



Investigación clínica y bioética

El seguro de responsabilidad civil en los ensayos clínicos: reflexiones a propósito de una reclamación

Liability insurance in clinical trials: Claim-based reflections

Francisco J. de Abajo^{a,b,*}, Antonio Rodríguez^a y Javier Blas^c

^aUnidad de Farmacología Clínica, Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares, Madrid, España

^bDepartamento de Farmacología, Universidad de Alcalá, Alcalá de Henares, Madrid, España

^cEstudiante de licenciatura, Facultad de Farmacia, Universidad de Alcalá, Alcalá de Henares, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 6 de noviembre de 2012

Aceptado el 8 de noviembre de 2012

On-line el 19 de enero de 2013

Caso

Un paciente varón, de 55 años, es diagnosticado de un tumor maligno. El oncólogo le informa de que hay un ensayo clínico en marcha en el hospital de un producto nuevo en fase experimental, y que podría interesarle participar en él. El paciente se muestra predispuesto y el oncólogo procede a darle una explicación más amplia, que complementa con información por escrito, concretamente un documento de 12 folios escritos por las 2 caras (Hoja de Información al Paciente [HIP]). En dicho documento se informa al sujeto de investigación, entre otras muchas cosas, de que: «el producto Y puede causar daños en el miocardio (músculo cardíaco) que pueden ser graves o mortales...». También se le informa de que el promotor tiene suscrita una póliza de responsabilidad civil que «cubre los eventuales daños y perjuicios que como consecuencia del ensayo clínico pudieran resultar en la persona o personas en que hubiera de realizarse, de conformidad con lo previsto en la legislación vigente (RD 223/2004)». El paciente, que está notablemente preocupado por su enfermedad, angustiado por las incertidumbres del tratamiento, y abrumado por la nueva información que tiene que procesar, reflexiona sobre la propuesta, lo consulta con la familia, y decide otorgar el consentimiento firmando el formulario correspondiente. La confianza que tiene en su médico ha sido decisiva. Además del posible beneficio que pueda obtener por su participación en el ensayo, ve con muy buenos ojos que su participación pueda ayudar a otras personas.

Al cabo de unos meses de su entrada en el ensayo clínico, el paciente sufre una miocardiopatía, que le deja como secuela una

insuficiencia cardíaca con una fracción de eyección del 35%. Los médicos le indican que puede ser debido a la medicación del ensayo clínico. El paciente/sujeto de investigación recuerda que había un seguro de responsabilidad civil que cubría estos posibles efectos adversos. Se pone en contacto con el investigador, que le remite al promotor y este, a su vez, a la compañía de seguros, la cual, después de estudiar los detalles del caso, le da la siguiente contestación: «Revisada la documentación aportada y en concreto el consentimiento informado, firmado por Vd, en el que se recoge la posibilidad de sufrir alteraciones cardíacas como las que, en efecto, tuvo, lamentamos comunicarle que no procede indemnización alguna dado que los efectos adversos que sufrió estaban debidamente relacionados en el consentimiento informado que firmó en su día y, tal como establece el Real Decreto 223/2004 son resarcibles 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 este no se incluya dentro de las reacciones adversas propias de la medicación prescrita para dicha patología».

Introducción

En España, la Ley 29/2006 de garantías y uso racional de los medicamentos¹ exige la contratación de un seguro de responsabilidad civil, o la constitución de otra garantía financiera, para la realización de un ensayo clínico (con medicamentos), con el objeto de garantizar la cobertura de los daños y perjuicios que pudieran acontecer en las personas que participen en dicho ensayo. El Real Decreto 223/2004² matiza esta exigencia y excluye de la misma los ensayos clínicos en los que se utilicen medicamentos autorizados en España, siempre que las condiciones de su uso en el ensayo sean

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: franciscojose.de@salud.madrid.org (F.J. de Abajo).

las autorizadas y el Comité de Ética de Investigación (CEI) considere que las intervenciones a las que serán sometidos los sujetos supongan un riesgo equivalente o inferior al que correspondería a la práctica clínica habitual. No obstante, para dichos ensayos se exige que se presente al CEI un documento firmado de «asunción de responsabilidades».

La normativa señala que cuando el seguro no cubra enteramente los daños tendrán que responder solidariamente de los mismos, aunque no mediase culpa, el promotor, el investigador principal y el centro donde se realice la investigación. A esto se añade, como garantía adicional, la inversión de la carga de la prueba en caso de daño durante el ensayo clínico y hasta un año después, de tal manera que tendrán que ser los promotores e investigadores los que demuestren que los daños acaecidos en el sujeto de investigación no son debidos a la participación en el ensayo clínico. Los daños cubiertos, no obstante, se matizan posteriormente cuando señala que no serán objeto de resarcimiento en 3 situaciones: 1) cuando el daño sea inherente a la patología objeto de estudio; 2) cuando el daño se incluya dentro de las reacciones adversas propias de la medicación prescrita para dicha enfermedad, y 3) cuando el daño se deba a la evolución propia de la enfermedad por ineficacia del tratamiento.

El Real Decreto 223/2004 sirvió para trasponer la Directiva 2001/20/CE³, en la que se establecía el requisito del seguro, pero este ya se encontraba presente en la Ley 25/1990 del Medicamento⁴ y en el Real Decreto 561/1993⁵. Más recientemente, la Ley 14/2007 de investigación biomédica⁶ también ha establecido la necesidad de la suscripción de un seguro de responsabilidad civil para los estudios que incluyan procedimientos invasivos, en los mismos términos que en la normativa sobre medicamentos y productos sanitarios, a la cual remite.

El requisito legal del seguro tiene, por tanto, una larga vigencia en España, y se ha considerado una aportación pionera de nuestro país para garantizar la protección de los sujetos de investigación y favorecer con ello su participación en los ensayos clínicos⁷, situación que contrasta con la de otros países avanzados, en los que se está pidiendo desde hace tiempo una regulación similar⁸. No obstante, creemos que se ha reflexionado poco respecto a la aplicación del seguro en la práctica y, en concreto, respecto a las exclusiones de la cobertura que establece la normativa.

Al comienzo de este artículo se recrea un caso basado en hechos reales sobre la reclamación efectuada por un sujeto de investigación al promotor de un ensayo clínico, que finalmente lo derivó a la compañía de seguros. Esta interpretó que el problema de salud que experimentó el paciente podría considerarse dentro de las reacciones adversas descritas en la HIP y, por tanto, «propias» de la medicación objeto de estudio, quedando en consecuencia excluido de la cobertura del seguro. Recientemente, en una jornada organizada por el CAIBER sobre el aseguramiento del ensayo⁹, se puso de manifiesto que esta interpretación de considerar como «reacción adversa propia del medicamento» todas las que se describan en la HIP es la que habitualmente hacen las compañías de seguros. La cuestión es hasta qué punto los miembros de los CEI son conscientes de ello y, sobre todo, hasta qué punto lo son los sujetos de investigación cuando firman el consentimiento informado. El caso descrito indica que el sujeto desconocía la existencia de dichas exclusiones porque nadie le informó de forma explícita de las mismas. Cabe, pues, preguntarse si este es un caso peculiar o, más bien, se trata de una costumbre que hemos acabado por asumir acríticamente entre todos.

Un pequeño ejercicio empírico

Para tratar de responder a esta cuestión examinamos las hojas de información de los 46 ensayos clínicos evaluados por el CEI de

nuestro hospital desde enero de 2010 a abril de 2012 y que recibieron un dictamen favorable de nuestro CEI y/o del de referencia, con el objetivo de conocer el grado de información que se proporciona a los sujetos de investigación sobre los riesgos del ensayo (y, en particular, sobre las reacciones adversas de los medicamentos) y sobre la existencia de un seguro de responsabilidad civil y los daños que cubre. También se evaluó si había diferencias en función del tipo de promotor. La hoja de información consultada fue la última disponible aprobada por el CEI, incluyendo las posibles modificaciones relevantes.

De los 46 ensayos clínicos con medicamentos, 29 (63%) estaban promovidos por la industria farmacéutica. Todos, excepto uno, eran multicéntricos, 3 (7%) de fase II, 17 (37%) de fase III y 26 (56%) con medicamentos ya autorizados, de los cuales 17 (37%) se hacían en condiciones de uso autorizadas (fase IV). El tamaño muestral tenía una mediana de 505 (intervalo intercuartílico 828). Los ensayos clínicos se realizaron en 14 áreas terapéuticas, predominando enfermedades infecciosas (5 ensayos clínicos de industria farmacéutica y 4 de promotor independiente) y endocrinología y metabolismo (7 ensayos clínicos de industria farmacéutica y uno de promotor independiente).

Prácticamente todos los ensayos tenían una HIP estructurada y el 26% incluía tablas y/o figuras. El número promedio (DE) de páginas de la HIP fue de 10 (5) y el de palabras fue de 6.312 (3.026), siendo significativamente superior en ambos casos en los ensayos promovidos por la industria (13 [4] páginas; 7.415 [2.811] palabras) que en los realizados por promotores independientes (6 [4] páginas; 4.430 [2.383] palabras; $p < 0,001$). La mayor parte de los ensayos de promotores independientes eran de fase IV. Cuando se restringió la comparación en función del promotor a los ensayos de fase IV, las diferencias se mantuvieron en número de páginas (industria farmacéutica 12 [3]; promotor independiente 5 [2]; $p < 0,001$) y número de palabras (industria farmacéutica 6.868 [2.150]; promotor independiente 3.999 [1.960]; $p < 0,01$).

En 43 (93%) ensayos las HIP contenían un epígrafe específico describiendo los riesgos de las intervenciones y procedimientos. El 30% de las HIP contenía información sobre la gravedad y el 46% sobre la frecuencia de los riesgos, siendo superior este porcentaje cuando el promotor era la industria farmacéutica. El número de páginas y palabras dedicado a los riesgos suponía el 26 y el 19%, respectivamente, del total de la HIP, no apreciándose una diferencia significativa en este porcentaje en función del tipo de promotor (tabla 1). La información de la mayor parte de los riesgos que se describen procede de otros ensayos o de la ficha técnica del medicamento (si estaban autorizados). En 4 HIP se describían riesgos detectados solamente en estudios animales.

En todos los ensayos los promotores habían suscrito una póliza de seguro, incluyendo los 17 ensayos de fase IV que utilizaban medicamentos autorizados en las condiciones de uso autorizadas. En todas las HIP de ensayos clínicos promovidos por la industria y en la mayoría de las de promotores independientes se incluía información sobre la existencia de un seguro de responsabilidad civil, proporcionándose en muchas ocasiones el nombre de la compañía de seguros y el número de la póliza (tabla 1). En cambio, solo en 2 HIP (4%), ambas del mismo promotor, se informaba de las exclusiones de la cobertura y no completamente. El resto se limitaba a recoger una frase genérica en la que se remitía al lector a la normativa vigente, con frecuencia mencionando el RD 223/2004.

Algunas reflexiones y una propuesta

El estudio empírico que se ha descrito tiene la limitación fundamental de haber sido realizado en un solo CEI y de que el número de ensayos clínicos examinados fue pequeño; por tanto, no cabe realizar generalizaciones. No obstante, creemos que los datos

Tabla 1
Información sobre los riesgos contenidos en las Hojas de Información al Paciente

	Total (n=46)	Industria farmacéutica (n=29)	Promotor independiente (n=17)	p ^a
Tiene un epígrafe específico (%)	43 (93)	29 (100)	14 (82)	0,02
Se informa de la gravedad (%)	14 (30)	11 (38)	3 (18)	0,20
Se informa de la muerte como desenlace, cuando es una posibilidad (%)	21 (46)	18 (62)	3 (18)	0,005
Se informa de la frecuencia de los riesgos	27 (59)	19 (65)	8 (47)	0,35
De forma cualitativa (%)	9 (20)	7 (24)	2 (12)	0,26
De forma cuantitativa (%)	18 (39)	12 (41)	6 (35)	0,76
N.º de tipos de riesgo distintos de los que se informa (aparatos/sistemas), media (DE)	7 (4)	8 (4)	6 (3)	0,08
N.º de páginas sobre riesgos				
Media (DE)	3 (2)	3 (2)	2 (2)	0,11
Porcentaje respecto al total de la HIP	26	24	29	0,71
N.º de palabras sobre riesgos ^b				
Mediana (intervalo intercuartílico)	892 (1.054)	1.217 (1.038)	592 (665)	0,003
Porcentaje respecto al total de la HIP	19	19	18	1
Se informa de la existencia de un seguro (%)	44 (96)	29 (100)	15 (88)	0,13
Se cita la compañía de seguros (%)	35 (76)	22 (76)	13 (77)	1
Se informa del número de póliza (%)	29 (63)	19 (65)	10 (59)	0,76
Se informa de que las reacciones adversas descritas NO las cubre el seguro (%)	2 (4)	2 (7)	0	0,52
Se informa de que el seguro NO cubre la falta de eficacia del tratamiento (%)	0	0	0	-
Se informa de que el seguro NO cubre los daños debidos a la evolución de la enfermedad (%)	2 (4)	2 (7)	0	0,52
Se informa de la inversión de la carga de la prueba de los daños durante el ensayo y hasta un año después (%)	0	0	0	-

HIP: Hoja de Información al Paciente.

^a Para la comparación según el tipo de promotor (variables discretas: prueba exacta de Fisher; variables continuas: t de Student, o test de la suma de rangos de Wilcoxon cuando no se cumplieran criterios de normalidad y homogeneidad de las varianzas).^b En 29 ensayos clínicos se disponía de la HIP en formato electrónico y se utilizó el contador del programa de tratamiento de textos Word de Microsoft Office[®]; en 17, la HIP no estaba disponible en formato electrónico y se hizo una estimación manual.

pueden servir para realizar algunas reflexiones sobre la información que se proporciona a los sujetos de investigación acerca de los posibles daños del ensayo clínico, el seguro de responsabilidad civil y las coberturas del mismo.

Sobre la Hoja de Información al Paciente

La cantidad de información que se proporciona a los sujetos de investigación en las HIP ha aumentado de forma considerable con el tiempo. En un análisis de las HIP de los ensayos clínicos remitidos entre 1994 y 1996 en 2 hospitales de la ciudad de Valencia, Ordovás Baines et al.¹⁰ observaron que el número promedio de páginas era de 2,6 (1,3) y el número medio de palabras de 813 (460). Quince años después la cantidad de información se ha multiplicado por un factor de 4 en número de páginas o de 8 en el número de palabras (lo que indica que la densidad de información también se ha duplicado). Este incremento es especialmente notable en los ensayos que promueve la industria farmacéutica en comparación con los de promotores independientes, dato que no parece estar confundido por la fase de desarrollo en la que se realiza el ensayo clínico. En nuestra experiencia, es frecuente que los CEI soliciten en sus aclaraciones a los promotores que simplifiquen las HIP, pero la mayor parte de las veces con escaso éxito. El RD 223/2004 establece que la HIP «contendrá únicamente información relevante», pero sería importante que se concretara a qué se llama «relevante» y que se dieran instrucciones claras a promotores, investigadores y CEI sobre esta materia. Aunque en este estudio no se ha examinado la legibilidad de las HIP, no es muy aventurado decir que probablemente se ha avanzado poco o nada en esta materia.

Sobre la información de los posibles daños

La información sobre los riesgos para el sujeto de investigación es una parte fundamental de la HIP, tal como establecen todas las directrices éticas^{11–13} y la normativa vigente^{1–3,6}. En consecuencia, el hecho de que se dedique un amplio espacio a dicha información dentro de la HIP debe ser saludado, en principio, como algo positivo. No se encontraron diferencias en función del tipo de promotor en la proporción de información que representa esta información respecto al total de la HIP; en cambio, es llamativa la mayor frecuencia con la que se informa a los sujetos de la gravedad y frecuencia de las reacciones adversas, así como de un posible desenlace mortal, cuando el promotor es la industria farmacéutica, en comparación con los promotores independientes. Es posible que la información sobre los riesgos a los sujetos de investigación no responda solo a criterios puramente éticos, sino al afán del promotor de protegerse de posibles reclamaciones, siendo esta estrategia tal vez más evidente cuando el promotor es una compañía farmacéutica. Más tarde volveremos sobre este tema.

¿Seguro o documento de asunción de responsabilidades?

En todos los ensayos clínicos examinados, incluso los de fase IV en condiciones de uso autorizadas, los promotores, sean de la industria farmacéutica o independientes, suscriben una póliza de seguro, lo que indica que, en la práctica, la excepción que contempla la normativa, entregando a cambio un documento de «asunción de responsabilidades», no se utiliza. Si se quisiera establecer una diferencia real, tal vez sería mucho más apropiado eliminar la necesidad de un seguro específico, como ha sugerido

recientemente la Sociedad Española de Farmacología Clínica en sus comentarios a la modificación en marcha de la Directiva europea¹⁴, y como, en efecto, se propone en el borrador que ha circulado la Comisión Europea¹⁵. Esto no significaría dejar sin protección a los sujetos, sino que los posibles daños que pudieran ocurrir fueran canalizados hacia el seguro que tienen las instituciones para cubrir la práctica clínica habitual, porque, salvo la aleatorización, no habría diferencia alguna con la práctica clínica. Sería el mismo argumento que se utiliza para los estudios observacionales.

Sobre el seguro y sus coberturas

Las razones éticas que demandan la existencia de un seguro que cubra los daños que sufra el paciente por su participación en una investigación clínica (que se aparte de la práctica clínica) son muy claras. Una investigación clínica se considera aceptable cuando cumple con los preceptos éticos y un CEI ha emitido un dictamen favorable¹⁶. Si después de ello, y de haber hecho los esfuerzos por minimizar los riesgos, un sujeto sufre un daño atribuible a su participación en la investigación (y que, por tanto, no habría sufrido en el caso de no haber participado en ella), se considera que *lo justo*, por su contribución al conocimiento que genera la investigación (que debe ser considerada como un bien público¹⁷), es atenderle médicamente de forma gratuita y compensarle económicamente por el menoscabo de su salud¹⁸. El beneficio potencial directo que podría obtener el sujeto con su participación no debería restar peso a este argumento moral, dado que dicho beneficio no está garantizado. Ahora bien, podría haber razones para establecer algún tipo de diferencia en aquellos estudios que tuvieran la perspectiva de un beneficio no alcanzable de ningún modo en la práctica clínica.

El valor de la normativa española es haber entendido bien, y mucho más precozmente que otros países, esta justificación moral de la compensación por daños. El problema es saber si las exclusiones que establece la normativa no están desvirtuando su proteccionismo. Si bien la primera exclusión puede considerarse razonable y también la tercera, aunque con matices (por ejemplo, quizá debería estar cubierto el daño por ineficacia cuando hay medicamentos autorizados disponibles para dicha enfermedad y no se han utilizado en el paciente, precisamente por su participación en la investigación), la segunda es definitivamente ambigua y, a nuestro juicio, se podría estar haciendo un uso perverso de dicha ambigüedad.

Empecemos por una cuestión puramente terminológica. El *Diccionario de la Real Academia Española* da varias acepciones para el término «propio/a», entre ellas 2 que nos parecen especialmente pertinentes para lo que nos ocupa: a) se dice de «lo característico, peculiar de cada persona o cosa», y b) (en filosofía) «se dice del accidente que se sigue necesariamente o es inseparable de la esencia y naturaleza de las cosas». Por tanto, las reacciones adversas propias serían las «características o peculiares» del medicamento en cuestión, o aquellas que ocurrirían «necesariamente» con la exposición al mismo. En nuestra opinión, dado el carácter multifactorial de las enfermedades, en general, y de las reacciones adversas¹⁹, en particular, se podría aplicar este adjetivo a muy pocas reacciones adversas. En todo caso, lo que resulta difícilmente aceptable es que la mera descripción en la HIP convierta en «propias», «características» o «peculiares» del medicamento las posibles reacciones adversas asociadas a un medicamento. Es fuertemente sospechoso que esta sea una interpretación interesada y hace inevitable la suspicacia de pensar que el propósito de la extensa información que se ofrece en la hoja de información al sujeto de investigación sobre los riesgos del ensayo, que ocupan aproximadamente un quinto del total, no es tanto (o no solo) cumplir con el precepto ético de informar a los sujetos, sino más bien (o también) el de defenderse de posibles reclamaciones

por daños atribuibles al ensayo. Porque una vez sentada la asunción de que «propio» es lo que se describe en la HIP, el razonamiento con el que se continúa es que los daños derivados de las reacciones adversas descritas en la HIP no están cubiertos porque el sujeto de investigación los *ha asumido* al firmar el consentimiento informado (la doctrina del *volenti non fit injuria*). Pero, dejando al margen las importantes razones de justicia que desarmarían este argumento¹⁸, su punto más débil es que prácticamente nunca se informa al sujeto de investigación, de forma explícita, sobre las exclusiones de la cobertura del seguro. En la mayor parte de los casos, las HIP se limitan a mencionar las condiciones del Real Decreto 223/2004, como si el sujeto de investigación tuviera la capacidad de localizar, analizar e interpretar, por sus propios medios, lo que dice la normativa, por más que todos los ciudadanos estemos obligados a su conocimiento.

Es pertinente preguntarse si se establecen exclusiones similares a la cobertura del seguro en otros países de nuestro entorno. La Directiva europea 20/2001/EC no establece ninguna exclusión o limitación. En un estudio reciente, Gainotti y Petrini²⁰ han comparado las distintas normativas de 7 países europeos en materia de seguros y han encontrado que 3 incluían limitaciones diversas (Holanda, Reino Unido y España) y 4 no (Bélgica, Francia, Alemania e Italia). Aunque el Reino Unido se incluye en dicho estudio entre los países que establecen limitaciones, conviene aclarar que en las directrices de la Asociación Británica de la Industria Farmacéutica²¹, que sirve de referencia para ese país, se dice textualmente que «el hecho de que la reacción adversa causante del daño fuera predecible, o el hecho de que el paciente hubiera consentido libremente (por escrito o de otro modo) en participar en el ensayo, no deberían excluir a un paciente de la consideración de una posible compensación», con lo que se separa claramente de la exclusión que establece la normativa española. En cambio, estas directrices sí excluyen las compensaciones por falta de eficacia del medicamento o del placebo.

Una propuesta

Se nos ocurren 2 iniciativas que cabría adoptar. La primera es que las autoridades aclaren si la interpretación que están haciendo las compañías de seguros de la normativa es correcta. Si así fuera, los CEI deberían exigir a los promotores que incluyeran, de forma explícita, en las HIP, que las reacciones adversas descritas en dicho documento no serán objeto de resarcimiento, al considerar que el sujeto las asume libre y voluntariamente con la firma del consentimiento. Del mismo modo, se les debería informar que tampoco lo serán los daños derivados de la evolución de su enfermedad o de la ineficacia del tratamiento que se ensaya. Es posible que esta información disuada a algunos sujetos de su participación en el ensayo clínico, pero esta situación, siendo indeseable, sería éticamente más preferible que la ocultación de dicha información, intencionada o no. La segunda iniciativa que proponemos es que, ahora que está revisándose la normativa europea¹⁵, y que hará necesaria una revisión de la normativa española, sería el momento para constituir un grupo de expertos que reflexionara sobre las condiciones actuales del seguro y sus exclusiones y, una vez alcanzada una conclusión, se hiciera una redacción clara de la normativa.

Conclusiones

Los sujetos de investigación reciben por escrito una cantidad ingente de información sobre el ensayo clínico y, en especial, sobre los riesgos que entraña. Así mismo, en prácticamente todos los ensayos se les informa de la existencia de un seguro de responsabilidad civil, pero muy rara vez se les indica, de forma

explícita, sobre las exclusiones de la cobertura, en especial la que se refiere a la exclusión de los daños resultantes de las reacciones adversas descritas en la HIP. Como tales exclusiones dejan sin efecto la posibilidad de una reclamación, se considera que los sujetos de investigación deben conocerlas y, por tanto, los CEI deberían exigir que se advirtiera a los sujetos de dichas exclusiones.

Información adicional

La sección Investigación clínica y bioética (ICB) es una iniciativa de la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC) dirigida a todos aquellos profesionales interesados en la investigación clínica y la ética de la investigación. El objetivo del ICB es apoyar el adecuado desarrollo de la investigación clínica en España (www.se-fc.org/icbdigital).

Las siguientes instituciones colaboran de forma desinteresada en esta sección: Chiesi España, Grünenthal España, Gilead Sciences, Bayer HealthCare, PharmaMar, Roche Farma y AstraZeneca.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Los autores desean agradecer los comentarios al texto de César de la Fuente Honrubia (AEMPS), María Serrano Castro (AEMPS) y Pilar Nicolás (Universidad de Deusto).

Bibliografía

1. Ley 29/2006, de 26 de Jul, de garantías y uso racional de medicamentos y productos sanitarios. BOE núm 178 de 27/07/2006. p. 28122-65.
2. Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos. BOE núm 33 de 7/02/2004. p. 5429-43.
3. Directiva 2001/20/CE del Parlamento y del Consejo, de 4 de abril de 2001, relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas de los estados miembros sobre la aplicación de buenas prácticas clínicas en la realización de ensayos clínicos con medicamentos de uso humano. DOCE núm L121 de 1/05/2001. p.34-44.
4. Ley 25/1990, de 20 de Dic, del Medicamento. BOE núm 306 de 22/12/1990. p. 38228-46.
5. Real Decreto 561/1993, de 16 de abril, por el que se establecen los requisitos para la realización de ensayos clínicos con medicamentos. BOE núm 114 de 13/05/1993. p. 14346-64.
6. Ley 14/2007, de 3 de Jul, de investigación biomédica. BOE núm 159 de 7/07/2007. p. 28826-48.
7. Bakke OM, Carné X, García Alonso F. Ensayos clínicos con medicamentos: fundamentos básicos, metodología y práctica. Madrid: Mosby/Doyma Libros; 1994.
8. Elliott C. Justice for injured research subjects. *N Engl J Med*. 2012;367:6–8.
9. CAIBER. El seguro en los ensayos clínicos: desmontando mitos. Instituto de Salud Carlos III, 9 de febrero de 2012 [consultado 23 Jul 2012]. Disponible en: <http://www.pmfarma.es/noticias/14429-el-seguro-algo-mas-que-un-simple-tramite-en-los-ensayos-clinicos.html>
10. Ordovás Baines JP, López Briz E, Urbietta Sanz E, Torregrasa Sánchez R, Jiménez Torres V. Análisis de las hojas de información al paciente para la obtención de su consentimiento informado en ensayos clínicos. *Med Clin (Barc)*. 1999;112:90–4.
11. The Belmont Report. Ethical principles and guidelines for the protection of human subjects of research. U.S. Department of Health, Education, and Welfare; 1979 [consultado 23 Jul 2012]. Disponible en: <http://www.hhs.gov/ohrp/humansubjects/guidance/belmont.html>
12. Declaración de Helsinki. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos [consultado 23 Jul 2012]. Disponible en: <http://www.wma.net/es/30publications/10policies/b3/>
13. Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas. Pautas éticas internacionales para la investigación biomédica en seres humanos. Ginebra, 2002 [consultado 23 Jul 2012]. Disponible en: http://www.cioms.ch/publications/guidelines/pautas_eticas_internacionales.htm
14. Avendaño Solá C, Delgadillo Duarte J, de Abajo FJ, Sanz N. Cambios en la normativa europea de ensayos clínicos (ii): por una regulación proporcionada y adaptada al riesgo. *Med Clin (Barc)*. 2012;138:574–8.
15. Proposal for a Regulation of the European Parliament and of the Council on clinical trials on medicinal products for human use, and repealing Directive 2001/20/EC [consultado 23 Jul 2012]. Disponible en: http://ec.europa.eu/health/human-use/clinical-trials/index_en.htm
16. Emanuel EJ, Wendler D, Grady C. What makes clinical research ethical? *JAMA*. 2000;283:2701–11.
17. Owen Schaefer G, Emanuel E, Wertheimer A. The obligation to participate in biomedical research. *JAMA*. 2009;302:67–72.
18. Childress JF. Compensating injured research subjects: I. The moral argument. *Hastings Cen Rep*. 1976;6:21–7.
19. De Abajo FJ. Las bases epidemiológicas de la farmacovigilancia. En: Manso G, Hidalgo A, Carvajal A, de Abajo FJ, editors. Los primeros 25 años del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano. Oviedo: Universidad de Oviedo; 2010. p. 47–66.
20. Gainotti S, Petrini C. Insurance policies for clinical trials in the United States and in some European countries. *J Clin Res Bioeth*. 2010;1:101. <http://dx.doi.org/10.4172/2155-9627.1000101>.
21. The Association of the British Pharmaceutical Industry. Clinical trials compensation guidelines, 1991 [consultado 23 Jul 2012]. Disponible en: <http://www.abpi.org.uk/our-work/library/guidelines/Pages/ct-compensation.aspx>