

nº actual	nºs anteriores	información	organigrama	suscripción	patrocinadores
normas	cartas	consultas	foros	enlaces	inicio

## contenido

### artículo original

Publicamos en este número de *ICB Digital* el artículo firmado por David Pedrazas, Nuria Giménez, Susana Redondo, Roser Font y Salvador Quintana titulado [Ensayos clínicos, consentimiento informado y negativas a participar: percepción del investigador](#).

### revisiones bibliográficas

Resúmenes de artículos recientes sobre [metodología](#), [ética](#) y [gestión](#) de los ensayos clínicos. Sección a cargo de Inma Fuentes, Roser Llop, Alexis Rodríguez y Pilar Hereu.

### noticias

- El Consorcio de Apoyo a la Investigación Biomédica en Red (CAIBER) se transformará en una red de unidades de investigación clínica.
- XXV Congreso de la Sociedad Española de Farmacología Clínica se celebrará del 27 al 29 de septiembre en Alicante.

### próximo número

nº 78 - junio-julio de 2012

artículo original

## Ensayos clínicos, consentimiento informado y negativas a participar: percepción del investigador

### Resumen

**Introducción:** La investigación biomédica es indispensable para el avance de la ciencia. En nuestro medio, la principal función del CEIC es garantizar la adecuada protección de aquellas personas que participan en ensayos clínicos (EC) o en otros tipos de estudios, asegurándose de que se respetan los estándares éticos establecidos. Los objetivos de este estudio fueron conocer el perfil de los investigadores principales (IP) y su percepción sobre la ejecución de los ensayos clínicos (EC). Y además, analizar la percepción de los investigadores sobre las causas que motivan la participación de los pacientes.

**Material y método:** Se entrevistó a los IP, realizándose un cuestionario por cada EC. Intervinieron 5 entrevistadores que previamente consensuaron criterios. Los IP se clasificaron según la financiación de los EC en dos grupos: financiados por industria farmacéutica (IPIF) y aquellos que además recibían financiación pública (IPP). Se utilizó estadística descriptiva e inferencial con pruebas paramétricas o no paramétricas según la distribución de las variables a analizar. Se desarrolló un modelo de regresión logística con la variable negativa a participar por parte del sujeto de investigación como dependiente y las que habían sido significativas como independientes. Se consideró significación estadística  $p < 0,05$ . Se utilizó el paquete SPSS versión 17.

**Resultados:** Durante el período 2005 a 2009, en Mútua Terrassa, treinta y seis IP (46 años de media, 11 doctores y 21 mujeres) incluyeron pacientes en 109 EC. Obtuvieron alguna negativa por parte de los sujetos de investigación invitados a participar en la investigación, 16 IP (44%) en 43 EC (39%). Se obtuvieron más negativas de los posibles participantes en investigaciones cuanto mayor fue la duración del ensayo clínico ( $p=0,034$ ). También fue significativa la relación entre el tipo de EC competitivo o no ( $p=0,018$ ). Entre los EC competitivos hubo un 24% más de sujetos que se negaron a participar (IC 95%: 5% a 42%). En el análisis multivariado se hallaron 3 variables significativas: áreas de mejora (más negativas en los EC en que los investigadores detectaron áreas de mejora OR = 0,32 (IC95%: 0,12-0,84); duración (a EC más largos, más negativas OR = 1,04 (IC95%: 1,01-1,06); y reclutamiento competitivo (más negativas para los EC competitivos OR = 0,23 (IC95%: 0,08-0,68). El 81% de los investigadores declaró que los sujetos de investigación leyeron el consentimiento informado (CI) entero y el 82% disponía de un espacio adecuado para ello. Los investigadores puntuaron la legibilidad del CI con 6,5 puntos. La complejidad de la patología la puntuaron con un 5,2. La percepción de si encontraban adecuada la remuneración recibida fue puntuada con un 6,2 y la percepción de la complejidad global del estudio con un 5,8.

**Conclusiones:** En general los investigadores se mostraron satisfechos con los consentimientos informados, incluso teniendo en cuenta que manifestaron que algo más de la mitad de ellos podrían mejorarse. Su percepción fue que los pacientes mayoritariamente aceptan participar en EC tras leer y entender el CI. Únicamente en la mitad de los EC recibieron alguna negativa y las relacionaron con ensayos que presentaban algún aspecto problemático concreto.

El propósito final de la investigación en biomedicina es contribuir a mejorar la salud de la población. La información obtenida al investigar permite ampliar el conocimiento sobre la salud y la enfermedad, así como mejorar los aspectos de diagnóstico, cuidado y tratamiento de los enfermos. Mientras que la investigación médica acumula años de experiencia, la bioética en biomedicina es una disciplina tan reciente como necesaria.

Históricamente, la mayoría de declaraciones y códigos éticos sobre investigación se han formulado en respuesta a hechos concretos que fueron motivo de perplejidad y escándalo en su momento. Todos estos estándares éticos se han elaborado y adoptado con la intención de proteger adecuadamente a los sujetos participantes en investigaciones. Destacan primero, en 1947, el código de Nuremberg, que recoge las conclusiones del proceso judicial contra los responsables de la experimentación nazi durante la Segunda Guerra Mundial y que pretende proteger los derechos y la dignidad de las personas. Este código recoge por primera vez la necesidad de que las personas que participan en una investigación den su consentimiento de forma libre e informada. Posteriormente, en 1964 la Declaración de Helsinki<sup>1</sup>, consensuada por iniciativa de la Asociación Médica Mundial, redundó en universalizar la necesidad del consentimiento y de informar sobre los riesgos y beneficios a los pacientes. Esta declaración se va actualizando periódicamente, disponiéndose como versión más reciente la de Seúl en 2008. En 1979, se publicó el informe Belmont<sup>2</sup>, en respuesta a los dilemas éticos planteados por los casos Tuskegee y Willowbrook<sup>3</sup> entre otros. Este informe está considerado como un pilar de la bioética al formular por vez primera sus tres principios básicos: Autonomía, Beneficencia y Justicia. Además, posteriormente se han elaborado diferentes normas como CIOMS (*Council for International Organizations of Medical Sciences*)<sup>4</sup> y las Juntas de Revisión Institucional (IRBs)<sup>5-6</sup>.

En la actualidad todavía se producen polémicas por transgresiones de los cánones éticos<sup>3</sup> y por conflictos de interés<sup>7</sup>. Para garantizar la transparencia en la realización y comunicación de los resultados de los ensayos clínicos (EC) los editores de las principales revistas biomédicas acordaron publicar exclusivamente aquellos ensayos previamente registrados en EEUU o Europa y que además tengan presente la declaración CONSORT<sup>8</sup>.

En España los EC están regulados por el Real Decreto 223/2004<sup>9</sup>. Y también por la Ley de Investigación Biomédica 14/2007<sup>10</sup>, que en su artículo 4 regula de manera específica el consentimiento informado y el derecho a la información. En la práctica se dispone de Comités de Ética Asistencial (CEA) para ayudar a resolver los dilemas éticos que surgen durante el ejercicio de la medicina, y en investigación biomédica los comités éticos de investigación clínica (CEIC), velan por mejorar la calidad de los estudios y garantizar la protección de los sujetos que participan en los ensayos<sup>11-12</sup>.

Respecto a la percepción del investigador hay algunos estudios sobre el respeto de los derechos de las personas que participan en EC<sup>13-15</sup>. Otro factor a considerar es la cantidad y la calidad de las negativas de los pacientes a participar, ya que pueden constituir una fuente de sesgos. Diversos factores influyen sobre estas negativas, pero hasta el momento actual se dispone de poca información y generalmente se centra en el punto de vista de los pacientes<sup>16</sup>.

El presente estudio se ha realizado en el grupo Mútua Terrassa, la población del área de influencia inmediata del Hospital Universitario Mútua Terrassa es de 315.000 habitantes y el centro dispone de 481 camas. El CEIC de Mútua Terrassa se encuentra en una posición intermedia entre los CEICs españoles. Cada año de media, se evalúan en Mútua Terrassa 40 EC y 28 estudios observacionales.

Los objetivos de este estudio fueron conocer el perfil de los investigadores principales de EC de Mútua Terrassa en el período comprendido entre 2005 y 2009, así como las características de estos ensayos y la opinión de los investigadores sobre estos estudios y sus consentimientos informados. Y además, analizar la percepción del investigador sobre las causas que motivan la participación de los pacientes.

En 2009 se diseñó un cuestionario específico dirigido a investigadores principales de EC aprobados por el CEIC del grupo Mútua Terrassa. Dicho grupo incluye un hospital universitario, ocho Centros de Atención Primaria y dos centros Socio-sanitarios. El cuestionario se distribuyó entre mayo y septiembre de 2009, de forma personalizada por los cinco autores del estudio tras consensuar los criterios para las entrevistas. Se incluyeron los investigadores principales de EC aprobados por el CEIC y se excluyeron los estudios observacionales por no recoger la variable “negativas a participar” por parte de los pacientes.

Durante el período 2005 a 2009 cumplían criterios de inclusión 36 profesionales de 15 servicios diferentes que incluyeron pacientes en 109 EC. Se solicitó colaboración voluntaria y se garantizó confidencialidad. Cada entrevistador realizó entre 10 (9%) y 30 (27%) entrevistas. La unidad fue el EC por lo que cada investigador era encuestado tantas veces como EC tenía, dado que cada EC tenía sus propias particularidades.

Se decidió elaborar un cuestionario propio específico al no encontrar en la revisión bibliográfica ninguna encuesta que se adaptase a los objetivos de este estudio. La validación técnica del cuestionario la realizaron expertos en metodología de cuestionarios y en bioética (miembros de los comités éticos del centro). El cuestionario constaba de 5 secciones que pueden observarse resumidas en la tabla 1, junto a las principales variables estudiadas. Cualquier lector interesado puede solicitarlo al autor de correspondencia. Algunas variables, como la remuneración, se obtuvieron a partir de bases de datos propias de la entidad.

**Tabla 1. Detalle de las secciones y variables del cuestionario sobre percepciones de los investigadores**

Secciones
<b>Sección I: Datos Socio-demográficos de los Investigadores Principales</b> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Edad.</li><li>2. Sexo.</li><li>3. Titulación.</li><li>4. Servicio Clínico.</li><li>5. Fuentes de Financiación.</li></ol>
<b>Sección II: Percepciones de los IP sobre aspectos relacionados con el Consentimiento Informado</b> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Número de Investigadores que lo solicitan.</li><li>2. Persona que lo solicita.</li><li>3. Lugar o espacio destinado.</li><li>4. Adecuación del espacio.</li><li>5. Tiempo de reflexión ofrecido para su lectura.</li><li>6. Tiempo dedicado al reclutamiento.</li><li>7. Porcentaje de pacientes que lo leen.</li><li>8. Percepción del IP sobre la hoja del CI*.</li><li>9. Detección de áreas de mejora.</li></ol>
<b>Sección III: Percepciones de los IP sobre su EC*</b> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Complejidad de la patología.</li><li>2. Complejidad del reclutamiento condicionado por los recursos disponibles.</li><li>3. Complejidad global de este EC.</li><li>4. Adecuación entre la dedicación al EC y su remuneración.</li></ol>
<b>Sección IV: Comentarios/aportaciones del IP: ( pregunta abierta)</b> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Áreas de mejora del CI y del EC.</li></ol>
<b>Sección V: Comentarios/aportaciones de los autores del trabajo: (pregunta abierta)</b>

\*Escala del 1 al 10 (de menos a más).

IP: Investigador Principal; CI: Consentimiento Informado; EC: Ensayo Clínico.

Los investigadores principales (IP) se clasificaron en dos grupos según la fuente de financiación de sus proyectos de investigación: los que disponían de proyectos con financiación pública (IPP) y los que recibían exclusivamente financiación de la industria farmacéutica (IPIF)<sup>17</sup>.

La variable negativa a participar fue dicotómica (sí/no) cuando el IP informaba de al menos una negativa en el EC. Los EC se clasificaron por su reclutamiento en competitivo o no competitivo. Los primeros cuando se

competía en el tiempo por el número de pacientes a incluir en cada centro. En este caso el número de sujetos que incluyó el centro sanitario variaba según el ritmo global de inclusión del centro en relación al ritmo del conjunto de centros participantes en el estudio. En los no competitivos el número de pacientes a incluir en el estudio era pactado de antemano y fijo. Este estudio disponía de la conformidad del CEIC de Mútua Terrassa.

### Análisis estadístico

Las variables cualitativas se expresaron como número y porcentajes, y las variables semicuantitativas se puntuaron con una escala del 1 al 10 (de menos a más) y se expresaron, al igual que las variables cuantitativas, con medias y desviación estándar (DE) o medianas y rangos cuando seguían una distribución no paramétrica. Para la comparación de variables cualitativas se utilizó la prueba de la  $\chi^2$  o la prueba exacta de Fisher y para la comparación de medias, la prueba de la t de Student, o su equivalente no paramétrico la U de Mann-Whitney. Se realizó un análisis multivariable con regresión logística para la variable dependiente negativa a participar, utilizando el método introducir para el ajuste de las variables y seleccionando aquellas variables que tenían significación estadística en el análisis bivariable. La significación estadística se estableció en un valor p inferior a 0,05 con un enfoque bilateral. Se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 17.

### Resultados

Participaron en el estudio el 100% de los investigadores principales de EC (n=36). El 58% (n=21) fueron mujeres. La edad media (DE) fue de 46 (9) años. El 31% de los investigadores (n=11) tenían el grado de doctor. El 100% de los IPP fueron doctores y el 100% de los IPIF fueron licenciados. El perfil de los investigadores principales, según la fuente de financiación de la investigación puede observarse en la tabla 2.

<b>Tabla 2. Perfiles de los investigadores según la fuente de financiación de los EC (pública y/o industria farmacéutica).</b>				
<b>Características</b>	<b>IPP</b> Financiación Pública +Industria (n = 11)	<b>IPIF</b> Financiación Industria (n = 25)	<b>Total</b> (n = 36)	<b>p</b>
<b>Sexo</b>				
Mujeres n (%)	5 (45%)	16 (64%)	21 (58%)	0,491
<b>Edad</b>				
Años media (DE)	49 (7)	45 (10)	46 (9)	0,238
<b>Estudios</b>				
Licenciados n (%)	0 (0%)	25 (100%)	25 (69%)	
Doctores n (%)	11 (100%)	0 (0%)	11 (31%)	<0,001
<b>Nº investigadores por Áreas de investigación</b>				
Digestivo	4	0	4	
Medicina interna	4	0	4	
Oncología	0	4	4	
Medicina familiar	0	4	4	
Hematología	0	4	4	
Neurología	0	3	3	
Endocrinología	0	3	3	
Neumología	2	0	2	
Psiquiatría	1	1	2	
Otros	0	6	6	<0,001
<b>Nº EC</b>	31	78	109	
<b>Nº EC mediana (rango)</b>	1 (1-7)	1 (1-18)	1 (1-18)	0,324
<b>Investigadores que recibieron negativas n (%)</b>	5 (50%)	11 (44%)	16 (44%)	0,989

IPP: Investigador Principal con financiación pública + Industria; IPIF: Investigador Principal con financiación de la industria únicamente; DE: Desviación estándar; EC: Ensayo Clínico.

El 67% de los investigadores trabajaban en proyectos exclusivamente para la industria farmacéutica y el resto tenían una financiación público-privada. El 97% de los investigadores principales de EC estudiados

perteneían a especialidades médicas. El 70% de los estudios tenía entre 4 y 12 individuos comprometidos. El 98% de los estudios estaba financiado por la industria farmacéutica y el 60% fueron fase III.

Las características de los EC, según la aceptación o negativa de los pacientes a participar pueden observarse en la tabla 3.

<b>Tabla 3. Características de los EC según la aceptación o negativa de los pacientes a participar</b>				
<b>Características</b>	<b>EC sin negativas n = 66</b>	<b>EC con negativas n = 43</b>	<b>Total n = 109</b>	<b>p</b>
<b>IP</b>				
Doctor	16 (64%)	9 (36%)	25 (28%)	0,688
Licenciado	50 (57%)	34 (43%)	84 (82%)	
<b>Negativas x Especialidad</b>				
Oncología	23 (21%)	10 (9%)	33 (30%)	0,075
Neurología	14 (13%)	7 (6%)	21 (19%)	
Medicina Interna	9 (8%)	0 (0%)	9 (8%)	
Digestivo	3 (3%)	5 (5%)	8 (8%)	
Hematología	3 (3%)	5 (5%)	8 (8%)	
Neumología	4 (4%)	3 (3%)	7 (7%)	
Endocrinología	3 (3%)	3 (3%)	6 (6%)	
Medicina Familia	1 (1%)	3 (3%)	4 (4%)	
Psiquiatría	1 (1%)	3 (3%)	4 (4%)	
Cardiología	3 (3%)	0 (0%)	3 (3%)	
Cirugía	0 (0%)	2 (2%)	2 (2%)	
Medicina Intensiva	0 (0%)	1 (1%)	1 (1%)	
Paliativos	1 (1%)	0 (0%)	1 (1%)	
Pediatría	0 (0%)	1 (1%)	1 (1%)	
Reumatología	1 (1%)	0 (0%)	1 (1%)	
<b>Via administrada</b>				
Oral	36 (33%)	25 (23%)	61 (56%)	0,520
Parenteral	24 (22%)	12 (12%)	36 (34%)	
Inhalada	4 (4%)	2 (2%)	6 (6%)	
Otras	2 (2%)	4 (4%)	6 (6%)	
<b>Tipo paciente</b>				
Hospitalario	68 (62%)	43 (38%)	109	0,665
Ambulatorio	8 (12%)	8 (6%)	14 (13%)	
<b>Pide CI</b>				
Siempre IP	58 (88%)	35 (32%)	95 (87%)	0,592
IP o representante	26 (25%)	16 (15%)	42 (40%)	
<b>Disponibilidad espacio adecuado</b>				
	54 (62%)	33 (38%)	87 (83%)	0,519
<b>Candidatos por año con criterios de inclusión (DE) (rango)</b>				
	76 (153) (1-800)	94 (166) (2-800)	87 (159) (1-800)	0,562
<b>Pacientes comprometidos (DE) (rango)</b>				
	7 (13) (0-100)	10 (15) (0-100)	9 (14) (0-100)	0,270
<b>Pacientes incluidos (DE) (rango)</b>				
	6 (14) (0-100)	5 (13) (0-26)	6 (14) (0-100)	0,697
<b>EC</b>				
Competitivos	32 (51%)	31 (49%)	63 (62%)	0,004
No competitivos	34 (74%)	12 (26%)	46 (38%)	
<b>Duración (meses) del EC (DE)</b>				
	22 (18)	32 (28)	26 (23)	0,025
<b>Áreas de Mejora del CI</b>				
Sí	22 (21%)	24 (22%)	46 (43%)	0,047
No	44 (38%)	19 (19%)	63 (57%)	
<b>Brazo Placebo</b>				
Sí	11 (14%)	11 (26%)	22 (20%)	0,157
No	55 (86%)	32 (74%)	87 (80%)	

EC Ensayo Clínico. IP Investigador Principal. DE desviación estándar. CI consentimiento informado

No se observó influencia ni del sexo, ni de la edad, ni de la formación académica del investigador principal sobre la participación en los EC. El 44% (n=16), de los investigadores recibió negativas a participar en los ensayos por parte de sus pacientes. Se obtuvieron más negativas de los sujetos a participar cuanto mayor fue la duración del ensayo clínico (p=0,034). También fue significativa (p=0,018), la relación entre el tipo de EC competitivo o no. Entre los EC competitivos hubo un 24% más de sujetos que se negaron a participar (IC 95%: 5% a 42%). El 42% de los investigadores (n=15) especificó áreas concretas de mejora en los CI. Con respecto a la percepción de los investigadores, la relación entre las negativas que reciben los investigadores principales y su aportación en el apartado de áreas de mejora mostró tendencia a la significación (p=0,053). Entre los investigadores que recibieron negativas hubo un 19% más que aportaron áreas de mejora (IC 95%: 0% a 38%). En este sentido, el 41% de los investigadores (número de EC=45) especificó áreas concretas de mejora en los CI, el 100% de ellos IPP. Se observó una tendencia no significativa a dar más negativas a participar por parte de los sujetos cuando el consentimiento informado no lo solicitaba el investigador principal. En el análisis multivariado se hallaron 3 variables significativas: áreas de mejora (más negativas en los EC en que los investigadores detectaron áreas de mejora OR = 0,32 (IC95%: 0,12-0,84); duración (a EC más largos, más negativas OR = 1,04 (IC95%: 1,01-1,06); y reclutamiento competitivo (más negativas para los EC competitivos OR = 0,23 (IC95%: 0,08-0,68). La percepción de los investigadores principales sobre los CI se observa detallada en la tabla 4. A la totalidad de pacientes se les ofreció un tiempo de reflexión para decidir si querían participar y 2 oncólogos comentaron que tuvieron pacientes que aceptaron participar sin leer el CI. El 81% de los investigadores declaró que los sujetos de investigación leyeron el CI entero y el 82% disponía de un espacio adecuado para ello. En el 100% de los ensayos clínicos con niños (n=3) se obtuvo alguna negativa a participar. Los investigadores puntuaron la legibilidad del CI con 6,5 puntos.

**Tabla 4. Percepción de los investigadores principales sobre los consentimientos informados diferenciando entre los ensayos clínicos de oncología del resto de servicios**

Consentimiento Informado		Oncología n = 32	Otros servicios n = 77	Total n = 109	p
<b>Número investigadores (DE)</b>		1,6 (0,6)	2,1 (1,4)	2,0 (1-6)	< 0,001
<b>Dispone espacio</b>	Adecuado	32 (100%)	57 (75%)	89 (82%)	0,002
	Inadecuado	0 (0%)	20 (25%)	20 (18%)	
<b>Espacio</b>	Cama hospital	0 (0%)	4 (5%)	4 (4%)	0,794
	Dispensario/ambulatorio/CCEE	32 (100%)	30 (39%)	62 (57%)	
	Despacho	0 (0%)	30 (39%)	30 (27%)	
	Pasillo	0 (0%)	2 (3%)	2 (2%)	
	Sala de espera	0 (0%)	11 (14%)	11 (10%)	
<b>Tiempo de reflexión</b>	Minutos	17 (55%)	46 (62%)	63 (58%)	0,03
	Horas	0 (0%)	14 (19%)	14 (13%)	
	Días	12 (39%)	14 (19%)	26 (24%)	
	Otros	3 (6%)	3 (0%)	6 (5%)	
<b>% CI leídos por los pacientes</b>		71 (33)	85 (26)	81 (29)	0,02
<b>Legibilidad</b>		6,8 (2,1)	6,0 (2,1)	6,5 (2,1)	0,07
<b>Áreas de mejora</b>	Sí	10 (31%)	35 (46%)	45 (41%)	0,172
	No	22 (69%)	42 (54%)	64 (58%)	
<b>Fase del EC</b>	II	16 (52%)	10 (14%)	26 (24%)	<0,001
	III	14 (42%)	50 (64%)	65 (55%)	
	IV	2 (6%)	16 (22%)	18 (14%)	
<b>Financiación del EC</b>	Fondos públicos	0 (0%)	2 (3%)	2 (2%)	0,350
	Fondos privados	32 (100%)	75 (97%)	107 (98%)	

<b>Reclutamiento</b>	EC competitivo	12 (37%)	53 (72%)	65 (61%)	0,002
	EC no competitivo	20 (63%)	24 (28%)	44 (39%)	
<b>Pide CI</b>	Solo IP	22 (68%)	22 (29%)	44 (41%)	<0,001
	IP o representante	10 (32%)	55 (71%)	65 (59%)	
<b>Placebo</b>	No	30 (94%)	57 (74%)	87 (80%)	0,020
	Sí	2 (6%)	20 (26%)	22 (20%)	
<b>Comentarios de los IP</b>	Sí	2 (6%)	31 (40%)	33 (30%)	<0,001
	No	30 (94%)	46 (60%)	76 (70%)	

DE: Desviación estándar; CCEE: Consultas Externas; IP: Investigador Principal.

En la tabla 5 se muestra la percepción de los investigadores principales respecto a los EC por sexos. Globalmente, la complejidad de la patología la puntuaron con un 5,2. La percepción de si encontraban adecuada la remuneración recibida fue puntuada con un 6,2 y la percepción de la complejidad global del estudio con un 5,8. Las mujeres puntuaron significativamente más alto la complejidad de patología, recursos y global y más bajo la remuneración.

**Tabla 5. Percepción de los investigadores principales sobre la complejidad de los EC y su remuneración por sexos**

<b>Características EC</b>	<b>Hombres</b> n = 15 media (DE)	<b>Mujeres</b> n = 21 media (DE)	<b>Total</b> n = 36 media (DE)	<b>p</b>
<b>EC n</b>	63	46	109	
<b>Complejidad Patología*</b>	4,5 (2,5)	6,2 (2,9)	5,2 (2,8)	0,001
<b>Complejidad Recursos*</b>	3,6 (2,6)	6,6 (3,1)	4,9 (2,2)	<0,001
<b>Complejidad Global*</b>	5,4 (2,5)	6,4 (2,0)	5,8 (2,3)	0,030
<b>Percepción Remuneración*</b>	7,1 (2,0)	5,2 (2,6)	6,2 (2,5)	<0,001
<b>Remuneración recibida</b>	3.845€(4.000)	4.496€(7.485)	4.106€(5.637)	0,573

\*Escala del 1 al 10 (de menos a más).

DE: Desviación estándar; EC: Ensayo Clínico.

## Discusión

Entre las aportaciones de este estudio, destaca la diversidad de profesionales que participaron, ya que estuvieron representados varios niveles asistenciales y diferentes especialidades médicas. Se analizó la percepción del investigador respecto a las negativas de los pacientes a participar en un ensayo clínico, otros estudios se han centrado en el punto de vista del paciente<sup>18</sup> o en investigadores de una única especialidad médica<sup>19</sup>. La impresión del investigador fue que los pacientes colaboran en los ensayos clínicos, observándose pocas negativas y que acostumbran a estar relacionadas con ensayos que presentan algún aspecto problemático<sup>20</sup>. En este caso, se observó alguna negativa a participar únicamente en menos de la mitad de los ensayos clínicos. Resultados que coinciden con lo esperado, puesto que está descrita la buena predisposición de los pacientes para participar en EC cuando su médico se lo propone como investigador<sup>18</sup>. Y contrastando con los resultados de otros estudios sobre las negativas de los participantes en los ensayos clínicos donde la influencia de las propias características del ensayo clínico fueron determinantes mientras que la influencia de las características del investigador principal tuvieron un impacto mínimo<sup>20-21</sup>. Algún estudio resalta la importancia de la actitud del médico y del modelo de relación adoptado con el paciente<sup>21</sup>. Otros



factores que influyen sobre la colaboración del paciente son la comunicación, la confianza y la familiaridad con los profesionales y con el sistema de asistencia médica. Y también hay autores que sugieren que la gente participa en EC sobre todo por motivos altruistas y que el beneficio o la ventaja personal es una consideración secundaria, aunque los pacientes también valoran las ventajas de ser atendido por un equipo de especialistas experto y un seguimiento más frecuente e intenso<sup>22</sup>. Otro aspecto importante es la edad del sujeto de investigación, es conocido que en pediatría la negativa es más frecuente.

Entre las limitaciones de este estudio cabe resaltar que los resultados reflejan únicamente la opinión y percepción de los encuestados y lo ideal hubiera sido contrastarla simultáneamente con la percepción de los pacientes sobre su comprensión sobre el CI y la importancia que le conceden<sup>23</sup>.

Los investigadores percibían como un aspecto fundamental el vínculo establecido con el paciente y la información que se le ofrece. Los investigadores principales acostumbran a delegar la petición del CI en algún colaborador en el 60% de los ensayos clínicos, mientras que en EC oncológicos hay mayor tendencia a pedir personalmente el investigador el CI, probablemente por tener un vínculo más estrecho. Está descrito que la optimización de la información relacionada con el consentimiento informado, la forma en la que se proporciona la información y la actitud de la persona que solicita el consentimiento informado es importante y a menudo determinante para la participación en un EC<sup>24</sup>.

Respecto a los consentimientos informados, los investigadores están conformes con ellos, consideraron que los sujetos de estudio mayoritariamente los leen enteros. Además, los investigadores encuestados se mostraron familiarizados y habituados a informar los CI y valoraron como adecuada tanto la extensión de los mismos como la comprensión de los pacientes. Este tipo de documentos plantea algunos problemas entre los que destaca que la sintaxis empleada en la redacción acostumbra a usar frases y palabras largas. Los prospectos de los medicamentos presentan similares dificultades de comprensión por su baja legibilidad lingüística y gramatical<sup>25</sup>. Sin embargo no todas las iniciativas para mejorar el documento del CI, simplificando la sintaxis, han comportado una mejor comprensión<sup>26</sup>.

En este estudio influyeron sobre las negativas de los pacientes a participar el tipo de reclutamiento competitivo o no, la detección de áreas de mejora del CI y la duración del EC. El tipo de reclutamiento más frecuente fue el competitivo y se asoció a mayor número de negativas a participar sin que se conozca el motivo, existiendo la posibilidad de que el mayor interés por reclutar pacientes en ensayos competitivos se relacione con una mayor presión sobre los pacientes. Respecto de la duración del EC no nos queda muy clara la relación como no sea el cansancio o la falta de interés. La percepción declarada por los investigadores fue que el impacto económico no les influyó. En general se dispuso de espacios considerados adecuados para solicitar el consentimiento, pero ocasionalmente se tuvo que pedir en la sala de espera o en el pasillo siendo valorados como espacios inadecuados para ello. Además cuantas más negativas a participar había recibido el investigador mayor fue su aportación con respecto a las posibles áreas de mejora de los CI. Las mujeres como investigadores fueron más exigentes que los hombres, o al menos manifestaron una percepción diferente a la de ellos unida a una mayor sensación de complejidad de los EC a su cargo.

En nuestro medio la gran mayoría de EC están financiados por la industria farmacéutica, siendo conocida la importancia de declarar los conflictos de interés. Los ensayos clínicos financiados por la industria tienen mayor probabilidad de resaltar los hallazgos favorables al financiador y no publicar los desfavorables<sup>27</sup>.

En una quinta parte de los ensayos clínicos se utilizó un brazo control con placebo. Como era de esperar, el brazo placebo se observó en general en patologías menores y ocasionalmente en otras patologías sin fármacos de probada utilidad, como en pacientes oncológicos desahuciados con las alternativas farmacológicas agotadas<sup>28-29</sup>. La investigación biomédica con frecuencia se encuentra con dilemas éticos, como la dificultad de pedir el CI en determinados ensayos clínicos realizados con enfermos graves en diversas situaciones de emergencia, como pacientes con infarto agudo de miocardio (IAM) y otros<sup>30</sup>.

En definitiva, los investigadores principales de ensayos clínicos acostumbran a ser profesionales con experiencia en investigación, que participan en varios ensayos clínicos generalmente financiados por la industria farmacéutica. Además una minoría de investigadores cuenta con financiación pública, estando formado ese subgrupo en su totalidad por doctores. En general los investigadores mostraron satisfacción con los consentimientos

informados y su percepción fue que, en su mayoría, los pacientes se muestran muy colaboradores. El sexo influyó sobre la percepción del investigador. No hubo diferencias en la remuneración global por sexos, pero las mujeres percibían que sus ensayos clínicos eran más complejos y estaban peor remunerados.

Los EC se aglutinaron en especialidades médicas (oncología, neurología, medicina interna y otras), destacando que oncología y neurología son servicios con pacientes especialmente fidelizados. En general los investigadores se mostraron sorprendentemente satisfechos con los consentimientos informados, aunque consideraron que algo más de la mitad de ellos podrían mejorarse. Su percepción fue que los pacientes mayoritariamente leen, entienden y aceptan participar en EC. Observaron sólo en la mitad de los EC alguna negativa y las relacionaron con ensayos que presentaban algún aspecto problemático concreto.

## Conflicto de intereses

---

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Agradecimientos

---

Los autores desean agradecer la colaboración de todos los Investigadores de Ensayos Clínicos del Grupo Mútua Terrassa y a todos aquellos profesionales que han contribuido de alguna manera a la realización de este estudio, y muy especialmente a los miembros de los comités éticos de investigación clínica y asistencial.

## Referencias

---

1. Declaración de Helsinki. Disponible en: [http://www.wma.net/es/30publications/10policies/b3/17c\\_es.pdf](http://www.wma.net/es/30publications/10policies/b3/17c_es.pdf) (consultado el 26 de diciembre de 2011).
2. National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research. The Belmont Report. Washington, DC: US Government Printing Office, 1979. Disponible en: [http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/05/briefing/2005-4178b\\_09\\_02\\_Belmont%20Report.pdf](http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/05/briefing/2005-4178b_09_02_Belmont%20Report.pdf) (consultado el 26 de diciembre de 2011).
3. Bristol N. US reviews human trial participant protections. *Lancet*. 2010;376:1975-6.
4. Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS). Report of CIOMS Working Group VIII. Disponible en: [www.cioms.ch](http://www.cioms.ch) (consultado 26 diciembre 2011).
5. Abbott L, Grady C. A systematic review of the empirical literature evaluating IRBs: what we know and what we still need to learn. *J Empir Res Hum Res Ethics*. 2011;6:3-19.
6. Serrano Castro MA, Labrador Cañadas MV, González Colaço C, Vargas Castrillón E. Ensayos clínicos con medicamentos autorizados en España durante 2007 y 2008. *Med Clin (Barc)*. 2010;134:316-22.
7. Bazerman MH, Tenbrunsel AE. Ethical breakdowns. *Harv Bus Rev*. 2011;89:58-65.
8. Schulz KF, Altman DG, Moher D, for the CONSORT Group. CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *Ann Int Med* 2010;152. Disponible en: [www.annals.org](http://www.annals.org), y en: [www.consort-statement.org/consort-statement/citing-and-using-consort](http://www.consort-statement.org/consort-statement/citing-and-using-consort) (consultado el 9 de agosto de 2010).
9. 2316 REAL DECRETO 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos. Disponible en: [http://www.boe.es/diario\\_boe/txt.php?id=BOE-A-2004-2316](http://www.boe.es/diario_boe/txt.php?id=BOE-A-2004-2316) (consultado el 26 de diciembre de 2011).
10. Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica. Disponible en: [http://noticias.juridicas.com/base\\_datos/Admin/l14-2007.html](http://noticias.juridicas.com/base_datos/Admin/l14-2007.html) (consultado el 7-1-2012).
11. Emanuel EJ, Menikoff J. Reforming the regulations governing research with human subjects. *N Engl J Med*. 2011;365:1145-50.
12. Hunt MR, Carnevale FA. Moral experience: a framework for bioethics research. *J Med Ethics*. 2011;37:658-62.

13. Newton SK, Appiah-Poku J. Opinions of researchers based in the UK on recruiting subjects from developing countries into randomized controlled trials. *Dev World Bioeth.* 2007;7:149-56.
14. Newton SK, Appiah-Poku J. The perspectives of researchers on obtaining informed consent in developing countries. *Dev World Bioeth.* 2007;1:19-24.
15. Edwards SJ. Assessing the remedy: the case for contracts in clinical trials. *Am J Bioeth.* 2011;11:3-12.
16. Berg WA, Blume JD, Adams AM, Jong RA, Barr RG, Lehrer DE, Pisano ED, Evans WP 3rd, Mahoney MC, Hovanessian Larsen L, Gabrielli GJ, Mendelson EB. Reasons women at elevated risk of breast cancer refuse breast MR imaging screening: ACRIN 6666. *Radiology.* 2010;254:79-87.
17. Giménez Gómez N, Pedrazas López D, Medina Rondón E, Dalmau Juanola D; Grupo de Estudio sobre la Formación en Investigación. Formación en investigación: autopercepción de los profesionales sobre sus necesidades. *Med Clin (Barc).* 2009;132:112-7.
18. Sherber 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.
19. Elkin EB, Kim SH, Casper ES, Kissane DW, Schrag D. Desire for information and involvement in treatment decisions: elderly cancer patients' preferences and their physicians' perceptions. *J Clin Oncol.* 2007;25:5275-80.
20. Riordan F, Thomson AP. How to get patients' consent to enter clinical trials. Reports of trials should state proportion of people who refuse to participate. *BMJ.* 1996;312:185-6.
21. McGuire AL, McCullough LB, Weller SC, Whitney SN. Missed expectations? Physicians' views of patients' participation in medical decision-making. *Med Care.* 2005;43:466-70.
22. Locock L, Smith L. Personal benefit, or benefiting others? Deciding whether to take part in clinical trials. *Clin Trials.* 2011;8:85-93.
23. Cressey D. Informed consent on trial. *Nature.* 2012;482:16.
24. Nievaard MA, de Vos R, de Haes JC, Levi M. Reasons why patients do or do not participate in clinical trials; a systemic review of the literature. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2004;148:186-90.
25. Barrio-Cantalejo IM, Simón-Lorda P, March Cerdá JC, Prieto Rodríguez MA. Legibilidad gramatical de los prospectos de los medicamentos de más consumo y facturación en España en 2005. *Rev Esp Salud Publica.* 2008;82:559-66.
26. Paris A, Brandt C, Cornu C, Maison P, Thalamas C, Cracowski JL. Informed consent document improvement does not increase patients' comprehension in biomedical research. *Br J Clin Pharmacol.* 2010;69:231-7.
27. Buñuel Álvarez JC, González de Dios J. Los ensayos clínicos financiados por la industria tienen mayor probabilidad de encontrar resultados favorables al fármaco objeto de estudio. *Evid Pediatr.* 2010;6:77.
28. Temple R, Ellenberg SS. Placebo-controlled trials and active-control trials in the evaluation of new treatments. Part 1: ethical and scientific issues. *Ann Intern Med.* 2000;133:455-63.
29. Ellenberg SS, Temple R. Placebo-controlled trials and active-control trials in the evaluation of new treatments. Part 2: practical issues and specific cases. *Ann Intern Med.* 2000;133:464-70.
30. Hilden J, Gammelgaard A. Premature stopping and informed consent in AMI trials. *J Med Ethics.* 2002;28:188-9; discussion 190-1.

---

**David Pedrazas<sup>a,b,c</sup>, Nuria Giménez<sup>b,d,e,f</sup>, Susana Redondo<sup>d,g</sup>, Roser Font<sup>e</sup> y Salvador Quintana<sup>d,e</sup>.**

<sup>a</sup>ABS Abrera, Direcció d'Atenció Primària Costa de Ponent, Institut Català de la Salut, Barcelona, España.

<sup>b</sup>Unidad de Investigación, Fundación para la Investigación Mútua Terrassa, Universitat de Barcelona, Barcelona, España.

<sup>c</sup>Departamento de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España.

<sup>d</sup>Comité Ético de Investigación Clínica, Hospital Universitari Mútua Terrassa, Universitat de Barcelona, Barcelona, España.

<sup>e</sup>Comité de Ética Asistencial, Hospital Universitari Mútua Terrassa, Universitat de Barcelona, Barcelona, España.

<sup>f</sup>Laboratorio de Toxicología, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España.

<sup>g</sup>Servicio de Farmacia Hospitalaria, Hospital Universitari Mútua Terrassa, Universitat de Barcelona, Barcelona, España.

Correspondencia: [squintana@mutuaterrasa.es](mailto:squintana@mutuaterrasa.es)

## revisiones bibliográficas

### metodología

---

- Yudkin JS, Lipska KJ, Montori VM. The idolatry of the surrogate. *BMJ* 2011;343:d7995.

Estudios recientes han puesto en duda la asunción de que los resultados de variables subrogadas pueden predecir el efecto en variables clínicamente relevantes. La explicación de estos hallazgos inesperados puede deberse a la aparición de efectos adversos o al desconocimiento exacto de la fisiopatología de la enfermedad. Los autores comentan algunos ejemplos en función de una particular clasificación de las variables subrogadas (como factores de riesgo de la enfermedad, manifestaciones preclínicas de la enfermedad, o factores correlacionados con la enfermedad). Se necesitan cambios en los criterios necesarios para la aprobación de los nuevos fármacos. Se cita, como ejemplo, que tras el caso de la rosiglitazona la FDA requiere, para la aprobación de nuevos hipoglucemiantes orales, la realización de estudios que muestren que los nuevos fármacos no causan daño cardiovascular.

### ética

---

- Kuehn BM. Few Studies Reporting Results at US Government Clinical Trials Site. *JAMA* 2012;307(7):651-3.

En septiembre de 2005, el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (ICMJE) manifestó el requerimiento de que los investigadores debían registrar los nuevos ensayos en un registro público antes de iniciar el reclutamiento de pacientes para que éstos fueran considerados para su publicación en revistas del ICMJE. Este hecho produjo un aumento en los registros de los ensayos. La enmienda de Ley de la *Food and Drug Administration* (FDAAA) requiere también a los investigadores la publicación de un resumen de los resultados del ensayo dentro del primer año de su finalización o en el plazo de 30 días de la aprobación de la FDA del producto estudiado. A pesar de ello, dos publicaciones recientes manifiestan que menos del 25% de los ensayos clínicos registrados en [ClinicalTrials.gov](http://ClinicalTrials.gov) publican sus resultados en el registro dentro del año de su publicación. Entre otros hallazgos, los ensayos clínicos financiados por la industria farmacéutica notifican sus resultados en mayor medida los ensayos de otros tipos de financiadores. Además, muchos investigadores académicos pueden considerar innecesaria la publicación de los resultados en un registro público (como el [ClinicalTrials.gov](http://ClinicalTrials.gov)) porque sus datos serán publicados en revistas científicas sometidas a revisión por pares. Pero hay que tener en cuenta, que entre un 25 y 35% de los ensayos clínicos académicos no son publicados o se publican después de largos periodos de tiempo. Actualmente se está intentando producir un cambio cultural en los investigadores y promotores para aumentar la transparencia en la publicación de resultados, antes que tener que llevar a cabo acciones legales por su incumplimiento.

- Downing NS, Ross JS, Jackevicus CA, Krumholz HM. Avoidance of Generic Competition by Abbott Laboratories' Fenofibrate Franchise. *Arch Intern Med* 2012;doi:10.1001/archinternmed.2012.187.

A pesar de que la efectividad de fenofibrato en la reducción del riesgo cardiovascular ha sido cuestionada, su consumo ha crecido en los últimos años en América del Norte. En EEUU se ha observado un

mayor uso de diversas formas farmacéuticas de marca de fenofibrato, en comparación con el mayor uso de genéricos en Canadá. El uso continuado de medicamentos de marca ha causado un aumento del gasto farmacéutico. El éxito comercial de Abbott (fabricante de fenofibrato de marca) se basa en dos pilares: una estrategia industrial de continuo lanzamiento al mercado de reformulaciones de marca, y una estrategia judicial de continuos litigios que retrasa la aprobación de genéricos de fenofibrato. El artículo se acompaña de una editorial que critica la estrategia de “innovación” realizada por Abbott, ya que ha conllevado que muchos pacientes hayan recibido un fármaco de alto coste, con riesgos conocidos y un beneficio pequeño o nulo. En los apéndices del artículo se describen diversos aspectos regulatorios de interés.

## gestión

---

- Dal-Ré R, Sunyer J, Carné X, Cami J. ¿Es necesario modificar la normativa sobre investigaciones médicas en las que los medicamentos no son el objetivo de estudio?. *Med Clin (Barc)* 2012;138(2):88-9.

Reflexión de los autores en relación a la aplicación de la normativa de estudios postautorización de tipo observacional (EPA) que va orientada a los estudios observacionales en los que el medicamento o medicamentos de interés son el factor de exposición fundamental investigador, cuando se trata de un estudio que no tiene como objetivo fundamental la exposición a un medicamento. Actualmente este tipo de estudios, que se realiza muy a menudo en los centros sanitarios de nuestro entorno, siguiendo la normativa vigente deberían ser objeto de clasificación y registro obligatorio en la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, y serían clasificados como “estudios no-EPA”. Los autores invitan a la AEMPS a la modificación de la normativa sobre los EPA para omitir todo lo referente a los estudios “no-EPA”, ya que consideran que la clasificación de los mismos por la AEMPS no añade valor a los estudios, pero si consume tiempo a los investigadores y personal de la AEMPS. También exponen que el registro de este tipo de estudios debería ser voluntario. Esta sugerencia de los autores se realiza en coherencia con la que existe para los ensayos clínicos que no evalúan medicamentos, pero que recogiendo datos sobre medicamentos, la AEMPS no solicita su registro; tales como los ensayos clínicos que evalúan una técnica quirúrgica, dieta, etc.

---

**Inma Fuentes, Roser Llop, Alexis Rodríguez.** *Fundació Institut Català de Farmacologia. Barcelona*  
**Pilar Hereu.** *Servei de Farmacologia Clínica. Hospital Universitari de Bellvitge*

## noticias

### **El Consorcio de Apoyo a la Investigación Biomédica en Red (CAIBER) se transformará en una “red de unidades de investigación clínica”**

---

El Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) ha decidido suprimir el Consorcio de Apoyo a la Investigación Biomédica en Red (CAIBER) a partir del próximo año 2013, para convertirlo en una “red de unidades de investigación clínica”. Dicha red estará formada por las unidades de investigación clínica españolas más potentes que se presenten a la convocatoria de la Acción Estratégica en Salud (AES) 2013.

Para más información sobre CAIBER consultar la página web:

<http://www.caiber.net>

### **XXV Congreso de la Sociedad Española de Farmacología Clínica**

---

El Congreso se celebrará en Alicante, del 27 al 29 de septiembre de 2012. El plazo para enviar comunicaciones está abierto hasta el 24 de junio de 2012.

Para más información consultar la página web:

<http://www.sefc2012.es>

**próximo número**

**n° 78**  
junio - julio de 2012

---