, la privacidad (confidencialidad y derecho a la intimidad) y la dignidad del paciente.

La negativa del paciente a participar en un proyecto de investigación no tiene que influir ni en la relación entre el médico y el paciente ni en la calidad de su atención.

— Investigaciones genéticas

Cada vez más a menudo se realizan estudios farmacogenéticos (disciplina que estudia los aspectos genéticos relacionados con la variabilidad en la respuesta o toxicidad de los medicamentos) o farmacogenómicos (estudio del genoma para el descubrimiento de nuevos objetivos terapéuticos y nuevos fármacos). La realización de estos estudios debe respetar tanto los aspectos legislativos referentes a la investigación en seres humanos como la protección de datos personales. Los objetivos y procedimiento de obtención y manejo de muestras del estudio tienen que figurar en un protocolo a tal efecto. Debe pedirse de forma explícita el consentimiento informado al paciente, detallando los objetivos, metodología y riesgos e inconvenientes para su persona. El consentimiento puede ser revocado en cualquier momento, a menos que los datos estén irreversiblemente disociados de una persona identificable. En la hoja de consentimiento informado debe constar de forma explícita que la persona tiene derecho a decidir ser informado o no del resultado de la investigación.

— Conflictos de intereses

El conflicto de interés se entiende como una situación en la cual el juicio u opinión de un profesional sanitario tiende a estar condicionado por intereses secundarios (entendidos como intereses diferentes a los propios de la práctica asistencial). Tanto los profesionales como las instituciones pueden tener conflictos de intereses. Se han descrito diferentes tipos de conflictos de intereses: económicos, científicos, académicos, institucionales, de vanidad, de con-

ciencia, de dedicación («líderes de opinión»), etc. El tipo de conflicto de interés más debatido es el económico. Gestionar de forma idónea los conflictos de intereses conlleva declararlos y hacerlos públicos. Las revistas biomédicas cada vez más a menudo exigen la declaración de estos conflictos de intereses como paso previo a la publicación de los artículos. Otro aspecto que debe considerarse es si hay que declararlos sólo en este momento, o bien hay que hacer una declaración de intenciones previa. Los códigos de Buenas Prácticas Científicas que algunos grupos de investigación en instituciones sanitarias elaboran y se comprometen a seguir pueden constituir un buen instrumento para ello.

■ Autoría de resultados y publicación

En la publicación de los resultados los investigadores tienen la obligación de preservar la exactitud de los resultados. Deben desglosar la contribución de cada autor e identificar a la persona que actúa como garante y que asume la responsabilidad de la integridad del trabajo en su totalidad.

Tienen que publicarse tanto los proyectos de investigación con resultados negativos como positivos y, en caso de que no se publiquen, poner el proyecto y los resultados a disposición del público. El sesgo de publicación puede generar dudas, desconocimiento e ineficiencia.

La finalidad de las publicaciones biomédicas es hacer llegar a los profesionales de la salud información relevante y de calidad derivada de estudios científicos. Sobre esta base, los editores, expertos y miembros del comité de redacción de las revistas también tienen responsabilidades éticas. Deben actuar con transparencia, seleccionar concienzudamente los artículos que publicar, evitar designar a expertos con conflictos de interés, extremar el cuidado del anonimato de los pacientes, proteger la confidencialidad de los manuscritos durante la etapa previa a la publicación y aclarar su posición respecto a los derechos de la propiedad intelectual. Deben negarse a publicar las investigaciones que no se ajusten a los principios éticos básicos y extremar la precaución en caso de publicaciones redundantes.

En el momento de la publicación deben hacerse constar las fuentes de financiación, afiliaciones institucionales y cualquier conflicto de intereses. La Publicación y Revisión de los Requisitos de Uniformidad para Manuscritos Presentados a Revistas Biomédicas («normas de Vancouver») ha ido variando e incorporando todos estos aspectos en sus últimas ediciones.

■ Los Comités Éticos de Investigación Clínica

Uno de los componentes esenciales de la realización responsable de la investigación es su supervisión. La mayoría de los reglamentos actuales requiere su revisión y aprobación por parte de comités de ética independientes para garantizar la protección de los seres humanos.

En España, el Real Decreto 561/1993 sobre la realización de ensayos clínicos con medicamentos establecía que estos estudios, antes de poder ser realizados, debían contar con el informe previo del Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) correspondiente. El nuevo Real Decreto 223/2004 mantiene este requisito.

El RD define al CEIC como un organismo independiente, constituido por profesionales sanitarios y miembros no sanitarios, encargado de velar por la protección de los derechos, seguridad y bienestar de los individuos que participen en un ensayo y de ofrecer garantía pública al respecto, mediante un dictamen sobre el protocolo del ensayo, la idoneidad de los investigadores y la adecuación de las instalaciones, así como sobre los métodos y los documentos que vayan a utilizarse para informar a los individuos del ensayo con el fin de obtener su consentimiento informado. Además, establece que sólo se podrá iniciar un ensayo clí-

nico cuando el CEIC que corresponda, y la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, hayan considerado que los beneficios para el individuo del ensayo y para la sociedad justifican los riesgos, y sólo podrá proseguir si se supervisa permanentemente el cumplimiento de este criterio.

Composición y ámbito de actuación

Los CEIC son acreditados por la autoridad sanitaria competente en cada comunidad autónoma y tienen un ámbito geográfico e institucional determinado. En España existe una diversidad de modelos. Así, en algunos casos existe un CEIC único para toda la comunidad autónoma, mientras que en otras los CEIC corresponden a centros e instituciones concretas, habitualmente hospitalarios, aunque en ocasiones existe un CEIC en la comunidad autónoma para evaluar los protocolos de los ensayos que se realizan en más de un centro. También existen situaciones en que existe un CEIC específico para los ensayos en los que se prevé la participación de centros y profesionales de atención primaria.

El Real Decreto también establece la composición de los CEIC, fijando en nueve el número mínimo de miembros, entre los que debe haber médicos, al menos uno debe ser farmacólogo clínico, un farmacéutico y un diplomado universitario en enfermería. También debe existir al menos un miembro independiente de los centros en los que se llevan a cabo los proyectos de investigación y dos ajenos a las profesiones sanitarias, uno de quienes debe ser licenciado en Derecho. Esta composición busca asegurar la independencia de las decisiones del CEIC, así como su competencia y experiencia en relación con los aspectos metodológicos, éticos y legales de la investigación, la farmacología y la práctica clínica asistencial. Ni el CEIC ni sus miembros pueden percibir remuneración alguna por parte del promotor del estudio. Previamente a su incorporación, los miembros del CEIC deben declarar los conflictos de intereses y comprometerse, en caso de que existan, a que no les condicione en la emisión de sus opiniones.

Según el Real Decreto, las funciones de un CEIC son la evaluación de los aspectos metodológicos, éticos y legales de los ensayos clínicos con medicamentos y productos sanitarios que se les remiten, así como de las modificaciones relevantes de los autorizados, y realizar su seguimiento hasta la recepción del informe final. Además de la evaluación de estos ensayos clínicos, también es competencia del CEIC la evaluación de los estudios postautorización con medicamentos (Real decreto 711/2002 de 19 de julio por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano y la Circular 15/2002 de 30 de septiembre (apéndice 2), disponibles también en www.boe.es/g/es/), así como la de cualquier otro proyecto de investigación que por requerimientos éticos necesite la supervisión por parte de un CEIC, como ocurre frecuentemente con los proyectos que solicitan ayudas a las agencias financiadoras de investigación como el FIS.

El CEIC debe disponer de unos procedimientos normalizados de trabajo que establezcan sus normas de funcionamiento en cuanto a composición, periodicidad de las reuniones, convocatoria, aspectos administrativos, procedimiento de evaluación y toma de decisiones, actas de las reuniones, archivo y conservación de la documentación, etc.

Evaluación de un protocolo de investigación

El CEIC emite su dictamen sobre el estudio después de evaluar la documentación tomando en consideración los diferentes aspectos comentados anteriormente. En primer lugar, debe valorar la pertinencia del estudio, teniendo en cuenta el conocimiento disponible y si el que

se deriva de la investigación tiene el valor suficiente para justificar el riesgo a que se expone a los participantes, es decir, si el estudio evalúa una intervención terapéutica o diagnóstica que podría conducir a mejoras en el estado de salud o de bienestar, es un estudio etiológico, fisiopatológico o epidemiológico que ayudará a desarrollar dicha intervención, o contrasta una hipótesis que podría generar conocimiento relevante, aunque no tuviera una aplicación práctica inmediata. Por otro lado, el estudio debe estar basado en suficientes investigaciones previas de calidad, incluyendo las realizadas en laboratorios y sobre animales, y en un adecuado conocimiento de la bibliografía científica sobre la enfermedad o problema de salud, de forma que los resultados esperables justifiquen la realización del estudio.

En segundo lugar, se evalúa la *validez científica* o rigor metodológico de la investigación, es decir, si se ha diseñado de acuerdo con los principios científicos generalmente aceptados, de forma que pueda garantizarse razonablemente que conducirá a la respuesta correcta a la pregunta de investigación. Ello implica básicamente definir un objetivo con claridad, diseñar el estudio de acuerdo con los principios y métodos aceptados, tener la potencia suficiente para contrastar el objetivo y disponer de un plan de análisis plausible. Sin validez metodológica, la investigación no puede generar el conocimiento deseado, ni producir beneficio alguno ni justificar la exposición de individuos a riesgos o molestias.

Debe prestarse una especial atención a los criterios de selección y retirada de los participantes, así como a la selección equitativa de éstos, de forma que solamente los objetivos científicos del estudio, y no otras consideraciones como la vulnerabilidad, el privilegio u otros factores no relacionados con el propósito de la investigación, guíen la determinación de los individuos o grupos que van a ser seleccionados.

A menudo, como ocurre en los ensayos clínicos, la investigación implica el uso de fármacos, intervenciones o procedimientos sobre los que existe un conocimiento limitado y, por tanto, cierta incertidumbre acerca de sus *riesgos y beneficios*. Un estudio solamente está justificado cuando se han minimizado los riesgos potenciales para los individuos y se han favorecido sus potenciales beneficios, y cuando la relación entre los beneficios esperables para los individuos del estudio, otros pacientes y la comunidad, y los riesgos e inconvenientes previsible es equilibrada o favorable a los primeros. Para valorar estos aspectos, debe tenerse en consideración la patología en estudio, las expectativas y beneficios del tratamiento en estudio, las alternativas y los riesgos de los procedimientos que se pretenden aplicar, así como deben evitarse las pruebas y exploraciones innecesarias.

En muchos ensayos el diseño incluye un grupo control sin tratamiento o con placebo. En estas situaciones es especialmente importante valorar la adecuación de dicho diseño, ya que, si bien existe un acuerdo general de que la utilización de un grupo control de estas características no es adecuado cuando existe un tratamiento eficaz generalmente aceptado, existen situaciones en que puede ser aceptable, requiriendo por tanto una justificación y evaluación cuidadosas.

En tercer lugar, debe evaluarse la idoneidad del investigador y sus colaboradores. Un estudio debe ser llevado a cabo por investigadores competentes, científicamente cualificados, es decir, con la suficiente formación en metodología científica y capacidad para alcanzar los objetivos de la investigación y conocedores de sus responsabilidades como investigadores. También deben ser clínicamente competentes, es decir, capaces de proporcionar la atención adecuada a los individuos, por ejemplo detectando precozmente los efectos adversos que puedan aparecer o comprobando la ausencia de motivos de exclusión. Así mismo, también debe evaluarse la idoneidad de las instalaciones y su adecuación para la realización del estu-

dio. En ocasiones, puede resultar difícil para un CEIC evaluar suficientemente los aspectos relacionados con el investigador, por lo que suele concederse mayor atención a los relacionados con las instalaciones.

En cuarto lugar, debe prestarse gran atención a la información que se dará a los individuos del estudio, especialmente cuando se trata de un ensayo clínico con medicamentos o se recogen muestras para su estudio genético, pero también al procedimiento de obtención del consentimiento informado. Este aspecto es el que provoca la mayoría de las discusiones en las reuniones de un CEIC y sobre el que se solicitan la mayoría de las modificaciones a los promotores del estudio. Se trata de asegurar que los individuos deciden voluntariamente participar o no en un estudio y que aceptan solamente cuando la investigación es consistente con sus valores, intereses y preferencias. El *respeto por los individuos* no finaliza con la firma del consentimiento, sino que debe mantenerse a lo largo de todo el estudio e incluso después, tanto si han aceptado como rechazado participar en éste. Implica, por ejemplo, mantener la confidencialidad de los datos recogidos sobre los candidatos, permitir que abandonen el estudio sin penalización, informar a los participantes si aparece nueva información sobre la intervención o su problema de salud que pueda ser relevante o monitorizar cuidadosamente su estado de salud durante el seguimiento. El CEIC debe comprobar que el protocolo del estudio ha tenido en cuenta todas estas consideraciones.

En quinto lugar, el CEIC debe comprobar, cuando es necesario, que existe un seguro o una previsión de garantía financiera para compensar a los individuos por cualquier lesión que pueda producirse relacionada con su participación en el estudio, que están en vigor y que cubren las cantidades mínimas fijadas por la normativa.

Finalmente, el CEIC también debería considerar la cuantía de la remuneración prevista para los investigadores.

Emisión del dictamen

Después de evaluar un protocolo de investigación, el CEIC emite un dictamen sobre éste, que puede ser favorable o desfavorable a la realización del estudio. En la mayor parte de las ocasiones, el CEIC solicita aclaraciones o modificaciones a los investigadores, posponiendo su decisión hasta conocer la respuesta a éstas.

En el caso de los ensayos clínicos multicéntricos, el RD 223/2004, que se adapta a la normativa europea, establece que se emitirá un dictamen único con independencia del número de CEIC implicados. La forma en que esta normativa se está desarrollando en la práctica y los problemas de coordinación entre los CEIC españoles sobrepasa el ámbito de este texto.

Dificultades que afrontan los CEIC

Para desarrollar estas actividades, los CEIC españoles tienen algunas dificultades, además de las relacionadas con la emisión del dictamen único en el caso de los ensayos clínicos multicéntricos.

En primer lugar, existen limitaciones propias de los CEIC, como la falta de medios, tanto en lo que se refiere a instalaciones específicas que permitan el desarrollo de su actividad en condiciones que garanticen la confidencialidad y espacios apropiados para la secretaría, archivo de la documentación y reuniones, como al equipamiento informático y personal administrativo y técnico que le permita ejercer sus funciones de manera apropiada. También suele ser frecuente una insuficiente formación y reconocimiento de sus miembros, así como un elevado número de protocolos que revisar, especialmente cuando finalizan los plazos de

solicitudes de ayuda a la investigación, de manera que el CEIC suele verse desbordado e incapaz de revisar adecuadamente todas las propuestas. Por otro lado, tampoco son infrecuentes los problemas relacionados con las dinámicas propias del grupo, así como con los potenciales conflictos de intereses de los componentes del CEIC.

Otro problema importante es el de la diversidad de procedimientos de trabajo de los diferentes CEIC, de plazos de admisión de propuestas, de documentación solicitada, de validación de las propuestas o de tiempos de respuesta, por ejemplo, aunque el proceso de adaptación a la normativa del dictamen único puede contribuir a homogeneizar algunos de estos aspectos.

También existen limitaciones externas a los CEIC. Pueden citarse, por ejemplo, los frecuentes problemas en la redacción de los protocolos, ya que en muchos casos corresponden a deficientes traducciones de protocolos elaborados en otros idiomas, o en la omisión de información relevante en éstos. También es importante resaltar los problemas que pueden plantearse con algunos investigadores que consideran la evaluación del protocolo por parte de un CEIC como un simple trámite administrativo, de manera que la solicitud de aclaraciones o modificaciones es vista más como una traba que retrasa el inicio de su estudio que como una garantía de que se respetan los principios éticos de la investigación.

Algunas propuestas

Para finalizar, se presentan algunas sencillas propuestas que pueden ayudar a mejorar la situación actual.

En primer lugar, una mejor capacitación de los miembros de los CEIC y un mayor reconocimiento y profesionalización de éstos. Ello implicaría un plan de formación adecuado y un riguroso sistema de acreditación y reacreditación periódica de los CEIC, asegurando la renovación de sus miembros con un sistema que garantice la incorporación progresiva de nuevos profesionales y el mantenimiento de la experiencia del comité.

Otro aspecto importante es la dotación de los suficientes recursos humanos y materiales para poder desarrollar correctamente sus actividades, lo que pasa por el reconocimiento de la importante función de un CEIC como garante de los aspectos éticos de la investigación.

También sería conveniente una mayor homogenización y normalización de los procedimientos de los diferentes CEIC, así como la creación de foros adecuados para el intercambio de información, experiencias y opiniones entre CEIC, y una promoción de la coordinación entre ellos.

Bibliografía

Carlsón RV, Boyd KM, Webb DJ. The revision of the Declaration of Helsinki: past, present and future. *Br J Clin Pharmacol* 2004; 57: 695-713.

Declaración de Helsinki. Asociación Médica Mundial. Principios éticos para la investigación médica con sujetos humanos. Adoptada por la XVII Asamblea Mundial de la Asociación Médica Mundial. Helsinki, Finlandia, junio de 1964 y enmiendas posteriores en Tokio 1975, Venecia 1983, Hong Kong 1989, Sommerset West 1996 y Edimburgo 2000. Disponible en la web <http://www.gencat.net/salut/depsan/units/sanitat/html/ca/professionals/spbioe00.htm>

Directiva 2001/20/CE del Parlamento Europeo y del Consejo de 4 de abril de 2004. Diario Oficial de las Comunidades Europeas de 1.5.2001: 121/34 – 121/44.

Directiva 2004/23/CE del Parlamento Europeo y del Consejo de 31 de marzo de 2004 relativa al establecimiento de normas de calidad y de seguridad para la donación, la obtención, la evaluación, el procesamiento, la preservación, el almacenamiento y la distribución de células y tejidos humanos.

Informe Belmont. Principios éticos y orientaciones para la protección de seres humanos y la experimentación. Comisión Nacional para la Protección de Seres Humanos de la Experimentación Biomédica y de la Con-

ducta. 30 de septiembre 1978. Disponible en la web <http://www.gencat.net/salut/depsan/units/sanitat/html/ca/professionals/spbioe00.htm>

Instrumento de Ratificación de fecha 23 de Julio de 1999 del Convenio sobre Derechos Humanos y Bio-medicina (4.04.1997). BOE núm. 251 de 20 de Octubre de 1999: 36.825-36.830.

Ley 25/1990 del Medicamento de 20 de diciembre de 1990. BOE núms. 305 y 306, de 21 y 22 de Diciembre de 1990: 7.111-7.140.

Pulido M. Nueva revisión de los requisitos de uniformidad para manuscritos enviados a revistas biomédicas: ¡atención a la ética! *Med Clin (Barc)* 2004; 122: 661-663.

Real Decreto 223/2004 de 6 de febrero, sobre regulación de Ensayos Clínicos con medicamentos. BOE núm. 33 de 7 de Febrero de 2004: 5.429-5.443.

Rodríguez Villanueva J, Alsar MJ, Avendaño C, Gómez-Piqueras C, García Alonso F. Estudios farmacogenéticos: guía de evaluación para Comités Éticos de Investigación Clínica. Fundamentos científicos y marco legal (I). *Med Clin (Barc)* 2003; 120: 63-67.

Rodríguez Villanueva J, Alsar MJ, Avendaño C, Gómez-Piqueras C, García Alonso F. Estudios farmacogenéticos: guía de evaluación para Comités Éticos de Investigación Clínica. Protocolo y hoja de información al paciente (II). *Med Clin (Barc)* 2003; 120: 101-107.