



Coordinadora Estatal de Vih-Sida

Investigación clínica en personas con VIH institucionalizadas

*Miguel Angel Ramiro Avilés
Universidad de Alcalá*

1. Introducción

El presente informe tiene como objetivo analizar la investigación clínica, centrada o no en el VIH, que tiene como sujetos a las personas con VIH que están recluidas en un centro penitenciario. La relevancia normativa de este aspecto concreto se debe a que, en general, la participación de este grupo de personas, los reclusos con o sin VIH, en la investigación clínica plantea dudas sobre su capacidad para consentir libremente, con plena voluntariedad, la participación en una investigación clínica debido a la situación de sujeción especial en la que se encuentran. Este cuestionamiento parte de la discusión acerca no sólo de cómo es posible llevar a cabo el proceso de información y de cómo se debe obtener el consentimiento sino también de la propia conveniencia de su inclusión en la investigación clínica.

Toda investigación clínica, cuya justificación última se encuentra en los beneficios que puede producir el aumento del conocimiento en términos de mejora de la medicina, debe evitar la explotación, el sometimiento a tratos inhumanos, crueles y degradantes y la discriminación de las personas que participan, y para ello debe hacer respetando su capacidad para tomar sus propias decisiones.

2. Una breve historia sobre la investigación clínica en el ámbito del VIH/Sida

La aparición del VIH/Sida a principios de los años 80 del siglo pasado y la investigación clínica que se ha desarrollado sobre esta enfermedad como centro de reflexión ha trastocado alguno de los presupuestos y principios éticos básicos de la investigación clínica ya que los grandes avances terapéuticos logrados han sido posible

gracias a que se flexibilizaron los criterios que definían la relación riesgo-beneficio-daño.

La investigación clínica, que es la parte de la investigación biomédica en la que se produce la participación de seres humanos, está diseñada para contribuir al avance de los fines y objetivos de la medicina mediante el desarrollo de nuevas intervenciones y procedimientos terapéuticos, tanto de diagnóstico como de prevención (Levine, 2008). La participación de seres humanos obliga a que la investigación permita hacer una estimación del valor y de la validez de las consecuencias que se puedan anticipar y para ello la investigación debe estar diseñada correctamente (Freedman, 1987). Si el diseño de la investigación no fuese el adecuado, entonces la participación de seres humanos podría no ser correcta desde el punto de vista ético al estar sometidos a riesgos excesivos o al poder producirse daños irreparables.

El objetivo de la investigación clínica no es proveer un diagnóstico, un tratamiento preventivo o terapéutico, sino comprobar una hipótesis, elaborar conclusiones y generalizar el conocimiento (Miller & Rosenstein, 2003). Esta es una cuestión muy importante que debe resaltarse ya que a pesar de que teóricamente se puede establecer una diferencia entre asistencia sanitaria e investigación clínica, en la práctica existe una tensión dramática ya que ambas funciones –la de investigador y la de médico- las suele realizar la misma persona (Katz, 1973) y cuando se trata de investigación clínica muchas veces el participante potencial es paciente del médico (Brock, 2008). El médico/investigador se ha comparado, usando las imágenes propias de las novelas de espías, a un agente doble con intereses contrapuestos ya que por un lado, en su faceta de médico, debe velar por el bienestar del paciente proporcionándole el mejor tratamiento posible; por otro lado, en su faceta de investigador, ve al paciente como el sujeto idóneo en el que tratar de probar su hipótesis de trabajo (Levine, 1992). La tensión existente entre el investigador y el médico se ejemplifica a la perfección en el diseño de la investigación clínica basada en la randomización (Levine, 2008).

Una investigación clínica randomizada es un estudio controlado en el que la terapia que va a ser evaluada (por ejemplo, un nuevo tratamiento antirretroviral basado en una coformulación a dosis fija) se administra a una parte de la población del estudio mientras que a la otra parte o bien se le administra otra terapia (el tratamiento antirretroviral estándar) o bien se le administra placebo (cuando no existe opción terapéutica disponible), sin poder tener en cuenta exclusivamente el criterio del bienestar del paciente. Esto ha llevado a que se haya argumentado que dado que el

conflicto es irresoluble, las funciones deben realizarse por personas distintas para proteger mejor los intereses de las personas que participan en la investigación (Beecher, 1970). El conflicto se entiende como una tragedia y nada puede hacerse porque el médico/investigador se encuentra solicitado a la vez de forma inexorable por las exigencia de la práctica médica y de la investigación. Otra línea de argumentación, en cambio, es que tal separación no debe producirse porque la mejor garantía de que los intereses de los participantes en la investigación se van a proteger reside en la ‘conciencia’ del médico (Levine, 1988) o porque es posible manejar dicho conflicto haciendo entender al potencial participante de cómo su relación con el médico se va a modificar en el contexto de la investigación (Brody & Miller, 2003). Esta última postura tiene el mérito de no caer en el paternalismo de la segunda y de apelar a la ética de la responsabilidad ya que se insta al médico/investigador a que se haga cargo y evalúe las posible consecuencias beneficiosas o perjudiciales que puede tener la inclusión de una persona en una investigación clínica.

La investigación clínica está suficientemente justificadas por el incremento del bienestar que puede producir al aumentar el conocimiento y con ello mejorar las intervenciones y los procedimientos terapéuticos, tanto de diagnóstico como de prevención, que repercuten directamente en la protección de la salud de las personas reduciendo las tasas de mortalidad y de morbilidad de las enfermedades, desarrollando nuevas técnicas de rehabilitación, mejorando la calidad de vida. Se trata, por lo tanto, de establecer *cómo* debe producirse la investigación clínica en seres humanos, no si se puede o no se puede reclutar a seres humanos. Así, en el caso que nos ocupa, se tratará de saber cómo se puede producir la participación en la investigación clínica de las personas con VIH que estén institucionalizadas en un centro penitenciario; qué garantías deben establecerse para que dicha participación sea éticamente aceptable.

El apoyo público que tiene que recibir la investigación clínica se basa en el presupuesto de que la investigación clínica debe realizarse de forma ética y las suspicacias que se puedan levantar entre determinados colectivos de personas (personas con discapacidad, minorías étnicas, reclusos) se deben a que en ciertas ocasiones, partiendo de la creencia de que el médico en una sociedad democrática sería un buen padre de familia que cumpliría sus deberes deontológicos, la investigación clínica no se ha realizado éticamente. Así, las suspicacias que pueden existir alrededor de la investigación clínica hicieron que cuando la pandemia del VIH estaba asolando a los miembros de la comunidad afroamericana, éstos fueran reacios a participar en los

ensayos clínicos que les podrían aportar algún tipo de beneficio (Jones, 2008; Killen, 2008). El recuerdo del caso Tuskegee pesaba demasiado en las conciencias (Reverby, 2010). Sin confianza en que la investigación clínica se va a realizar de forma éticamente correcta será muy difícil reclutar a las personas que son necesarias para llevarla a cabo, el proceso de selección no será el correcto y el conocimiento que se obtenga puede verse afectado.

La protección de las personas que participan en la investigación clínica ha ido modificando sus patrones, muchas veces como consecuencia de acontecimientos históricos que han sacudido a la opinión pública: desde los horrores del nazismo, al caso del *Jewish Chronic Disease Hospital*, al caso del estudio Tuskegee sobre la sífilis o a la pandemia del VIH.

En el caso de la pandemia del VIH, desde 1981 hasta 2012 se ha desarrollado una gran actividad de investigación clínica. Afortunadamente la ingente inversión pública y privada ha dado sus frutos ya que en un tiempo relativamente corto la enfermedad ha pasado de no tener cura a poder ser tratada como cualquier otra enfermedad crónica, aumentándose la calidad de vida de las personas con VIH y la cantidad de años de vida. Desde que en 1996, durante la XI Conferencia Internacional sobre Sida celebrada en Vancouver, se presentase la Terapia Antirretroviral de Gran Actividad (TARGA), las tasas de mortalidad y morbilidad asociadas al VIH/Sida se han reducido considerablemente y se ha dado una mayor esperanza de vida a las personas con VIH al pasar de la falta absoluta de esperanza a una situación médica en la que la enfermedad es manejable. Como señala Anthony Fauci, el extraordinario esfuerzo investigador dedicado al Sida durante las dos primeras décadas de la pandemia y la rapidez con la que se han logrado avances sobrepasan con creces los esfuerzos y los avances que se han logrado en cualquier otra enfermedad infecciosa a lo largo de la historia (Fauci, 1999).

Fue en 1986 cuando se realizó el primer ensayo clínico controlado con placebo desde que en 1983 fuese aislado e identificado el retrovirus. Este primer ensayo financiado por la compañía farmacéutica Burroughs Wellcome probó la efectividad de la azidotimidina (AZT) al reducir la mortalidad entre los pacientes con Sida (Fischl et al, 1987). Al poco tiempo de que se hicieran públicos los resultados de este ensayo, las personas con Sida exigieron el acceso al AZT. Esta exigencia no era fácil de satisfacer y planteaba serios problemas éticos y legales ya que se trataba del único ensayo clínico que se había desarrollado hasta la fecha, se había realizado en un grupo pequeño de

personas que tenían la enfermedad en un estado avanzado, con unos criterios de inclusión muy restrictivos, tenía unos efectos secundarios considerables, sólo mejoraba la esperanza de vida en el corto plazo y la eficacia a largo plazo y la seguridad eran desconocidos (Killen, 2008). A pesar de esto, y dada la ausencia de una opción terapéutica mejor, la FDA aprobó la comercialización y el uso del AZT por aquellas personas que se encontrasen en la misma situación clínica que las personas en las que se había realizado el ensayo clínico. Al tiempo, la FDA y la compañía farmacéutica lanzaron un programa de acceso novedoso (*treatment IND, treatment investigational new drugs*) que iba más allá del uso compasivo ya que no se basaba en casos aislados sino en un reclutamiento masivo de personas con el que se pretendía recopilar datos de seguridad. En tan solo seis meses 4000 personas tuvieron acceso al AZT (Fleiger, 1995).

La pandemia del VIH cambió para siempre el acceso y la regulación de los fármacos experimentales para enfermedades mortales (*life-threatening diseases*) ya que derribó o redefinió algunas barreras éticas, en especial las que hacían referencia al principio de autonomía y al principio de justicia. En concreto, el principio de autonomía se vio afectado al cuestionarse hasta qué punto las personas que tienen una enfermedad que pone en riesgo su vida pueden participar en la investigación clínica, asumiendo y consintiendo los probables riesgos y los hipotéticos beneficios que conlleva su participación. Se señaló que las personas con una enfermedad que ponía en peligro su vida y que no disponían de una terapia eficaz debían acceder a aquellos fármacos que hubieran demostrado su eficacia aunque no fuera de manera concluyente. Esto suponía reconocer que estaba en manos del paciente consentir la asunción de una serie de riesgos que fueran más allá del mínimo. Las salvaguardias impuestas por el Informe Belmont se entendían como obstáculos que les impedían tener acceso al único tratamiento que había demostrado cierta eficacia. No se les respetaba como personas ya que se les limitaban la autonomía personal y se les imponía una medida paternalista. En el caso del principio de justicia, la investigación clínica sobre el VIH ha dado forma a la idea de que los beneficios potenciales de la participación deben ser compartidos de forma justa y equitativa ya que aumentó la participación de las personas que no estaban cerca de un centro de investigación y de mujeres y minorías raciales lo cual contribuyó a mejorar la información de salud que se disponía (Killen, 2008).

En resumen, la realidad de la pandemia del Sida puso sobre la mesa de la ética de la investigación clínica una serie de temas y problemas sobre el acceso a las

intervenciones experimentales, exigiendo una nueva interpretación de los principios básicos, y consiguió un cambio legislativo al modificarse las normas que regulaban el acceso a los tratamientos experimentales cuando se tratase de enfermedades mortales.

3. La regulación de la investigación biomédica en España: la Ley 14/2007, de Investigación Biomédica, y el RD 223/2004, de Ensayos Clínicos.

Las dos normas básicas que regulan la investigación clínica en España son la Ley 14/2007, de Investigación Biomédica, y el RD 223/2004, de Ensayos Clínicos. A estas normas se deben añadir las normas especiales que regula la investigación en reclusos, el artículo 211 del Reglamento Penitenciario y la Instrucción 11/2005 de la Dirección General de Instituciones Penitenciarias. El análisis de la legislación básica deja en claro que en nuestro sistema legal se ha establecido como un principio ético y un requisito legal que la investigación clínica en seres humanos debe contar, salvo en una serie tasada y muy excepcional de casos, con el consentimiento informado de las personas que participan en la misma. El análisis de la legislación especial deja en claro que en nuestro sistema legal se ha establecido una serie de restricciones que limitan la participación de los reclusos, con o sin VIH, en la investigación clínica, sobre el VIH o sobre cualquier otra enfermedad. Al primer análisis dedicaré este apartado y al segundo análisis dedicaré el siguiente.

El artículo 1 de la Ley 14/2007 define su objeto y su ámbito de aplicación señalado que la Ley 14/2007 tiene por objeto regular, con pleno respeto a la dignidad e identidad humanas y a los derechos inherentes a la persona, la investigación biomédica, tanto básica como clínica. De todas las ramas que componen la investigación biomédica, este informe se centra en las investigaciones relacionadas con la salud humana que impliquen procedimientos invasivos, esto es, todas las intervenciones realizadas con fines de investigación que impliquen un riesgo físico o psíquico para el sujeto afectado. Un procedimiento invasivo especial es el de los ensayos clínicos con medicamentos, que no está regulado por la Ley 14/2007 sino por el RD 223/2004, al que luego haremos referencia.

La realización de cualquier actividad de investigación biomédica que implique un procedimiento invasivo comprendida en la Ley 14/2007 requerirá el previo y preceptivo informe favorable del Comité de Ética de la Investigación y estará sometida

a la observancia de una serie de principios y garantías con el fin de asegurar la protección de la dignidad e identidad del ser humano con respecto a cualquier investigación que implique intervenciones sobre seres humanos en el campo de la biomedicina. De igual forma se debe garantizar a toda persona, sin discriminación alguna por causas genéticas o por cualquier otra causa, el respeto a la integridad y a sus demás derechos y libertades fundamentales, en especial su derecho a que se proteja la confidencialidad en el tratamiento de los datos de carácter personal y de las muestras biológicas y en la realización de análisis genéticos. Se debe hacer prevalecer la salud, el interés y el bienestar del ser humano que participe en una investigación biomédica por encima del interés de la sociedad o de la ciencia. La investigación se desarrollará, pues, de acuerdo con el principio de precaución para prevenir y evitar riesgos para la vida y la salud. De igual forma, el artículo 6 de la Ley 14/2007 introduce en nuestro sistema jurídico el principio de no discriminación a causa de sus características genéticas, a causa de su negativa a someterse a un análisis genético o a prestar su consentimiento para participar en una investigación biomédica o a donar materiales biológicos.

Las investigaciones que implican procedimientos invasivos en seres humanos sólo podrá llevarse a cabo en ausencia de una alternativa de eficacia comparable y no deberá implicar para el ser humano riesgos y molestias desproporcionados en relación con los beneficios potenciales que se puedan obtener (art. 14 Ley 14/2007). Sin perjuicio de lo anterior, cuando la investigación no tenga la posibilidad de producir resultados de beneficio directo para la salud del sujeto participante en la misma sólo podrá ser iniciada en el caso de que represente un riesgo y una carga mínimos para dicho sujeto, a juicio del Comité de Ética de la Investigación que deba evaluar la investigación. Esta última cuestión es controvertida porque la investigación clínica no tiene como objetivo beneficiar directamente al sujeto participante sino generar conocimiento. No se debería diferenciar entre investigación clínica terapéutica y no terapéutica pues esa no es su finalidad sino que debería diferenciarse entre investigación clínica sobre una enfermedad que afecta al sujeto o investigación clínica sobre una enfermedad que no afecta al sujeto. En el primer caso, al estar afectado el sujeto de la investigación por la enfermedad sobre la que se investiga, el conocimiento que se genera podría llegar a beneficiarle aunque no se puede garantizar tal extremo.

La centralidad de la información y el consentimiento se observan en el hecho de que diversos artículos de la Ley 14/2007 regulan el consentimiento informado y el derecho a la información. En este sentido, se señala que se respetará la libre autonomía

de las personas que puedan participar en una investigación biomédica o que puedan aportar a ella sus muestras biológicas, para lo que será preciso que hayan prestado previamente su consentimiento expreso y escrito una vez recibida la información adecuada, debidamente documentada y en forma comprensible. La información se proporcionará por escrito y comprenderá la naturaleza, importancia, implicaciones y riesgos de la investigación. Si se tratase de una persona con discapacidad, la información se prestará en condiciones y formatos accesibles apropiados a sus necesidades. Si el sujeto de la investigación no pudiera escribir, el consentimiento podrá ser prestado por cualquier medio admitido en derecho que permita dejar constancia de su voluntad. Si se trata de una persona incapacitada legalmente, el consentimiento se otorgará por representación, el cual será proporcionado a la investigación a desarrollar y se efectuará con respeto a la dignidad de la persona y en beneficio de su salud. No obstante, las personas incapacitadas participarán en la medida de lo posible y según sus capacidades en la toma de decisiones a lo largo del proceso de investigación prestado su asentimiento.

La información que debe proporcionarse incluirá el propósito, el plan detallado, las molestias y los posibles riesgos y beneficios de la investigación. Dicha información especificará los siguientes extremos: a) naturaleza, extensión y duración de los procedimientos que se vayan a utilizar, en particular los que afecten a la participación del sujeto; b) procedimientos preventivos, diagnósticos y terapéuticos disponibles; c) medidas para responder a acontecimientos adversos en lo que concierne a los sujetos que participan en la investigación; d) medidas para asegurar el respeto a la vida privada y a la confidencialidad de los datos personales de acuerdo con las exigencias previstas en la legislación sobre protección de datos de carácter personal; e) medidas para acceder a la información relevante para el sujeto, que surjan de la investigación o de los resultados totales; f) medidas para asegurar una compensación adecuada en caso de que el sujeto sufra algún daño; g) identidad del profesional responsable de la investigación; h) cualquier futuro uso potencial, incluyendo los comerciales, de los resultados de la investigación; i) fuente de financiación del proyecto de investigación. En el caso de que no se conozcan estos extremos existirá el compromiso explícito de completar la información cuando los datos estén disponibles.

En el caso de que nos encontremos con personas que no tengan capacidad para expresar su consentimiento, la investigación sobre una persona incapaz de obrar, salvo que, en atención a su grado de discernimiento, la resolución judicial de incapacitación le

autorizase para prestar su consentimiento a la investigación, únicamente podrá ser realizada si concurren las siguientes condiciones: a) que los resultados de la investigación puedan producir beneficios reales o directos para su salud (con la salvedad antes mencionada); b) que no se pueda realizar una investigación de eficacia comparable en individuos capaces de otorgar su consentimiento; c) que la persona que vaya a participar en la investigación haya sido informada por escrito de sus derechos, a menos que esa persona no esté en situación de recibir la información; d) que los representantes legales de la persona que vaya a participar en la investigación hayan prestado su consentimiento por escrito, después de haber recibido la información. Los representantes legales tendrán en cuenta los deseos u objeciones previamente expresados por la persona afectada.

Cuando sea previsible que la investigación no vaya a producir resultados en beneficio directo para la salud de esos sujetos (con la salvedad antes mencionada), la investigación podrá ser autorizada de forma excepcional si además concurren las siguientes condiciones: a) que la investigación tenga el objeto de contribuir, a través de mejoras significativas en la comprensión de la enfermedad o condición del individuo, a un resultado beneficioso para otras personas de la misma edad o con la misma enfermedad o condición, en un plazo razonable; b) que la investigación entrañe un riesgo y una carga mínimos para el individuo participante; c) que la autorización de la investigación se ponga en conocimiento del Ministerio Fiscal.

Si la investigación clínica se quiere hacer en personas incapaces de consentir debido a su situación clínica, deberán cumplirse las siguientes condiciones específicas: a) que no sea posible realizar investigaciones de eficacia comparable en personas que no se encuentren en esa situación de emergencia; b) que en el caso de que no sea previsible que la investigación vaya a producir resultados beneficiosos para la salud del paciente (con la salvedad antes mencionada), tenga el propósito de contribuir a mejorar de forma significativa la comprensión de la enfermedad o condición del paciente, con el objetivo de beneficiar a otras personas con la misma enfermedad o condición, siempre que conlleve el mínimo riesgo e incomodidad para aquél; c) que la autorización de la investigación se ponga en conocimiento del Ministerio Fiscal. Se respetará cualquier objeción expresada previamente por el paciente que sea conocida por el médico responsable de su asistencia, por el investigador o por el Comité de Ética de la Investigación correspondiente al centro. Las personas que participen en una investigación en situación de emergencia o, en su caso, sus representantes legales,

deberán ser informados a la mayor brevedad posible. Asimismo se deberá solicitar el consentimiento para continuar participando en las investigaciones, en cuanto el paciente se halle en condiciones de prestarlo.

Todas las personas que participen en una investigación biomédica, incluso las incapacitadas legalmente, podrán revocar su consentimiento o asentimiento en cualquier momento. La falta de consentimiento o la revocación del consentimiento o del asentimiento previamente otorgado no supondrá perjuicio alguno en la asistencia sanitaria del sujeto. Así, las personas a las que se solicite su participación en una investigación serán informadas específicamente de su derecho a rehusar el consentimiento o a retirarlo en cualquier momento sin que pueda verse afectado por tal motivo su derecho a la asistencia sanitaria. Con este derecho se quiere garantizar la voluntariedad de la decisión, sin que pueda mediar coacción o manipulación.

Si la investigación da lugar a información relevante para la salud de los participantes, ésta debe ser puesta a su disposición, lo que se hará efectivo en el marco de la asistencia en curso o, en su defecto, prestando un asesoramiento específico, incluido en consejo genético. De igual forma, se respetará el derecho de la persona a decidir que no se le comunique esa información, incluidos los descubrimientos inesperados que se pudieran producir. No obstante, cuando esta información, según criterio del médico responsable, sea necesaria para evitar un grave perjuicio para su salud o la de sus familiares biológicos, se informará a un familiar próximo o a un representante, previa consulta del comité asistencial si lo hubiera.

En la investigación biomédica es muy importante la protección de datos personales y garantías de confidencialidad (art. 5 Ley 14/2007), de tal forma que se debe garantizar la protección de la intimidad personal y el tratamiento confidencial de los datos personales que resulten de la actividad de investigación biomédica, conforme a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de Protección de Datos de Carácter Personal, y se prohíbe la utilización de datos relativos a la salud de las personas con fines distintos a aquéllos para los que se prestó el consentimiento. Las mismas garantías serán de aplicación a las muestras biológicas que sean fuente de información de carácter personal. La cesión de datos de carácter personal a terceros ajenos a la actuación médico asistencial o a una investigación biomédica, requerirá el consentimiento expreso y escrito del interesado. En el supuesto de que los datos obtenidos del sujeto fuente pudieran revelar información de carácter personal de sus familiares, la cesión a terceros requerirá el consentimiento expreso y escrito de todos los interesados. Cualquier

persona que, en el ejercicio de sus funciones en relación con una actuación médico-asistencial o con una investigación biomédica, cualquiera que sea el alcance que tengan una y otra, acceda a datos de carácter personal quedará sometida al deber de secreto. Este deber persistirá aún una vez haya cesado la investigación o la actuación.

Tal y como se ha señalado, toda investigación biomédica que comporte algún procedimiento invasivo en el ser humano deberá ser previamente evaluada por el Comité de Ética de la Investigación correspondiente del proyecto de investigación. La evaluación deberá ser previa a la autorización, favorable y debidamente motivada y tendrá en cuenta la idoneidad científica del proyecto, su pertinencia, factibilidad y la adecuación del investigador principal y del equipo investigador. La realización de la investigación deberá ajustarse en todo caso al contenido del proyecto al que se hubiera otorgado la autorización. El Comité de Ética de la Investigación tomará las medidas que sean oportunas con el fin de comprobar que la continuidad del proyecto está justificada a la luz de los nuevos conocimientos que se alcancen a lo largo de su ejecución. Cualquier modificación en las condiciones autorizadas para un proyecto de investigación que se considere relevante no podrá llevarse a cabo sin el previo dictamen favorable del Comité de Ética de la Investigación y la aprobación de la autoridad competente y cualquier información relevante sobre la participación en la investigación será comunicada por escrito a los participantes o, en su caso, a sus representantes, a la mayor brevedad.

El artículo 18 de la Ley 14/2007 reconoce que las personas que hayan sufrido daños como consecuencia de su participación en un proyecto de investigación, recibirán la compensación que corresponda. La realización de una investigación que comporte un procedimiento invasivo en seres humanos exigirá el aseguramiento previo de los daños y perjuicios que pudieran derivarse de aquélla para la persona en la que se lleve a efecto. Cuando, por cualquier circunstancia, el seguro no cubra enteramente los daños causados, el promotor de la investigación, el investigador responsable de la misma y el hospital o centro en el que se hubiere realizado responderán solidariamente de aquéllos, aunque no medie culpa, incumbiéndoles la carga de la prueba. Ni la autorización administrativa ni el informe del Comité de Ética de la Investigación les eximirán de responsabilidad. Se presume, salvo prueba en contrario, que los daños que afecten a la salud de la persona sujeta a la investigación, durante su realización y en el año siguiente a su terminación, se han producido como consecuencia de la investigación. Sin embargo, una vez concluido el año, el sujeto de aquélla estará obligado a probar el daño

y el nexo entre la investigación y el daño producido. Se introduce de esta manera la inversión de la carga de la prueba durante la realización de la investigación clínica y en el año siguiente a su terminación, con el fin de proteger a la parte más vulnerable.

Se tomarán las medidas necesarias para garantizar la seguridad de la investigación y reducir los riesgos e incomodidades para los individuos participantes. Por tal motivo, las personas que vayan a participar en la investigación tienen el deber de facilitar los datos reales sobre su estado físico o su salud. En cualquier caso, el investigador tomará las medidas necesarias, que incluirán la consulta a los médicos responsables de la asistencia de los participantes, para comprobar dichos extremos previamente a la iniciación de la investigación, con objeto de asegurar que las personas para las cuales la investigación revista especial riesgo sean excluidas de la misma. Con el fin de diferenciar la asistencia sanitaria de la investigación, las decisiones médicas relacionadas con la salud de los sujetos participantes en la investigación corresponden al médico responsable de su asistencia. De igual modo, la investigación no deberá retrasar o privar a los participantes de los procedimientos médicos preventivos, diagnósticos o terapéuticos que sean necesarios para su estado de salud. En el caso de investigaciones asociadas con la prevención, diagnóstico o tratamiento de enfermedades, deberá asegurarse que los participantes que se asignen a los grupos de control reciban procedimientos probados de prevención, diagnóstico o tratamiento. Podrá recurrirse al uso de placebo sólo si no existen métodos de eficacia probada, o cuando la retirada de estos métodos no presente un riesgo o perjuicio inaceptable para el paciente.

Cuando la investigación implique a mujeres en edad fértil, se tendrá en cuenta el posible impacto adverso sobre un embarazo existente desconocido o posterior, así como sobre la salud del embrión, el feto o el niño. La investigación realizada durante el embarazo y lactancia se contempla en el artículo 19 de la Ley 14/2007. Exclusivamente podrá autorizarse una investigación en la que participe una mujer embarazada, respecto a la cual dicha investigación no vaya a producir un beneficio directo (con la salvedad antes mencionada), o sobre el embrión, el feto, o el niño después de su nacimiento, si se cumplen las siguientes condiciones: a) que la investigación tenga el objeto de contribuir a producir unos resultados que redunden en beneficio de otras mujeres, embriones, fetos o niños; b) que no sea posible realizar investigaciones de eficacia comparable en mujeres que no estén embarazadas; c) que la investigación entrañe un riesgo y un perjuicio mínimos para la mujer y, en su caso, para el embrión, el feto o el niño; d) que la embarazada o los representantes legales del niño, en su caso, presten su

consentimiento en los términos previstos en esta Ley. Cuando la investigación se lleve a cabo en una mujer durante el periodo de lactancia, deberá tenerse especial cuidado en evitar un impacto adverso en la salud del niño. Esto último se observa, por ejemplo, en la investigación clínica sobre los efectos de la lactancia materna en los recién nacidos y los plazos en los que se aconseja y se desaconseja dicha lactancia en caso de que la madre sea seropositiva al VIH.

Por lo que respecta a los ensayos clínicos con medicamentos, el RD 223/2004 se aplicará a los ensayos clínicos con medicamentos de uso humano que se realicen en España. A estos efectos, el uso compasivo no tendrá la consideración de ensayo clínico, esto es, la administración de un medicamento en investigación a un solo paciente, en el ámbito de la práctica médica habitual y con el único propósito de conseguir un beneficio terapéutico para el paciente. Un ensayo clínico es toda investigación efectuada en seres humanos para determinar o confirmar los efectos clínicos, farmacológicos y/o demás efectos farmacodinámicos, y/o de detectar las reacciones adversas, y/o de estudiar la absorción, distribución, metabolismo y excreción de uno o varios medicamentos en investigación (forma farmacéutica de una sustancia activa o placebo que se investiga o se utiliza como referencia en un ensayo clínico, incluidos los productos con autorización de comercialización cuando se utilicen o combinen -en la formulación o en el envase- de forma diferente a la autorizada, o cuando se utilicen para tratar una indicación no autorizada, o para obtener más información sobre un uso autorizado) con el fin de determinar su seguridad y/o su eficacia. Tendrán la consideración de sujetos del ensayo todas las personas que participan en un ensayo clínico, bien recibiendo el medicamento en investigación, bien como control.

Sólo se podrá iniciar un ensayo clínico cuando el Comité Ético de Investigación Clínica que corresponda y la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios hayan considerado que los beneficios esperados para el sujeto del ensayo (con la salvedad antes mencionada) y para la sociedad justifican los riesgos; asimismo, sólo podrá proseguir si se supervisa permanentemente el cumplimiento de este criterio. Sólo se podrán realizar ensayos clínicos cuando se cumplan todos los requisitos siguientes: a) disponer de suficientes datos científicos y, en particular, ensayos farmacológicos y toxicológicos en animales, que garanticen que los riesgos que implica en la persona en que se realiza son admisibles; b) que el estudio se base en los conocimientos disponibles, la información buscada suponga, presumiblemente, un avance en el conocimiento científico sobre el ser humano o para mejorar su estado de

salud y su diseño minimice los riesgos para los sujetos participantes en él; c) que los riesgos e inconvenientes previsibles para los sujetos del ensayo se hayan ponderado con respecto a los beneficios previsibles para cada sujeto del ensayo y futuros pacientes. Con el fin de garantizar una protección óptima de la salud y los derechos de los sujetos, no se podrán llevar a cabo investigaciones obsoletas o repetitivas.

El ensayo clínico debe estar diseñado para reducir al mínimo posible el dolor, la incomodidad, el miedo y cualquier otro riesgo previsible en relación con la enfermedad y edad o grado de desarrollo del sujeto; tanto el umbral de riesgo como el grado de incomodidad deben ser definidos de forma específica y monitorizados durante el ensayo, especialmente cuando los sujetos del ensayo sean menores, adultos incapaces o constituyan una población especialmente vulnerable en razón de su situación económica, médica o social. Este es el caso de las personas con VIH que están encarceladas.

Los ensayos clínicos se realizarán en condiciones de respeto a los derechos del sujeto y a los postulados éticos que afectan a la investigación biomédica con seres humanos. En particular, se deberá salvaguardar la integridad física y mental del sujeto, así como su intimidad y la protección de sus datos, de acuerdo con la Ley Orgánica 15/1999, de Protección de Datos de Carácter Personal. Por tal motivo, se obtendrá y documentará el consentimiento informado de cada uno de los sujetos del ensayo, libremente expresado, antes de su inclusión en el ensayo.

Los sujetos participantes en ensayos clínicos sin beneficio potencial directo para el sujeto en investigación recibirán del promotor la compensación pactada por las molestias sufridas. Esto se permite en la fase I de los ensayos clínicos en la que participan sujetos sanos que no tienen la enfermedad o condición que se estudia. La cuantía de la compensación económica estará en relación con las características del ensayo, pero en ningún caso será tan elevada como para inducir a un sujeto a participar por motivos distintos del interés por el avance científico. En los ensayos clínicos sin beneficio potencial directo para la salud de los sujetos participantes, el riesgo que estos sujetos asuman estará justificado en razón del beneficio esperado para la colectividad.

En los casos de investigaciones sin beneficio potencial directo para el sujeto en investigación cuando son menores e incapaces, para evitar la posible explotación de estos sujetos, no se producirá ninguna compensación económica por parte del promotor, a excepción del reintegro de los gastos extraordinarios y pérdidas de productividad que se deriven de la participación del sujeto en el ensayo. En menores y en sujetos

incapacitados podrán realizarse ensayos sin beneficio potencial directo para el sujeto únicamente si el Comité Ético de Investigación Clínica considera que se cumplen los siguientes requisitos: a) que se adoptan las medidas necesarias para garantizar que el riesgo sea mínimo; b) que las intervenciones a que van a ser sometidos los sujetos del ensayo son equiparables a las que corresponden a la práctica médica habitual en función de su situación médica, psicológica o social; c) que del ensayo se pueden obtener conocimientos relevantes sobre la enfermedad o situación objeto de investigación, de vital importancia para entenderla, paliarla o curarla; d) que estos conocimientos no pueden ser obtenidos de otro modo; e) que existen garantías sobre la correcta obtención del consentimiento informado.

En mujeres gestantes o en período de lactancia, sólo se podrán realizar ensayos clínicos sin beneficio potencial directo para ellas cuando el Comité Ético de Investigación Clínica concluya que no suponen ningún riesgo previsible para su salud ni para la del feto o niño, y que se obtendrán conocimientos útiles y relevantes sobre el embarazo o la lactancia.

Los sujetos que participen en ensayos con un posible beneficio potencial directo para el sujeto de investigación –porque tienen la enfermedad que se estudia- o sus representantes legales únicamente podrán recibir del promotor el reintegro de los gastos extraordinarios y pérdidas de productividad que se deriven de su participación en el ensayo.

Sólo podrá realizarse un ensayo clínico con medicamentos en investigación si, previamente, se ha concertado un seguro u otra garantía financiera que cubra los daños y perjuicios que como consecuencia del ensayo puedan resultar para la persona en que hubiera de realizarse, salvo que el ensayo se refiera únicamente a medicamentos autorizados en España, su utilización en el ensayo se ajuste a las condiciones de uso autorizadas y el Comité Ético de Investigación Clínica considere que las intervenciones a las que serán sometidos los sujetos por su participación en el ensayo suponen un riesgo equivalente o inferior al que correspondería a su atención en la práctica clínica habitual. El promotor del ensayo es el responsable de la contratación de dicho seguro de responsabilidad o de la garantía financiera y éstos cubrirán las responsabilidades del promotor, del investigador principal y sus colaboradores, y del hospital o centro donde se lleve a cabo el ensayo clínico. Cuando no se concierte seguro u otra garantía financiera o, por cualquier circunstancia, el seguro o la garantía financiera concertados no cubran enteramente los daños, el promotor del ensayo clínico, el investigador

principal y el hospital o centro donde se realice el ensayo serán responsables solidariamente, sin necesidad de que medie culpa, del daño que en su salud sufra el sujeto sometido al ensayo clínico, así como de los perjuicios económicos que se deriven, incumbiéndoles la carga de la prueba de que no son consecuencia del ensayo clínico o de las medidas terapéuticas o diagnósticas que se adopten durante su realización. Ni la autorización administrativa, ni el dictamen favorable del Comité Ético de Investigación Clínica eximirán de responsabilidad al promotor del ensayo clínico, al investigador principal y sus colaboradores o al hospital o centro donde se realice el ensayo clínico en estas circunstancias.

Se presume, salvo prueba en contrario, que los daños que afecten a la salud del sujeto del ensayo durante su realización y en el año siguiente a la terminación del tratamiento se han producido como consecuencia del ensayo. Sin embargo, una vez concluido el año, el sujeto del ensayo está obligado a probar el nexo entre el ensayo y el daño producido. Serán objeto de resarcimiento todos los gastos derivados del menoscabo en la salud o estado físico del sujeto sometido al ensayo clínico, así como los perjuicios económicos que se deriven directamente de dicho menoscabo, siempre que éste no sea inherente a la patología objeto de estudio, o se incluya dentro de las reacciones adversas propias de la medicación prescrita para dicha patología, así como la evolución propia de su enfermedad como consecuencia de la ineficacia del tratamiento.

En todos los casos se requiere la previa obtención del consentimiento una vez que la persona sujeto del ensayo o sus representantes han sido informados. El consentimiento informado es la decisión, que debe figurar por escrito y estar fechada y firmada, de participar en un ensayo clínico adoptada voluntariamente por una persona capaz de dar su consentimiento tras haber sido debidamente informada y documentada acerca de su naturaleza, importancia, implicaciones y riesgos. En el supuesto de que el sujeto tenga un impedimento para escribir, el consentimiento podrá otorgarse en casos excepcionales de forma oral en presencia de al menos un testigo. Cuando quien haya de otorgar el consentimiento sea una persona con discapacidad, la información se le ofrecerá en formatos adecuados, según las reglas marcadas por el principio de diseño para todos, de manera que le resulte accesible y comprensible, y se arbitrarán las medidas de apoyo pertinentes para favorecer que pueda prestar por sí su consentimiento. Cuando el sujeto del ensayo no sea una persona capaz para dar su consentimiento, la decisión deberá adoptarse por su representante legal.

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

El análisis de la legislación básica que hemos hecho muestra la necesidad de indagar sobre el fundamento filosófico del principio ético por el cual la investigación clínica en seres humanos debe contar con el consentimiento informado de las personas que participan en la misma. Esto permite clarificar de qué manera debería entenderse el requisito legal del consentimiento informado y qué límites, si es que existe alguno, deben tenerse en cuenta (Brock, 2008). El fundamento filosófico que está detrás de la obligación legal de obtener el consentimiento informado de las personas antes de someterlas a una investigación clínica es su autonomía. La filosofía kantiana y el papel central que en ella tiene la autonomía personal es el origen de la doctrina y la práctica del consentimiento informado en la investigación clínica. El imperativo kantiano de que nadie puede ser utilizado como un medio sino como un fin en sí mismo cobra especial importancia en el ámbito de la investigación clínica pues el objetivo principal de la misma no es beneficiar directamente al participante sino producir conocimiento generalizable que beneficie a terceras personas. El beneficio, pues, no puede entenderse exclusivamente desde el punto de vista individual sino desde el colectivo ya que la investigación puede contribuir a mejorar el conocimiento que se tiene de la enfermedad y cómo ésta se desarrolla.

El principio de autonomía supone que las personas tienen la capacidad de formar sus propios valores, con los que va a construir una concepción de la buena vida, un plan de vida o un proyecto de florecimiento humano que le conduzca a la salvación o a la felicidad. La autonomía permite que las personas tomen decisiones significativas sobre su propia vida, siguiendo sus planes y proyectos, y sean libres de llevar a cabo ciertas decisiones y ciertos comportamientos sin la interferencia de otros (Beauchamp & Childress, 2001).

Una vez que se ha establecido la base ética del requisito del consentimiento informado, es preciso determinar cuándo las personas están tomando decisiones autónomas (Dworkin, 1988). Decidir implica seleccionar de entre una serie de alternativas, que en el caso de la investigación clínica se concreta, por ejemplo, entre participar o no en el ensayo clínico con medicamentos. ¿Qué requisitos debe tener el consentimiento informado para que pueda afirmarse que una persona ha adoptado una decisión autónoma en el caso de que se le haya ofrecido formar parte de una investigación clínica? Cabe señalar que los requisitos son que la elección haya sido informada, voluntaria y hecha por una persona competente (Brock, 2008).

A. Información

Cada participante potencial en la investigación clínica debe tener la información apropiada de una manera comprensible (Brock, 2008) y en un formato adecuado a sus necesidades, una vez que se hayan adoptado los ajustes razonables. Como el objetivo de la información es permitir que las personas puedan tomar una decisión informada, el investigador tiene la obligación de ofrecer la posibilidad de que los potenciales participantes le formulen preguntas (Levine, 1986), convirtiéndose de esa manera en un apoyo necesario en el proceso de toma de decisiones.

Aunque la cuestión sobre qué información debe darse a los potenciales participantes está regulada en muchas normas legales y existen listados más o menos extensos sobre los apartados que se deben incluir, todavía no se ha solucionado definitivamente la cuestión sobre el detalle con el que se debe dar la información, en especial la información sobre los riesgos y beneficios potenciales que entraña la participación en la investigación clínica. La *calidad* y la *cantidad* de la información son los dos parámetros que se deben controlar para que se pueda producir un consentimiento válido. Lo difícil, como es obvio, es encontrar el equilibrio.

Dan Brock señala que existen tres criterios que se suelen utilizar en la asistencia médica (el criterio de la práctica profesional, el criterio de la persona razonable y el criterio de la información a la medida), que podrían trasponerse al ámbito de la investigación clínica, mediante los que se pretende llegar a determinar ese detalle (Brock, 1993) y alcanzar el equilibrio. El primer criterio (la práctica profesional) señala que el médico/investigador debe dar la información con el detalle con el que lo harían la mayoría de sus colegas; el segundo criterio (la persona razonable) señala que el médico/investigador debe dar la información con el detalle que una persona razonable

querría tener para poder tomar una decisión. Estos criterios, según Brock, son cuestionables pues en el primer caso se asume que la práctica profesional es la correcta y en el segundo caso no se puede llegar a saber con certeza qué es una persona razonable. Dan Brock propone el criterio de la información a medida ya que permite determinar en cada caso particular qué grado de detalle requiere cada persona. La manera de lograr este criterio en la investigación clínica es mediante una entrevista en la que el potencial participante puede formular al investigador todas las preguntas que estime pertinentes. De esta manera se puede no sólo establecer una información a la medida de cada persona, ya que unas demandarán más información que otras en la entrevista o tendrán unas dudas diferentes, sino que se permite diferenciar nítidamente la hoja de información y el documento de consentimiento informado del proceso de obtención del consentimiento informado (Wendler & Rackoff, 2001).

La obtención de un documento firmado de consentimiento informado no es sinónimo de que exista un consentimiento válido desde el punto de vista ético sino sólo de que se ha cumplido superficialmente el formalismo legal. Así las cosas, el consentimiento informado no debe equipararse al documento sino que debe entenderse como un proceso en continuo desarrollo en el que la nueva información que se obtenga durante la investigación debe comunicarse a los participantes por sí, a la vista de la misma, deciden cambiar de opinión y abandonarla. El consentimiento informado entendido como proceso supone que la información deba proporcionarse antes, durante y después de la investigación clínica.

El objetivo de la información es que el potencial participante en la investigación clínica sepa aquello que es importante para su vida y que sea probable que le afecte positiva o negativamente por la participación en la investigación. De ahí que carezcan de sentido las hojas de información extensas en exceso, muchas de ellas pensadas para evitar reclamaciones judiciales, o las que incluyan un lenguaje técnico demasiado sofisticado o sin una explicación clara. Ni la extensión de la información ni el detalle con el que la información debe proporcionarse significan que el potencial participante deba entender la base científica y médica de toda la investigación (Sreenivasan, 2003). Un consentimiento informado válido no requiere un nivel particular de entendimiento de la información por parte del participante, más allá de aquello que es importante para su vida y que sea probable que le afecte positiva o negativamente por la participación en la investigación. El *repeat back* debe limitarse a esas cuestiones importantes para su vida y no entrar en los detalles científicos o médicos de la investigación (Fink *et al*,

2010). Un consentimiento válido requiere que la información relevante sea accesible a los participantes de forma comprensible y que vaya acompañado de un proceso que le permita hacer preguntas y aclarar la información (Brock, 2008).

B. Voluntariedad

La voluntariedad es el segundo requisito para que haya un consentimiento válido. Este requisito obliga al investigador a asegurarse de que el consentimiento del participante sea voluntario y no esté sometido a ningún tipo de coerción, esto es, no existe la amenaza de encontrarse en una situación peor si una persona no acepta participar en la investigación (Brock, 2008). Una persona a la que su médico, cuya bata blanca está representando en ese momento el papel del investigador, le invita a formar parte de una investigación clínica puede pensar que si no acepta participar su asistencia sanitaria puede verse afectada negativamente. La relación asimétrica basada en la *auctoritas* que existe en este tipo de relación profesional contribuye a generar esa sensación. De igual forma, una persona puede verse forzada a participar en una investigación clínica por presiones basadas en la *potestas* de su entorno más cercano, ya sea familiar, religioso o étnico. Esto es especialmente importante en el caso de las personas con VIH que están encarceladas. De ahí que sea tan importante que el médico/investigador haga todos los esfuerzos para asegurar a los potenciales participantes que su asistencia sanitaria no se verá afectada si decide no participar en la investigación clínica. En el caso de las presiones familiares se debe procurar aislar a la persona de las mismas asumiendo el médico/investigador la responsabilidad de su no inclusión en la investigación clínica.

En el intento de reclutar a una persona para una investigación clínica la ética de la responsabilidad debe evitar que se cruce la línea, demasiado delgada en muchas ocasiones, que separa la ilegítima coerción de la legítima advertencia o consejo, que se produce cuando una persona le dice a otra que haga o no haga tal cosa y deduce sus razones del beneficio que se derivará de ello a favor de la persona hacia la que va dirigido el consejo o la advertencia. El consejo, pues, entra en el ámbito de las medidas o acciones paternalistas que pueden estar justificadas (Ramiro Avilés, 2006). Así, por ejemplo, un paciente en el que ha fracasado la terapia estándar puede ser aconsejado por su médico para que forme parte de un ensayo clínico con la esperanza de que éste pueda beneficiarle, haciéndole saber que el objetivo principal de la investigación es generar conocimiento. Dan Brock señala que los casos similares a este no pueden ser considerados como coerción ya que el médico/investigador lo único que está haciendo

es advertirle de lo que le puede ocurrir si el paciente no participa. Es la enfermedad la que hace que la situación empeore, no es por algo que el médico vaya a hacer o vaya a dejar de hacer (Brock, 2008). No obstante, esta postura no es pacífica ya que puede considerarse que existe coerción si el paciente es impelido por la enfermedad a formar parte del ensayo clínico, particularmente cuando las intervenciones que forman la investigación clínica tienen efectos secundarios graves (Agrawal, 2003; Bosk, 2002). La particular historia de la investigación clínica sobre el VIH vendría a desmontar esta última.

La manipulación de la elección también afecta a la voluntariedad del consentimiento ya que disminuye la calidad y la cantidad de información que recibe un potencial participante en la investigación clínica (Kligman & Culver, 1992). Se produce manipulación cuando se influye en una persona alterando las opciones disponibles o la valoración que se tiene de las opciones disponibles (Faden & Beauchamp, 1986). Esto último puede ocurrir cuando deliberadamente la información transmitida sugiere directa o indirectamente a los potenciales participantes en la investigación clínica el principio del cuidado personal que es propio de la atención sanitaria y no de la investigación o cuando las hojas de información son vagas o ambiguas sobre la probabilidad de que exista la posibilidad de obtener un beneficio. No se cambian sus opciones –puede participar o no participar- pero sí la valoración de las mismas –participar es mejor-.

También se discute si puede existir coerción, y por ende la voluntariedad del consentimiento puede estar viciada, cuando no existe una amenaza sino cuando se ofrece un beneficio por participar en la investigación clínica (Wilkinson & Moore, 1997; Emanuel, 2004). Este sería el caso cuando a las personas que deciden formar parte de la investigación clínica se les ofrece mejorar la situación asistencial o acceder a determinados tratamientos. Aunque se rechaza que sean coerción pues dejan a las personas la opción de permanecer en la misma situación que tenía antes de la oferta, tales ofrecimientos levantan suspicacias éticas cuando se ofrecen a personas que viven en condiciones de privación ya sea porque tienen escasos recursos económicos o porque no tienen acceso a los tratamientos médicos (Brock, 2008). En tal caso, el ofrecimiento de uno de estos beneficios puede determinar que una persona que vive en dichas circunstancias decida participar en la investigación clínica a pesar de los riesgos que puede entrañar. Como señala Dan Brock, los ofrecimientos a personas pobres de compensaciones monetarias significativas o de acceso a un cuidado médico por participar en una investigación son un tipo de explotación (Brock, 2008). La

explotación ocurre cuando un sujeto, ya sea una persona o una empresa, para lograr sus fines se aprovecha de la pobreza, falta de poder o dependencia de otro u otros sujetos usándolos sin compensarles adecuadamente. Las cuestiones más relevantes sobre la explotación y cómo afecta a la voluntariedad ocurren en las investigaciones internacionales, ya que es allí donde el estándar de tratamiento es subóptimo (Wertheimer, 2008). Los centros penitenciarios pueden ser uno de esos lugares en los que el estándar puede ser subóptimo.

Por último, la voluntariedad también puede verse afectada por el hecho de que una persona esté institucionalizada, ya sea en un centro abierto o cerrado o de manera voluntaria o involuntaria. Hasta la mitad de la década de los setenta del siglo veinte era bastante común realizar ensayos clínicos con medicamentos con la población carcelaria (Moser *et al*, 2004). Entre la década de los cincuenta y la década de los setenta cientos de internos de los centros penitenciarios de Pennsylvania participaban en investigaciones clínicas, hasta el punto de que en 1976 el 85% de los ensayos clínicos en fase I se hacían con reclusos (National Commission, 1976). Las razones que justificaban dicha investigación era que se encontraban en un ambiente controlado y que podían sentirse motivados por una compensación económica baja o por ligeras mejoras en sus condiciones de vida mientras estuvieran en prisión. El reclutamiento era más sencillo, las bajas menores y prácticamente están a disposición de los investigadores durante las veinticuatro horas del día. Cumplen mejor las órdenes y los tratamientos al estar acostumbrados a ser monotirizados y controlados. Se descontaba la influencia que la cautividad o la situación de desigualdad física, financiera, educativa o social. Esta práctica, como veremos en el siguiente epígrafe, en la actualidad está sometida a fuertes restricciones (Bonham & Moreno, 2008).

C. Competencia

El tercer y último requisito para que haya un consentimiento informado válido éticamente es que la persona que va a participar sea competente para dar su consentimiento (Buchanan & Brock, 1989). Aunque la competencia tiene una dimensión legal, en este momento sólo se hace referencia a la dimensión ética de la misma. La competencia es un requisito de la validez ética del consentimiento porque sin ella, aunque la información relevante se haya transmitido y no haya ni coacción ni manipulación, los potenciales participantes en una investigación clínica carecen de las capacidades de razonamiento para llegar a una elección que se ajuste a sus valores e

intereses. La capacidad de tomar decisiones es un fenómeno clínico complejo que transita por una secuencia continua que va desde la incapacidad para tomar decisiones hasta la plena capacidad para tomar decisiones pero en dicha secuencia no es posible ver nítidamente cuando se produce el paso de una a la otra y por las estaciones intermedias (Rosenstein & Miller, 2008). La atribución de competencia se basa en una serie de presunciones sobre la capacidad de razonamiento que tienen las personas. Así, en primer lugar, se presume que todas las personas que son mayores de edad son competentes, mientras que, en segundo lugar, determinados grupos de personas bien por razones etarias (menores de edad), bien por razones de su estado de salud (situación clínica de coma) o bien por su elevado grado de discapacidad (demencia profunda) se presume que no son competentes (Ramiro Avilés, 2006). ¿Qué capacidades de razonamiento se necesitan para tener competencia y por qué se presume que esos grupos no las tienen? Brock, Griso y Appelbaum señalan que hay una serie de capacidades/habilidades que deben estar presentes para que el consentimiento sea válido: entender, comunicar, razonar, deliberar y tener objetivos y valores (Brock, 2008; Griso & Appelbaum, 1998).

La presencia de estas capacidades y de su ejercicio por una persona es determinante para establecer desde el punto de vista ético su competencia a la hora de consentir o rechazar su participación en una investigación clínica (Moye *et al*, 2006). Estas capacidades focalizan la atención en el proceso de toma de decisión y no en la decisión en sí misma, evitando de esa manera el paternalismo consecuencialista. Esto significa que deben evaluarse las deficiencias en el proceso de toma de decisión, dejando a un lado si la persona ha aceptado o ha rechazado la participación en el ensayo clínico. La razón que justifica algún tipo de intervención paternalista para evitar que una persona se dañe a sí misma es que se ha detectado algún defecto en el proceso, no porque la decisión se considere que es incorrecta. Por otro lado, si los defectos son subsanables, entonces se deberán hacer todos los ajustes razonables y adoptar todos los apoyos que sean necesarios para permitir que la persona pueda tomar por sí misma sus propias decisiones; pero si no lo fueran, no quedaría más remedio que declarar la incompetencia y buscar a una tercera persona que sea competente para que tome una decisión (Cantor, 2009).

En una investigación clínica es sumamente importante que la persona comprenda, asuma y se responsabilice de los riesgos a los que se expone, de ahí que en el proceso de toma de decisión éstos deben estar siempre en el primer plano ya que

afectan a su vida, su salud y su bienestar. La persona debe tener la capacidad de entender los riesgos y de comunicar la elección que ha hecho una vez que ha razonado y deliberado sobre las consecuencias previsibles y cursos de acción alternativos. Esto hace que en la escala que mide la capacidad de tomar decisiones se deba ser más exigente cuando se trata de una investigación clínica (Rosenstein & Miller, 2008).

4. La participación de reclusos en la investigación clínica: la inclusión con restricciones.

En nuestro sistema legal, la privación de libertad sólo se puede producir mediante una sentencia judicial según se dispone en el artículo 17 de la Constitución y en la Ley de Enjuiciamiento Criminal. Si bien es cierto que las personas que están encarceladas tienen limitados ciertos derechos y libertades (movimiento, derechos políticos...), también lo es que debido al carácter voluntario no se le puede imponer la participación en una investigación clínica. La situación de sujeción especial no justifica que se le imponga la participación. Debe recordarse que el artículo 156 de la Constitución señala que nadie será sometido a tortura u otros tratos o penas crueles, inhumanos o degradantes, y que en múltiples instrumentos internacionales de derechos humanos esos tratos inhumanos se han equiparado a que nadie será sometido a experimentos médicos o científicos sin su libre consentimiento. Se recoge así una salvaguardia fundamental como es la del libre consentimiento, el cual si se quiere que sea real deberá ser informado. Aparecen de esta forma los tres requisitos básicos para que la inclusión de las personas encarceladas en una investigación clínica no suponga su sometimiento a tratos o penas crueles, inhumanos o degradantes: información, voluntariedad y competencia. La persona encarcelada deberá estar informada para poder consentir; la persona encarcelada manifestará un consentimiento libre y voluntario; la persona encarcelada tiene competencia para consentir. A esto se añade que incluso la propia posibilidad de la inclusión está cuestionada, estableciéndose restricciones a la misma.

Como se ha señalado, la investigación clínica que tenía como sujetos a personas encarceladas era muy común hasta la década de los años setenta del siglo pasado y esas investigaciones contribuyen a crear la particular historia accidentada de la investigación clínica. El colectivo de las personas encarceladas, junto a colectivos como el de las personas con discapacidad, ha sido uno de los principales protagonistas de esa historia. Esta historia suele contarse a través de una serie de casos escandalosos que han

sacudido la conciencia de las personas y que han motivado la adopción de una serie de textos legales y de buenas prácticas que de alguna forma regulan y guían la participación de seres humanos en la investigación clínica (Levine, 1988). El principal caso, aunque no el único pero sí posiblemente el más atroz, fue el perpetrado por los médicos e investigadores nazis hasta 1945. En España se ha producido investigación en reclusos en momentos infames de nuestra historia cuando se utilizó a presos republicanos para establecer la confirmación empírica de que las ideologías de izquierdas prevalecen entre individuos psicóticos y con bajos niveles de inteligencia (Juárez, 1999). No obstante, conviene aclarar que nos vamos a referir a la investigación que se realiza con personas que están encarceladas por una sentencia judicial y no a personas que están en campos de concentración (como era el caso alemán y español).

El colectivo de personas a las que vamos a hacer referencia han sido encarceladas por una sentencia judicial después de un procedimiento que ha respetado las reglas del proceso debido. Estas personas están separadas de la población general y viven en instituciones en las que su libertad de elección está seriamente limitada, viven bajo el control de otros, lo que les convierte en unos actores en desigualdad de condiciones (Bonham & Moreno, 2008). No obstante, mantienen un cierto grado de reconocimiento jurídico de derechos ya sea en su condición de interno o en su condición de ciudadanos. Se plantea, pues, la discusión de su participación en la investigación desde el Estado de Derecho.

Desde la aprobación del Código de Nuremberg en 1947 hasta la actualidad ha habido diferentes reacciones normativas a la situación de desprotección en la que se encontraba este colectivo de personas (Burt, 1975; Bach-y-Rita, 1974). Aparece de esta forma una *dinámica reactiva* ya que la regulación del gobierno es el resultado de un proceso de cuatro pasos: se produce un hecho escandaloso, el hecho se expone de manera sensacionalista, existe indignación popular, el gobierno reacciona dictando normas o creando instituciones que tratan de evitar que vuelva a producirse (Iacono, 2006).

En nuestro sistema jurídico se regula de manera paternalista (justificada) la participación de los reclusos en la investigación clínica. Como ha podido comprobarse, en la legislación básica, la Ley 14/2007 y el RD 223/2004, no se menciona entre las situaciones especiales la investigación clínicas con personas que estén encarceladas. Parecería que la regulación de la investigación clínica con reclusos sólo pueden hacerse *intramuros* cuando la realidad muestra que los reclusos acuden frecuentemente a

hospitales donde los médicos e investigadores les pueden ofrecer ser parte de la investigación. En los centros penitenciarios españoles se hace poca investigación biomédica y en pocos centros (García, 2010; Fernández de la Hoz & Gómez Pintado, 2005). Las normas que regulan la participación de los reclusos en la investigación clínica son el artículo 211 del Reglamento Penitenciario y la Instrucción 11/2005 de la Dirección General de Instituciones Penitenciarias

El artículo 211 del Reglamento Penitenciario determina que los internos no pueden ser objeto de investigaciones médicas más que cuando éstas permitan esperar un beneficio directo y significativo para su salud y con idénticas garantías que las personas en libertad. Así, sólo podrán participar en investigaciones clínicas sobre enfermedades o situaciones socio-sanitarias que tengan o afecten a los internos o que tengan mucha prevalencia entre ellos (siendo el VIH una de ellas). La propia denominación ‘investigación médica’ debería ser reformada ya que no es sinónima de ‘investigación biomédica’. Por otro lado, los principios éticos en materia de investigación sobre los seres humanos deben aplicarse de forma estricta y, en particular, en lo que concierne al consentimiento informado y a la confidencialidad. Toda investigación llevada a cabo en prisión debe estar sometida a la aprobación de una comisión de ética o a cualquier otro procedimiento que garantice el respeto a estos principios. Normalmente se trata de un Comité de Ética de la Investigación externo al centro penitenciario al no existir un Comité Penitenciario de Ética de la Investigación. Los internos deberán ser informados, ya que es un derecho reconocido en nuestro sistema legal, de la existencia de los estudios epidemiológicos que les afecten que se lleven a cabo en la prisión en la que se encuentren. Por su parte, la Instrucción 11/2005 se limita a recordar la importancia de la obtención del consentimiento informado y de la protección de los datos de carácter personal, y a establecer el procedimiento administrativo pertinente.

Podría sostenerse que si un recluso recibe información accesible, adaptada a sus necesidades y registrada en un formato adecuado; recibe los apoyos necesarios durante todo el proceso de toma de decisiones; y tiene las capacidades de entender, comunicar, razonar, deliberar y de tener objetivos y valores, no hay ningún impedimento para que sea incluida en una investigación clínica en igualdad de condiciones que el resto de las personas sin que produzca explotación y sin necesidad de establecer medidas paternalistas que la protejan. No hacerlo así supondría un trato discriminatorio ya que se estaría tratando de forma desigual dos situaciones iguales y no existiría una justificación racional. Una postura como esta sólo analizaría las circunstancias personales y pasaría

por alto que estas personas están en una situación de subordinación al estar institucionalizadas en un centro penitenciario.

Esta situación de subordinación es normativamente relevante y debe tenerse en cuenta a la hora de regular su participación en la investigación clínica imponiendo una serie de restricciones que les protejan ante la situación de vulnerabilidad en que se encuentran. El hecho de estar aislados y bajo las órdenes de otros afecta a la voluntariedad de su decisión (Boham & Moreno, 2008). Las condiciones externas de aislamiento y sometimiento a las órdenes pueden motivar a las personas a involucrarse en actividades que tratarían de evitar si no estuvieran ni aislados ni motivados (National Commission, 1976). El ejercicio de la libre voluntad está a menudo en conflicto con la existencia de una estructura jerárquica de mando. Al igual que se contempla para otros colectivos, la investigación clínica por defecto debería hacerse en personas voluntarias capaces de dar un consentimiento válido y sólo se podrá incluir a personas encarceladas si se cumplen con una serie de salvaguardas adicionales (Rosenstein & Miller, 2008). Esas salvaguardas adicionales limitarían la participación de personas encarceladas a los casos en que (a.) no se puede realizar una investigación de eficacia comparable en individuos capaces de otorgar su consentimiento y/o (b.) cuando la investigación vaya a contribuir, a través de mejoras significativas en la comprensión de la enfermedad o condición del individuo, a un resultado beneficioso para otras personas de la misma edad o con la misma enfermedad o condición, en un plazo razonable. Estas salvaguardas suponen una *cláusula de necesidad*: sólo podrán ser incluidas en una investigación clínica cuando su participación sea necesaria e imprescindible para contestar la pregunta científica planteada (Wendler *et al*, 2003). Las personas encarceladas no deben, por tanto, ser incluidas si no es necesaria su participación bien porque se pueda realizar una investigación de eficacia comparable en individuos libres bien porque la investigación no va a contribuir, a través de mejoras significativas en la comprensión de la enfermedad o condición del individuo, a un resultado beneficioso para otras personas de la misma edad o con la misma enfermedad o condición, en un plazo razonable. A este contenido se podría añadir el criterio del ‘riesgo mínimo’, según el cual existe un riesgo mínimo cuando la probabilidad y la magnitud del daño o de la incomodidad anticipada en la investigación no son mayores que los que tendría en su vida cotidiana o durante el desarrollo de las pruebas físicas o psicológicas de rutina (Rosenstein & Miller, 2008).

¿Y si el riesgo fuera mayor que el mínimo? La posibilidad de que una persona competente consienta su participación en una investigación clínica que suponga un

riesgo mayor que el mínimo, que hasta incluso pueda no ser considerado razonable, comienza a plantearse, como se ha señalado, cuando apareció la pandemia del VIH. La lección que se puede aprender es que éticamente puede admitirse que cualquier persona pueda participar en una investigación clínica que supone un incremento del riesgo mínimo si dicha investigación va dirigida a curar la misma enfermedad que le aflige (Cantor, 2009).

De igual forma, sería necesario para garantizar la voluntariedad que existiese un Comité Penitenciario de Ética de la Investigación que velase por la seguridad y el bienestar de las personas, con o sin VIH, que están encarceladas y van a participar en una investigación clínica (García, 2010).

Posiblemente estas cláusulas adicionales (mínimo riesgo, misma enfermedad, preferencia de persona competente) sean paternalistas ya que se interfiere en el comportamiento de una persona para evitar que haga un comportamiento que sólo le va a afectar a ella. Su posible justificación pasa por el hecho de que está presente una premisa fáctica como es que la persona destinataria de la norma puede ser considerada como no competente debido a que el entorno en el que se encuentra afecta a su voluntariedad. Se considera como incompetente básico a aquella persona que no evalúa suficientemente los riesgos de la actividad en la que está inmersa, o que es incapaz de salvaguardar aquellos bienes que considera valiosos, o que no es capaz de saber qué es lo que más le conviene atendiendo a sus propios intereses. Esto es, no es capaz de enfrentarse racionalmente o con una alta probabilidad de éxito a ciertos desafíos o problemas que va a encontrarse en algún momento a lo largo de su vida (Garzón Valdés, 1988). No obstante, aunque un juicio de incompetencia es una condición *necesaria* para una intervención paternalista justificada, dicho juicio de incompetencia nunca tiene que ser considerado como una condición *suficiente* para dicha intervención (Murphy, 1974). No se pueden perder de vista las repercusiones negativas que tiene el comportamiento en la propia persona que lo realiza. Así, la intervención paternalista sólo estará justificada cuando la persona no competente vaya a realizar un comportamiento que le vaya a causar un daño grave e irreparable. No obstante, el objetivo de la medida paternalista no tiene como objetivo hacer que el comportamiento sea menos peligroso sino que la persona recobre su competencia.

En todo caso, la medida paternalista en forma de cláusula de necesidad forma parte de un sistema que permite la *investigación clínica con restricciones*. Aunque las personas encarceladas pueden ser excluidas de algunos ámbitos públicos o de algunas

instituciones sociales, no pueden ser excluidas completamente de la investigación clínica ya que los peligros derivados de su situación de vulnerabilidad pueden evitarse adoptando las salvaguardas adicionales. Si bien es cierto que su situación de encarcelamiento es relevante normativamente, esto no puede suponer que siempre sean excluidos porque no se puedan adoptar cautelas que garantizan una verdadera voluntariedad. Además su inclusión puede hacer que mejore el conocimiento y con ello el cuidado que puedan recibir en el futuro. Su exclusión injustificada supondría un trato discriminatorio y una violación del principio de justicia que obliga a hacer un reparto equitativo de las cargas y de los beneficios de la investigación (Beauchamp & Childress, 2001). La exclusión perjudica su nivel de protección y de asistencia sanitaria (McClimens & Allmark, 2011). Debe, por tanto, cumpliendo con las garantías antes señaladas, promoverse la inclusión de las personas encarceladas en la investigación clínica, asegurando un acceso igualitario a los servicios y un reparto igualitario de los recursos. Como antes se señalaba, no cabe excluir a ningún colectivo de la investigación clínica y la discusión se debe centrar en cómo se puede realizar de forma ética. Como afirma Julio García, se debe llegar a un compromiso entre el respeto a las decisiones de los internos y su protección. El respeto a las decisiones debe conceder a los internos el derecho a participar en una investigación clínica cuando otorguen su consentimiento sincero, voluntario e informado; la protección se conseguirá mediante mecanismos de control y examen tendentes a asegurar que la decisión de participar es verdaderamente voluntaria (García, 2010).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Agrawal, M (2003), 'Voluntariness in clinical research at the end of life', *Journal of Pain and Symptom Management*, 25, S25-S32.
- Bach-y-Rita, G (1974), 'The prisoner as an experimental subject', *JAMA*, 229, 45-6.
- Beauchamp, T; Childress, J (2001), *Principles of Biomedical Ethics*, 5th ed, Oxford University Press, New York.
- Beecher, HK (1970), *Research and the Individual: Human Studies*, Little Brown, Boston.
- Bonham, VH; Moreno, J (2008), 'Research with captive populations', *The Oxford Textbook of Clinical Research Ethics*, ed EJ Emanuel, C Grady, RA Crouch, RK Lie, FG Miller and D Wendler, Oxford University Press, New York, 461-74.
- Bosk, CL (2003), 'Obtaining voluntary consent for research in desperately ill patients', *Medical Care*, 40, 9 Supplement, V64-V68.
- Brock, DW (1993), 'Informed consent', *Life and Death: Philosophical Essays in Biomedical Ethics*, Cambridge University Press, New York, 21-54.
- Brock, DW (2008), 'Philosophical justifications on informed consent in research', *The Oxford Textbook of Clinical Research Ethics*, ed EJ Emanuel, C Grady, RA Crouch, RK Lie, FG Miller and D Wendler, Oxford University Press, New York, 606-12.
- Brody, H; Miller FG (2003), 'The clinician-investigator: Unavoidable but manageable tension', *Kennedy Institute of Ethics Journal*, 13, 329-46.
- Buchanan, AE; Brock, DW (1989), *Deciding for Others: The Ethics of Surrogate Decision Making*, Cambridge University Press, New York.
- Burt, RA (1975), 'Why we should keep prisoners from the doctors', *Hastings Center Report*, 5:1, 25-34.
- Cantor, NL (2009), *Making Medical Decisions for the Profoundly Mentally Disabled*, The MIT Press, Cambridge, Mass.
- Dworkin, G (1988), *The Theory and Practice of Autonomy*, Cambridge University Press, New York.
- Emanuel, EJ (2003), 'Ending concerns about undue inducement', *Journal of Law, Medicine and Ethics*, 32, 100-5

- Faden, RR; Beauchamp, T (1986), *A History and Theory of Informed Consent*, Oxford University Press, New York.
- Fauci, A (1999), 'The AIDS epidemic: Considerations for the 21st century', *New England Journal of Medicine*, 341, 1046-50.
- Fernández de la Hoz, K; Gómez Pintado, P (2005), 'Investigación en Sanidad Penitenciaria: Evolución de las comunicaciones presentadas en los congresos, 1993-2004', *Revista Española de Sanidad Penitenciaria*, 7, 59-67.
- Fink, AS (2010), 'Enhancement of surgical informed consent by addition of repeat back', *Annals of Surgery*, 252, 27-36.
- Fischl, MA et al (1987), 'The efficacy of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex. A double-blind, placebo-controlled trial', *New England Journal of Medicine*, 317, 185-91.
- Fleiger, K (1995), 'FDA finds new ways to speed treatment to patients', *From test tube to patients*, DIANE Publishing Company, Darby: Pennsylvania, 19-22.
- Freedman, B (1987), 'Scientific value and validity as ethical requirements for research: A proposed explanation', *IRB: A Review of Human Subjects Research*, 9:6, 7-10.
- García Guerrero, J (2010), 'Los presos como sujetos de investigación biomédica', *Cuadernos de Bioética*, 21, 185-98.
- Garzón Valdés, E (1988), '¿Es éticamente justificable el paternalismo jurídico?', *Doxa*, 5, 155-73.
- Griso, T; Appelbaum, PS (1998), *Assessing Competence to Consent to Treatment*, Oxford University Press, New York.
- Iacono, T (2006), 'Ethical challenges and complexities of including people with intellectual disabilities as participants in research', *Journal of Intellectual & Developmental Disability*, 31:3, 173-9.
- Jones, JH (2008), 'The Tuskegee syphilis experiment', *The Oxford Textbook of Clinical Research Ethics*, ed EJ Emanuel, C Grady, RA Crouch, RK Lie, FG Miller and D Wendler, Oxford University Press, New York, 86-96.
- Juárez, F (1999), 'La eugenesia en España, entre la ciencia y la doctrina sociopolítica', *Asclepio*, 51:2, 117-131.
- Katz, J (1973), 'The regulation of human research: Reflections and proposals', *Clinical Research*, 21, 785-91.

- Killen, JY (2008), 'HIV research', *The Oxford Textbook of Clinical Research Ethics*, ed EJ Emanuel, C Grady, RA Crouch, RK Lie, FG Miller and D Wendler, Oxford University Press, New York, 97-109.
- Levine, C (1988), 'Has AIDS changed the ethics of human subject research?', *Law Medicine and Health Care*, 16, 167-73.
- Levine, RJ (1986), *Ethics and Regulations of Clinical Research*, 2nd ed, Yale University Press, New Haven.
- Levine, RJ (1988), 'Uncertainty in clinical research', *Law, Medicine and Health Care*, 16, 174-82.
- Levine, RJ (1992), 'Clinical trials and physicians as double agents', *Yale Journal of Biology and Medicine*, 65, 65-74.
- Levine, RJ (2008), 'The nature, scope and justification of clinical research. What is research? Who is subject?', *The Oxford Textbook of Clinical Research Ethics*, ed EJ Emanuel, C Grady, RA Crouch, RK Lie, FG Miller and D Wendler, Oxford University Press, New York, 211-21.
- McClimens, A; Allmark, P (2011), 'A problem with inclusion in learning disability research', *Nursing Ethics*, 18:5, 633-9.
- Miller, FG; Rosenstein DL (2003), 'The therapeutic orientation to clinical trials', *New England Journal of Medicine*, 348, 1383-6.
- Moser, DJ *et al* (2004), 'Coercion and informed consent in research involving prisoners', *Comprehensive Psychiatry*, 45, 1-9.
- Moye, J *et al* (2006), 'Empirical advances in the assessment of the capacity to consent to medical treatment', *Clinical Psychology Review*, 26, 1054-77.
- Murphy, JG (1974), 'Incompetence and paternalism', *Archiv fur Rechts-und Sozialphilosophy*, 60, 465-86.
- National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research (1976), *Research involving prisoners: report and recommendations*, disponible en la página web http://bioethics.georgetown.edu/pcbe/reports/past_commissions/Research_involving_prisoners.pdf
- Ramiro Avilés, MA (2006), 'A vueltas con el paternalismo jurídico', *Derechos y Libertades*, 15, 211-56.
- Reverby, SM (2010), 'Invoking "Tuskegee": Problems in health disparities, genetic, assumptions, and history', *Journal of Health Care for the Poor and Underserved*, 21:3, Supplement, 26-34.

- Rosenstein, DL; Miller FG (2008), 'Research involving those at risk for impaired decision-making capacity', *The Oxford Textbook of Clinical Research Ethics*, ed EJ Emanuel, C Grady, RA Crouch, RK Lie, FG Miller and D Wendler, Oxford University Press, New York, 437-45.
- Sreenivasan, G (2003), 'Does informed consent to research require comprehension?', *Lancet*, 362, 2016-8.
- Wendler, D *et al* (2003), 'Nonbeneficial research with individuals who cannot consent: Is it ethically better to enroll healthy of affected individuals', *IRB: Ethics and Human Research*, 25:4, 1-4.
- Wendler, D; Rackoff, J (2001), 'Informed consent and respecting autonomy: What's a signature got to do with it?', *IRB: Ethics and Human Research*, 23:3, 1-4.
- Wertheimer, A (2008), 'Exploitation in clinical research', *Exploitation and Developing Countries. The Ethics of Clinical Research*, eds JS Hawkins and EJ Emanuel, Princeton University Press, Princeton, 63-104.
- Wilkinson, M; Moore, E (1997), 'Inducement in research', *Bioethics*, 11, 373-89.