

Fundació Victor Grifols i Lucas

Convocatoria de becas sobre Bioética 2010-2011

INFORME FINAL DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

Información de placebo en los ensayos clínicos y su influencia en la decisión de los participantes.

Investigador principal y colaboradores

Magí Farré Albaladejo

Astrid Hernández Acosta

Rafael Balada Caballé

Unidad de Investigación de Farmacología Humana y Neurociencias,

Programa de Neurociencias.

Instituto Hospital del Mar de Investigaciones Médicas (IMIM).

Parc de Salut MAR. Universidad Autónoma de Barcelona.

Tel. 933160490, Fax. 933160478, mfarre@imim.es

TABLA DE CONTENIDOS

TABLA DE CONTENIDOS	2
Resumen	3
1. Introducción.....	4
2. Hipótesis y objetivos.....	5
2.1. Hipótesis de trabajo.	5
2.2. Objetivo Principal.....	6
2.3. Objetivos Secundarios	6
3. Material y métodos	6
3.1. Subproyecto 1.....	7
3.2. Subproyecto 2.....	7
3.2.1. Cuestionario.....	7
3.2.2. Sujetos participantes.....	9
3.2.3. Calendario	9
3.2.4. Aspectos éticos.....	9
3.2.5. Análisis estadístico	10
4. Resultados	10
4.1. Resultados subestudio 1.....	10
4.2. Resultados subestudio 2.....	11
5. Discusión.....	17
6. Conclusiones.....	21
7. Bibliografía	22
ANEXO I: Certificado aprobación del CEIC-Parc Salut Mar.....	24
ANEXO II. Modelos de cuestionarios A y B.....	25

Resumen

El consentimiento informado (CI) es esencial en la investigación humana por sus aspectos éticos y regulatorios. Los pacientes deben recibir información adecuada que les ayude a decidir si desean o no desean participar. En general, la mayoría de impresos de CI contienen información excesiva y terminología muy técnica. Existen dudas acerca de cómo placebo se explica en los formularios de consentimiento, y si los sujetos realmente entienden el placebo y sus implicaciones en los ensayos clínicos. Este estudio tuvo dos objetivos: 1) Evaluar como se informa del placebo en los CI de los ensayos clínicos (EECC) reales presentados a un Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) y 2) Si la cantidad de información proporcionada sobre el placebo en el CI puede influir en la decisión de participar en un ensayo clínico controlado con placebo.

Para el primer objetivo se analizaron los CI de los ensayos clínicos presentados al CEIC-PSMAR durante 2007 a 2010, se evaluaron un total de 187 EECC.

Para el segundo objetivo se diseñó un ensayo clínico simulado, incluyendo dos diferentes modelos de CI (A y B). Los dos formularios de consentimiento fueron idénticos, excepto en la definición de placebo y sus efectos (más corta- habitual en el CI-A, más extensa en el CI-B). Además, se incluyeron algunas preguntas para evaluar los motivos para aceptar o rechazar la participación y el conocimiento sobre el placebo. Los participantes fueron divididos al azar para recibir el CI-A o el CI-B. Aceptaron responder al cuestionario un total de 817 personas (mayoritariamente estudiantes de grado relacionados o no relacionados con ciencias de la salud, población general y profesionales de la salud).

La información sobre placebo en los consentimientos informados de ensayos clínicos reales es muy escasa, unas pocas palabras o una frase es lo más común, pero incluso en algunos casos no se informa del mismo.

La cantidad de información sobre el placebo en los formularios de CI influye en la decisión de participar en ensayos clínicos. La voluntad de participar es mayor (65,9%) cuando la información es la habitual (menos información CI-A), mientras que disminuye (55,4%) cuando la información sobre placebo está ampliada (mayor información CI-B). La participación en hombres es mayor respecto a mujeres y en sanitarios respecto a no sanitarios. Los motivos más importantes de la no participación son: los riesgos asociados a un nuevo tratamiento, el hecho de no saber si uno recibirá fármaco o placebo, y el tiempo y esfuerzo que uno debe destinar al estudio. Los motivos para participar incluyen la oportunidad de obtener beneficios terapéuticos por el nuevo fármaco en estudio y la opción de ayudar a mejorar la atención médica en el futuro. La mayoría de participantes han mostrado tener un grado alto de conocimientos respecto a los conceptos explicados en el test, lo que indica que han entendido la propuesta.

Como conclusión, la información sobre placebo en los CI es muy escasa, al incrementarla parece disminuir la voluntad de participar en EECC con placebo.

1. Introducción

En la actualidad se reconoce el fuerte lazo que liga a la investigación científica con la ética, y si un ensayo clínico no está bien planteado, desarrollado y comunicado deja de ser ético. En este contexto, el proceso de consentimiento informado es la piedra angular en la investigación clínica y esencialmente se compone de dos partes: la obligación de obtener el acuerdo voluntario de los participantes en el ensayo clínico antes de su inclusión, y el derecho del paciente de recibir toda la información necesaria para tomar una decisión totalmente informada sobre participar o no en una investigación.

En la literatura consultada existe un fuerte consenso de que el consentimiento informado es esencial para proteger los derechos y el bienestar de las personas que deseen participar en los ensayos clínicos aleatorios¹⁰ y representa el único soporte documental escrito que, si cumple los requisitos de las directrices internacionales, demuestra que el paciente ha recibido y entendido la información facilitada por escrito y por el médico. El gran debate se centra en cuanta información hay que facilitar en ese documento.

A pesar de este consenso, el proceso para obtener el consentimiento informado para los ensayos clínicos puede ser más complejo que en la práctica médica. La extensión de la información y la terminología utilizada en los formularios puede ser confusa para los sujetos, por este motivo es éticamente imprescindible que los participantes potenciales de un ensayo clínico estén adecuadamente informados para tomar decisiones informadas.¹

El documento escrito de consentimiento informado es una obligación para informar a los participantes de los detalles de un ensayo clínico. Su firma tiene por objeto indicar la voluntariedad de los sujetos de participar en el estudio y con ello confirman que comprenden el objetivo, los beneficios y riesgos de su participación.² Sin embargo, esta decisión podría ser sólo simbólica: la firma no siempre representan la comprensión de los formularios. Por ello, asegurar que el consentimiento ha sido bien informado es muy complicado.

En el marco de la investigación sobre el proceso del consentimiento informado en los ensayos clínicos es un área compleja. Persiste la polémica sobre cuál es el conocimiento real o la comprensión correcta con respecto a la participación en los ensayos clínicos.¹ Varios autores han informado de los niveles relativamente bajos de conocimiento/comprensión de los participantes de los ensayos clínicos, en relación con el proceso del consentimiento informado y de los aspectos más importantes de un ensayo clínico.²⁻⁵

Otros estudios han sugerido la mala comprensión de la información acerca de los ensayos clínicos, particularmente los conceptos más complejos como los de asignación al azar^{6,7} enmascaramiento/cegamiento y a entender el uso del placebo.^{2,8-15}

A pesar del conocimiento limitado sobre los conceptos complejos de la investigación clínica, existe evidencia que lo sujetos participan en los ensayos controlados con

placebo. Guo-Feng Chen y colaboradores examinan en su estudio la voluntad de los sujetos a participar en un ensayo clínico controlado con placebo, mostrando que el 59% de los pacientes encuestados indicaron que están dispuestos a participar en el estudio, para apoyar el desarrollo de nuevos tratamientos y ayudar a otros pacientes. Sin embargo, también mostraron que los pacientes carecían de comprensión del uso de placebo y sus efectos.¹⁵

Otros autores, han publicado los resultados de un ensayo clínico diseñado principalmente para medir la calidad de la comprensión de los sujetos.¹¹ El estudio encontró que el 90% de los encuestados estaban satisfechos con el proceso de consentimiento informado y se consideraban bien informados. Sin embargo, se evidenció que había algunas lagunas en la comprensión de algunos aspectos de los ensayos clínicos.

Como hemos referido, los resultados demuestran que gran parte de los pacientes con regularidad están de acuerdo en participar en ensayos clínicos controlados con placebo. Sin embargo, en las publicaciones científicas poco se ha reportado acerca de las actitudes de los pacientes al tratamiento con placebo y sobre su comprensión dentro del marco de un ensayo clínico.^{14,15}

Lo antes mencionado apoya la razón de que el objetivo fundamental del proyecto propuesto sea evaluar cómo la información ofrecida de placebo en el documento escrito de consentimiento informado podría modificar la voluntad de participación en un ensayo clínico.

2. Hipótesis y objetivos

El proyecto constó de dos subproyectos bien diferenciados. El primero se basa en la revisión de **cómo se explica el placebo** en las hojas de información consentimiento de los ensayos clínicos reales presentados al CEIC-Parc de Salut Mar para su evaluación y eventual aprobación. El segundo es conocer si la **cantidad de información sobre placebo** ofrecida en las hojas de información a los pacientes (formularios de consentimiento informado) influirá en la decisión de participar en una situación simulada de un ensayo clínico controlado con placebo.

2.1. Hipótesis de trabajo.

Subproyecto 1. La explicación sobre placebo en las hojas de información de consentimiento de los ensayos clínicos reales es muy limitada, sólo unas pocas palabras.

Subproyecto 2. La cantidad de información sobre placebo ofrecida en las hojas de información-consentimiento informado de los ensayos clínicos influirá en la decisión de

los sujetos a participar en un ensayo clínico controlado con placebo. El aumento de la información ofrecida sobre placebo en los formularios de consentimiento informado disminuirá la participación de los sujetos en un ensayo clínico controlado con placebo.

2.2. Objetivo Principal

Subproyecto 1. Describir la información sobre el placebo que se proporciona en las hojas de información-consentimiento a los posibles participantes en los ensayos clínicos presentados para su evaluación en el Comité Ético de Investigación Clínica del “Parc Salut Mar” de Barcelona (CEIC-PSMAR).

Subproyecto 2. Evaluar si la cantidad de información brindada sobre placebo en las hojas de información-consentimiento informado influye en la decisión de los sujetos a participar en una situación simulada de un ensayo clínico controlado con placebo.

2.3. Objetivos Secundarios

Subproyecto 1.

1. Conocer si hay diferencias en como se explica el placebo en las hojas de información-consentimiento a los posibles participantes en los ensayos clínicos según la fase del ensayo, tipo de promotor, especialidad médica o patología en estudio.

Subproyecto 2.

1. Describir las características sociodemográficas de los sujetos participantes y no participantes en el estudio y después en el ensayo clínico simulado. Relacionarlas con su participación no participación

2. Identificar los motivos por los cuales los sujetos se involucran o se niegan a participar en un ensayo clínico controlado con placebo.

3. Evaluar si el nivel de conocimiento referente al placebo está relacionado o depende del tipo de consentimiento informado que firme el voluntario.

4. Examinar las respuestas correctas del concepto de placebo y relacionarlas con los dos tipos de consentimiento informado.

3. Material y métodos

3.1. Subproyecto 1

Para evaluar cómo se explica el placebo en los formularios reales de consentimiento, se seleccionaron todos los protocolos de ensayos clínicos con medicamentos en los que se incluyó la administración de placebo y que se presentaron para la evaluación inicial del CEIC-PSMAR (antes CEIC-IMAS) de los años 2007-2010 (ver Anexo I). El diseño del estudio fue observacional y transversal.

Se recogieron en una hoja de recogida de datos los datos más relevantes respecto a cada ensayo clínico con placebo. Para guardar la confidencialidad no se tomaron datos sobre el nombre del investigador principal ni el nombre del promotor.

Los datos recogidos fueron: código CEIC del protocolo, acrónimo del protocolo, diseño (fase, objetivo), tipo de placebo (control o add-on), promotor (privado, público), especialidad médica, palabras o frases utilizadas para describir el placebo. Se realizó una copia de la parte de cada consentimiento donde se explicaba el placebo para poder revisarla por duplicado.

3.2. Subproyecto 2

Se utilizó la metodología de ensayo clínico aleatorio. Se diseñó para evaluar si la información ofrecida sobre placebo en las hojas de información- consentimiento informado influye en la decisión de participar en un ensayo clínico.

3.2.1. Cuestionario

El cuestionario constó de varios documentos. Una portada que explica de forma general de que trata la investigación y pregunta si se desea participar o no (en este último caso el motivo). Una hoja con datos sociodemográficos (edad, escolaridad, ocupación). Un escenario en el que se plantea el ensayo clínico simulado. Las hojas de información-consentimiento informado de tipo A o B y finalmente unas preguntas sobre motivos de participación o no en el ensayo clínico propuesto y otras sobre conocimientos generales sobre placebo. Estas preguntas se hicieron en formato de opción múltiple y en cada una de ellas se dejó una pregunta abierta para la posibilidad de hacer comentarios.

El cuestionario puede verse en el anexo II de este informe.

Se preparó un escenario simulado de un ensayo clínico para tratar una molestia común (cefalea), se crearon dos impresos distintos de hojas de información-consentimiento informado para los participantes en el ensayo clínico, se realizará un cuestionario estructurado para recoger los datos sociodemográficos, que además recogieron preguntas para conocer los motivos de la participación o no-participación y finalmente un apartado para evaluar los conocimientos sobre placebo.

En el caso de las hojas de información-consentimiento informado, se redactaron dos formularios distintos (A y B), que eran idénticos excepto en el apartado de información sobre placebo. Uno contenía la información habitual que se obtuvo del subproyecto 1) y el otro una ampliación de la misma, con una mayor extensión en la explicación del

placebo. El contenido del mismo cumplió los requisitos exigidos por las ICH (Conferencia Internacional sobre la Armonización), y la legislación vigente (Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero de 2004, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos en España). Cabe señalar que el formulario fue redactado de forma resumida para facilitar la lectura por los sujetos participantes en el proyecto.

El consentimiento informado A es el que se parece más a la información estándar de placebo de la mayoría de ensayos clínicos. En el consentimiento informado B se le agregó a la definición, la carencia de acción terapéutica del placebo, así como sus posibles efectos beneficiosos y eventos perjudiciales. El consentimiento terminará solicitando a los sujetos que expresen su conformidad o no en participar en ese ensayo clínico.

La definición de placebo en el **modelo A** fue la siguiente:

“Para el estudio se establecerán dos grupos: un grupo será tratado con el fármaco en investigación CPH47L, y el otro con **placebo**. Si acepta participar en él, será asignado aleatoriamente (al azar) a uno de los dos tratamientos, por lo cual Usted tendrá una probabilidad del 50% de tomar CPH47L y una probabilidad de 50% de tomar placebo. Ni Usted ni su médico conocerán el tratamiento del estudio que se le asignará.

En el caso de recibir CPH47L la dosis será de 200 mg al día. **El placebo es una sustancia inactiva como una píldora de azúcar (no contiene medicamento activo) y tiene aspecto idéntico y se administra de la misma manera que el fármaco en estudio.**

En los estudios previos con CPH47L, tal como ocurre con otros tratamientos similares, han aparecido riesgos y reacciones adversas asociados. Es frecuente que aparezcan durante el tratamiento ligeros temblores, náuseas y/o vómitos, fatiga, molestias de estómago y sequedad de la boca. En general los síntomas son leves y desaparecen en unos días.”

La definición de placebo en el **modelo B** (ampliado) fue la siguiente:

“Para el estudio se establecerán dos grupos: un grupo será tratado con el fármaco en investigación CPH47L, y el otro con **placebo**. Si acepta participar en él, será asignado aleatoriamente (al azar) a uno de los dos tratamientos, por lo cual Usted tendrá una probabilidad del 50% de tomar CPH47L y una probabilidad de 50% de tomar placebo. Ni Usted ni su médico conocerán el tratamiento del estudio que se le asignará.

En el caso de recibir CPH47L la dosis será de 200 mg al día. **El placebo es una sustancia inactiva como una píldora de azúcar (no contiene medicamento activo) y tiene aspecto idéntico y se administra de la misma manera que el fármaco en estudio.**

En los estudios previos con CPH47L, tal como ocurre con otros tratamientos similares, han aparecido riesgos y reacciones adversas asociados. Es frecuente que aparezcan durante el tratamiento ligeros temblores, náuseas y/o vómitos, fatiga, molestias de estómago y sequedad de la boca. En general los síntomas son leves y desaparecen en unos días.

Aunque el placebo no debería tener efecto terapéutico, se le pueden atribuir efectos beneficiosos, como mejorar o prevenir los dolores de cabeza, pero también puede provocar acontecimientos indeseables o reacciones adversas similares al compuesto en estudio, tales como molestias en el estómago, náuseas y/o vómitos y ligeros temblores.”

El estudio fue aleatorio y doble ciego. Los participantes recibieron de forma aleatoria uno u otro consentimiento y ni el sujeto ni el investigador sabían si es de un tipo o de otro. La asignación aleatoria de las encuestas se elaboró a partir de una secuencia de números aleatorios generados por ordenador. La interacción entre voluntario y entrevistador, tanto para la entrega de la encuesta y la explicación oral del proyecto será similar para todos los participantes. El cuestionario será entregado personalmente a cada individuo.

3.2.2. Sujetos participantes

La encuesta se distribuyó aleatoriamente y a doble ciego por los investigadores en varios ámbitos; estudiantes de grado (ciencias de la salud y no ciencias de la salud) y posgrado, población general (con y sin trabajo en ámbito de salud) y trabajadores de ámbito de salud).

Criterios de inclusión y exclusión

- ✓ Aceptación voluntaria a participar en el proyecto de investigación.
- ✓ Sujetos de ambos sexos.
- ✓ Sujetos mayores de 18 años de edad.
- ✓ Participantes escolarizados en español.
- ✓ No cumplir alguno de los criterios inclusión

Tamaño de la muestra

Basándose en la metodología de ensayo clínico, se pensó que habrá una diferencia del 20% en la aceptación de la participación entre los dos consentimientos A y B (60% y 40%) tomando un riesgo alfa de 0.05, una potencia del 80%, y una variabilidad del 20% y se calcula que el tamaño de la muestra será de 100 sujetos por tipo de consentimiento y ámbito, considerando las pérdidas, al menos 120-150 por ámbito y tipo.

3.2.3. Calendario

El estudio fue realizado durante los meses de octubre de 2011 a septiembre de 2012.

3.2.4. Aspectos éticos

En todo momento el protocolo respetará la declaración de Helsinki (Seúl, 2008) y la ley de protección de protección de datos personales (Ley 15/1999), así como las Buenas

Prácticas Clínicas y Buenas Prácticas Científicas. Los participantes aceptarán voluntariamente su participación en el estudio, previa información sobre los objetivos, desarrollo y alcance del proyecto (ver cuestionario).

Este proyecto aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Parc de Salut Mar - PSMAR (ref. 2011/4234/I en fecha 19-05-2011, ver Anexo I).

3.2.5. Análisis estadístico

Los datos se introdujeron de manera doble y separada (por dos operadores diferentes) y comparados hasta no obtener diferencias entre las bases de datos. Con este procedimiento se garantizó la limpieza de los datos y se aseguró la calidad de la información para la obtención de los resultados finales.

Primero se realizó un análisis descriptivo de las diferentes variables del estudio, Posteriormente se compararon los dos grupos de voluntarios (Consentimiento A y B) en relación a todas las variables utilizando la prueba de Chi-cuadrado para variables categóricas.

Los datos se analizaron usando el software SPSS versión 12. En todos los análisis bilaterales se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0.05$. Los resultados del ensayo se presentan en tablas de datos individuales.

4. Resultados

4.1. Resultados subestudio 1

Se revisaron 587 ensayos clínicos presentados entre 2007-2010 a evaluación por el CEIC-PSMAR. El placebo se utilizó en 187 ensayos clínicos del total de 587. De ellos, 161 eran estudios terapéuticos y 26 estudios de prevención. La industria farmacéutica fue la promotora de la mayoría de los ensayos clínicos ($n=170$; 90.9%), mientras que el resto tuvieron como promotor a investigadores independientes ($n=17$, 9.1%).

Se empleó como control puro en 77 ensayos (41%), como tratamiento añadido (add-on) en 81 ensayos (43%) y para doble enmascaramiento (double-dummy) en 29 (16%).

En cuanto a las especialidades médicas y enfermedades, el uso de placebo fue más frecuente en Neurología (32 ensayos; enfermedad de Alzheimer, deterioro cognitivo leve, enfermedad de Parkinson, accidente vascular cerebral), Oncología (29 ensayos; cáncer de mama, pulmón, próstata, colorrectal), y cardiología (28 ensayos; infarto agudo de miocardio, insuficiencia cardíaca, angina de pecho), Enfermedades Digestivas (18 ensayos; hemorragia digestiva, cirrosis, enfermedad de Crohn), Neumología (13 ensayos; enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma) y Reumatología (14 ensayos; artritis reumatoide, fibromialgia).

En relación a las fases de desarrollo del ensayo clínico, 118 ensayos tuvieron diseño Fase III (63%), 46 ensayos de Fase II (25%), 21 ensayos de Fase IV (21%) y 2 ensayos de Fase I (1%).

En las hojas de información se explicó el placebo de forma muy similar en una proporción muy elevada de estudios. Destaca el hecho de que no se explica nada del placebo en 15 ensayos. Sólo en muy pocos ensayos (2) se explican los riesgos que pueden acompañar a la utilización del placebo (empeoramiento, retraso de terapia) y casi nunca se mencionan ni el efecto placebo como tal ni los efectos indeseables que podría ocasionar el uso de placebo (efecto nocebo). La explicación sobre placebo apenas llega a cinco palabras en la mayoría de impresos de consentimiento informado. Las expresiones más utilizadas para explicar el placebo se muestran en la Tabla 1.

Descripción de placebo	n (%)
“medicamento de mismo aspecto que el fármaco en estudio pero que no contiene principio activo”.	51 (27,3%)
“medicamento simulado sin principio activo”	22 (11,7%)
“ ausencia de principio activo”	19 (10,2%)
“una sustancia/producto/compuesto/fármaco inactiva/o”	16 (8,6%)
No se describe	15 (8,0%)
“una sustancia/producto/fármaco sin efecto/no efecto”	13 (7,0%)
“una sustancia/producto/fármaco sin actividad farmacológica/biológica”	13 (7,0%)
“comprimido/píldora/pastilla de azúcar	7 (3,7%)
“medicina/tratamiento falsa/o”	6 (3,2%)
Otras denominaciones	27 (14,4%)

Tabla 1. Expresiones sobre placebo empleadas en los impresos de las hojas de información de consentimiento informado de los ensayos clínicos presentados al CEIC-PSMAR (antes CEIC-IMAS) (n=187).

4.2. Resultados subestudio 2

En cuanto al subestudio 2, se presentan en este informe los resultados obtenidos hasta agosto de 2012, que representan un total de 817 cuestionarios contestados. La intención de los investigadores es ampliar el número de sujetos hasta 1000, ampliando

especialmente los grupos de población general y el de trabajadores/licenciados en ciencias de la salud.

La muestra prevista en el proyecto original debía incluir un total de 200 sujetos estudiantes y 200 personas de ámbito sanitario (IMIM-PRBB), además de 200 pacientes. En total 600 personas. Debido a las medidas de índole económica y los ajustes de personal y horarios de visitas, no se pudo realizar el trabajo en pacientes ya que para contestar el cuestionario se necesitan al menos 15 minutos y un ambiente adecuado. Para compensar estos cambios se amplió el número de sujetos y se reclutaron sujetos de población general y se amplió la muestra de estudiantes.

Como ocurre con los trabajos con cuestionarios los números de respuestas a cada una de las preguntas puede variar levemente debido a que en algunos de ellos hay preguntas son contestar y por tanto faltan los datos.

Se administró el cuestionario a un total de 904 individuos encuestados, 817 aceptaron contestar el cuestionario y por tanto leer la información del estudio (que propone participar en el ficticio con placebo) y 87 no lo hicieron. Las diferentes razones por las cuales los 87 individuos no participaron en el estudio, fueron debidas a falta de tiempo, aprensión a participar en estudios clínicos de este tipo o simplemente no han respondido ni el motivo de la no participación.

Las muestras de población que contestaron el cuestionario fueron:

- Estudiantes de Máster/postgrado de salud (53)
- Estudiantes de grado de ciencias de la salud (334)
- Estudiantes de grado no ciencias de la salud (328)
- Población general (127)
- Población general – trabajo ámbito salud (17)
- Trabajador/licenciado en ciencias de la salud (32)

Referente a la naturaleza de la muestra encuestada, se recopiló información acerca del sexo, el nivel de educación y otros datos de interés. Del total de encuestados, 283 fueron varones (34,1%) y 548 mujeres (65,9%). Las respuestas de los sujetos revelan que hay tres grupos predominantes de nivel de estudios, según nos muestra la tabla 2.

Escolaridad		
	Frecuencia	Porcentaje (%)
8 años EGB	2	0,2
10 años ESO	6	0,7
12 años Bachiller	405	48,9
12 años CF medio	20	2,4
14 años FP superior	37	4,5
15 años Diplomado	71	8,6
16/17 años Licenciado	149	18,0
13/17 años estudiante universitario	118	14,3
20-22 años Doctorado	15	1,8
Otro	5	0,6
Total	828	100,0

Tabla 2. Nivel de estudios de los participantes.

Como puede verse en la Tabla 2. La mayoría de ellos tiene hasta el bachiller (405), un grupo importante son ya licenciados (149) y otro grupo considerable son estudiantes universitarios (118). Cabe destacar que la mayoría de los que contestaron tener un nivel hasta bachillerato eran de hecho estudiantes de grado, pero a pesar de las instrucciones algunos de ellos contestaron tener estudios universitarios. Sea como sea, queda claro que más de la mitad de los encuestados son estudiantes de grados universitarios, aunque su respuesta a esta pregunta en el cuestionario fue 'bachillerato' debido a una interpretación diferente de pregunta.

Otro dato importante para nuestros objetivos era analizar la relación de cada participante con el ámbito médico o de ciencias de la salud, para averiguar así si según esta relación, las respuestas en el cuestionario variaban de forma significativa. Los resultados muestran que 456 (54,1% del total) no tienen relación con el ámbito sanitario o ciencias de la salud y 387 (45,9%) sí la tiene.

En cuanto a la bondad de la aleatorización general de los dos cuestionarios, del total de cuestionarios (817), 411 son del tipo A (con menor información acerca del placebo) y 406 del tipo B (con más información).

Referente a la participación global (sin tener en cuenta subgrupos ni modelo de cuestionario) los resultados muestran que 496 individuos respondieron

afirmativamente a participar en el ensayo clínico propuesto (60,7%) y 321 afirmaron que no participarían en tal estudio ficticio (39,3%, Tabla 3).

Participación		
	Frecuencia	Porcentaje
Si	496	60,7
No	321	39,3
Total	817	100

Tabla 3. Participación en el estudio (sin separar por modelo de información o subgrupos).

Referente a la participación global (sin clasificar en subgrupos) según el modelo de cuestionario, observamos que con el cuestionario A (de menor información sobre el placebo), un total de 271 de los encuestados (65,9%) participaría en el estudio, mientras 140 no lo haría (el 34,1%). En el caso del cuestionario B (de mayor información sobre el placebo) observamos como 225 de los encuestados participaría en el estudio (55,4%) frente a los 181 que no lo harían (44,6%). Puede observarse como al proporcionar mayor información hay menos porcentaje de participación, cabe destacar que esta diferencia de algo más de un 10% resulta estadísticamente significativa ($p = 0,001$). Dicho de manera complementaria, hay mayor porcentaje de aceptación a participar con el consentimiento A (menor información). Estos resultados se observan en la tabla 4.

Participación			
Consentimiento	A	Si	No
		frecuencia	271
	porcentaje (%)	65,90%	34,10%
	B		
	frecuencia	225	181
	porcentaje (%)	55,40%	44,60%

Tabla 4. Participación global según el tipo de consentimiento A y B ($p=0,001$).

Si nos fijamos en la participación según el sexo, en los hombres encontramos que para el modelo A, 93 participarían (67,9%), mientras 44 no lo harían (el 32,1%). Para el modelo B los resultados varían y sólo 80 (58,4%) de los hombres participarían

respecto 57 que no lo harían (el 41,6%). En este caso, aunque la diferencia es de aproximadamente un 9%, los resultados no alcanzan la significación estadística ($p = 0,066$), posiblemente por el número de participantes varones. Para el sexo femenino y el modelo A, aceptaron participar 172 mujeres (64,7%) y optaron por no participar 94 (35,3%), mientras que para el modelo B, 141 mujeres aceptaron participar (53,4%) y otras 123 optaron por no participar (46,6%). Puede observarse como al proporcionar mayor información hay menos porcentaje de participación, que alcanza una diferencia de algo más de un 11% que resulta estadísticamente significativa ($p = 0,005$). Dicho de manera complementaria, hay mayor porcentaje de aceptación a participar con el consentimiento A (menor información).

Globalmente, se observa como los hombres participan más que las mujeres, pero la diferencia respecto las mujeres no resulta estadísticamente significativa.

En cuanto a la participación según si el ámbito del encuestado es sanitario o no (independientemente que sea estudiante, titulado, trabajador, etc.) (Tabla 5), los resultados muestran que en el caso de los individuos no relacionados con el ámbito sanitario, 126 (el 56,5%) participaría en el ECC después de leer el consentimiento informado A, mientras que 106 (el 48,8%) lo harían después de leer el modelo B. Esta diferencia de casi un 8% no es estadísticamente significativa ($p = 0,065$). Analizando los individuos del grupo relacionado con el ámbito sanitario-ciencias de la salud, se observa un cambio drástico en los resultados. Así, 143 de los encuestados (el 77,3%) participaría en el estudio después de leer el consentimiento informado A, frente a los 118 (63,1%) que sí lo haría después de leer el B. Esta diferencia de casi un 14% resulta estadísticamente significativa ($p = 0,002$). Puede que las diferencias entre los grupos 'no sanitario' y 'sí sanitario' no sean tan pronunciadas como sería de esperar con estos datos, pero si observamos el computo global de participación o no participación (independientemente del modelo de cuestionario) vemos como los no sanitarios participarían en un 52,7% frente al 70,2% de los sanitarios.

Ámbito sanitario	Consentimiento	Participación (%)	
		Sí	No
no	A	126 (56,50%)	97 (43,50%)
	B	106 (48,80%)	111 (51,20%)
sí	A	143 (77,30%)	42 (22,70%)
	B	118 (63,10%)	69 (36,90%)

Tabla 5. Participación en el ensayo según ámbito agrupado (sanitario o no sanitario) y tipo de consentimiento (A y B).

También nos interesaba saber cómo variaba la participación según el modelo de cuestionario y el grupo adjudicado a cada participante en la investigación (Tabla 6).

Empezando por los estudiantes de máster/postgrado de temática relacionada con la biomedicina, un 61,5% (n=16) participaría en el ECC después de leer el modelo A, mientras que el porcentaje sería del 52% (n=13) después de leer el modelo B. No se observó una diferencia estadísticamente significativa.

Referente a los estudiantes de grado relacionado con la biomedicina, después de leer el consentimiento informado A participaría un 80,6% de los encuestados (n=125), frente al 63,9% (n=99) que lo haría después de leer el B. En este grupo, la diferencia de casi un 17% resultó estadísticamente significativa ($p = 0,003$).

Por lo que se refiere a los estudiantes de un grado no relacionado con la salud, participarían el 53,2% (n= 75) después tanto de leer el modelo A como el B, así pues, no se aprecian diferencias porcentuales no significativas en el grado de participación de este subgrupo según el modelo.

Por lo que atañe al grupo 'población general', observamos como con el modelo A participarían el 56,5% (n=35) de los encuestados, frente al 38,7% (n=24) que lo hacen en el modelo B, unas diferencias de el 18% que fueron estadísticamente significativas ($p = 0,048$). Cabe resaltar que este grupo de población general es el único en el que hay más no participación global (52,4%) que participación (47,6%).

En el grupo de trabajador/licenciado relacionado con el ámbito de la salud, un 68,8% (n=11) participaría en el modelo A y un 66,7% (n=10) lo haría en el B. No se observan diferencias apreciables ni significativas estadísticamente.

El último grupo de estudio es el de 'población general – trabajo ámbito salud' (administrativos o secretarías de los centros de investigación y hospitales). En este grupo vemos que en el modelo A participaría un 87,5% (n=7) y un 42,9% (n=3) en el B, unas diferencias muy pronunciadas aunque no estadísticamente significativas ($p = 0,100$) posiblemente por el bajo número de participantes. Vemos estos resultados en la siguiente tabla 6.

Ámbito	Consentimiento	Participación (%)	
		Sí	No
Est. Máster/postgrado	A	16 (61,50%)	10 (38,50%)
	B	13 (52,00%)	12 (48,00%)
Est. Grado salud	A	125 (80,60%)	30 (19,40%)
	B	99 (63,90%)	55 (36,10%)
Est. Grado no salud	A	75 (53,20%)	66 (46,80%)
	B	75 (53,20%)	66 (46,80%)
Población General	A	35 (56,50%)	27 (43,50%)
	B	24 (38,70%)	38 (61,30%)
Trabajador / licenciado salud	A	11 (68,80%)	5 (31,20%)
	B	10 (66,70%)	5 (33,30%)
Población Gral - trabajo salud	A	7 (87,50%)	1 (12,50%)
	B	3 (42,90%)	4 (47,10%)

Tabla 6. Porcentajes de participación según ámbito (codificado) y tipo de consentimiento (A y B).

Los principales motivos por los que los encuestados han aceptado participar o no en el ECC ficticio que se les proponía (independientemente del modelo de consentimiento) han sido los siguientes:

- Motivos de participación: mejorar la atención médica en el futuro (n=428), beneficios por el nuevo tratamiento (n=394), ayudar al médico a obtener experiencia con un nuevo medicamento (n=319).
- Motivos de no participación: riesgos por el nuevo tratamiento (260), demasiado esfuerzo o tiempo (138), no saber a qué grupo será asignado en el estudio (103).

Finalmente, evaluamos ciertas características de los individuos encuestados. Les preguntamos acerca de sus conocimientos anteriores sobre el placebo, su anterior participación en ECC y, finalmente, les hicimos unas preguntas para saber si realmente habían respondido aquello que realmente pensaban (evaluar sus conocimientos reales sobre el placebo, dentro de las obvias limitaciones de tiempo y espacio en este estudio).

Sólo 45 personas habían participado antes en un ECC, frente a los 756 que no lo habían hecho. Al exponer el nivel de comprensión del ensayo percibido por cada encuestado, 305 individuos lo consideraron muy fácil de comprender y 458 fácil de comprender. Sólo 13 dijeron que era difícil de comprender y sólo 2 que no se comprendía. La mayoría de los encuestados tenía conocimientos completos acerca del concepto placebo antes de realizar el estudio (573), mientras que 156 tenían conocimientos parciales y 51 no conocían nada de tal concepto. En último lugar se evaluaron los conocimientos verdaderos sobre el placebo. Observamos como la mayoría tenía realmente conocimientos altos sobre tal concepto y había comprendido lo que se exponía en los consentimientos informados (488), luego encontramos 287 individuos con conocimientos intermedios y solo 22 con un conocimiento realmente bajo sobre las cuestiones abordadas en el estudio simulado.

5. Discusión

Los resultados obtenidos nos indican que nuestras hipótesis iniciales – que a más información en el consentimiento informado, menos participaban los individuos y que a más relación con el ámbito médico, más lo hacían – se cumplen por lo que se refiere al análisis global de los datos y al comparar entre algunos de los grupos.

Vemos como mayoritariamente las personas escogen participar en el ensayo antes que no participar (496 frente 321) y que en todos los casos la participación después de leer el modelo B del consentimiento informado resulta menor que después de leer el modelo A, por lo que sí se percibe esta información 'de más' que hay en el B explicando los posibles efectos indeseables del placebo (mientras que en el A se pasa más por encima de tal cuestión).

Donde las diferencias vuelven a ser importantes es cuando se analizan cómo varía la participación (independientemente del modelo de consentimiento) en función de la relación con el ámbito médico. Tenemos que para todos los grupos relacionados con la biomedicina (estudiantes de grado, postgrado, titulados y trabajadores sanitarios) la participación global es del 70,2% frente a la mucho menor del 52,7% del conjunto de grupos no relacionados con el ámbito médico. Esta diferencia puede ser debida a varios factores: los individuos relacionados con el ámbito médico ven con mejores ojos los EECC y los métodos y procesos para obtener nuevos fármacos, así como su implicación como individuos en tales procesos o, quizás, los no relacionados con el ámbito médico desconfían más sobre las prácticas en ensayos clínicos (como consecuencia de una mezcla de cierta falta de conocimiento al respecto y también de posible influencia de 'mitos' o creencias sociales basadas en la experimentación que hacen las farmacéuticas con las personas).

Otros datos a destacar son los motivos de la participación o no participación en el ECC propuesto por nuestro estudio. Vemos como los riesgos asociados al proceso de experimentación con el nuevo fármaco son el principal motivo por el que los encuestados se niegan a participar, por miedo a lo desconocido y su posible efecto en el cuerpo humano. Recordemos el tema tratado en la introducción sobre como el hecho de necesitar testar un nuevo medicamento en unos pocos antes de ponerlo a la venta a la población general ya lleva implícito el hecho de que existe un peligro o se percibe cierto riesgo y miedo a tal sustancia que nadie ha probado antes. Este es un punto a destacar puesto que, como hemos dicho, ya conlleva cierta mirada esquivada hacia la ética por sí mismo y, como vemos, resulta la principal causa de no participación en el EECC. La inversión de tiempo/esfuerzo por el ECC también es motivo de no participación y, finalmente, el no saber a qué grupo será uno asignado (placebo o fármaco) constituye la tercera causa de no participación. En el otro lado, los motivos principales que animan a la participación en el ECC son la de ayudar a mejorar la atención médica en el futuro y la posibilidad de tener beneficios por el nuevo medicamento.

Finalmente, resulta importante destacar que de los 817 encuestados, 488 obtuvieron una puntuación alta en las preguntas de evaluación de conceptos expuestos en el test, mientras 287 una puntuación intermedia y solo 22 tuvieron una puntuación baja que implica poca comprensión. Estos datos nos informan de que realmente las personas, en general, contestaban aquello que realmente pensaban sobre el placebo y los EECC.

Dado que el presente estudio no es real, en el sentido de que las personas encuestadas sabían que aunque pusieran que sí participaban o que no participaban, en ninguno de los dos casos iban a participar en un ECC con placebo para un fármaco que trata la cefalea. Este es el principal escollo que tiene el trabajo, pero a nadie se le pasaría por la cabeza engañar a los pacientes, haciéndoles creer que realmente van a participar en un EECC, sólo para saber cómo la información en el consentimiento informado afecta dicha participación o no. Estaríamos vulnerando los principios de la bioética. Así, tenemos claro que hay algo que nos impide llegar a la opinión real y no influenciada de los participantes, pero esto mismo es la esencia de tal trabajo y la aproximación que hemos realizado resulta, además de útil – en cuanto a aproximación para percibir cómo diferentes grupos de la población perciben el concepto del placebo

en los ECC y cómo el moldeamiento y tratamiento de tal concepto en el consentimiento informado puede afectar la participación en los ECC – la única realizable dentro del marco actual (y está bien que sea así).

En cuanto a la contextualización de los resultados, no parece existir una relación entre la cantidad de información y la participación en estudios reales ^{16,17}. Adicionalmente la legibilidad de un consentimiento no garantiza que la comprensión de los pacientes sea mayor en muchas ocasiones ¹⁸. Una razón puede ser que muchos de los pacientes no leen el consentimiento y se guían por lo que les dicen los médicos. En un estudio se encontró que un 69% de los participantes en un ECC firmaron el consentimiento sin leer la información acompañante del ECC ⁴. De hecho algunas investigaciones demuestran que los participantes solo entienden una parte de la información ^{21,22}. Tampoco parece relacionarse con la dificultad del texto o longitud, así la participación es similar si el consentimiento es más fácil de leer o más corto y no parece influir el nivel de comprensión de lectura ²³. Se sabe que existe temor entre los investigadores en como se explica el placebo y la influencia en el reclutamiento de los ECC. En la encuesta realizada por Lynöe et al. ²⁴ encontraron que un 45% de los médicos temían que los pacientes se negaran a participar si explicaban de forma completa el placebo. Hay datos que confirman que la existencia de un grupo placebo puede reducir la participación en ECC. En un estudio de terapia hormonal sustitutiva, un 39% de las mujeres estuvieron dispuestas a participar en un estudio sin brazo de placebo, mientras que un 30% participaría en un ensayo en que hubiera un brazo de placebo ²⁵.

La voluntad a participar en estudios con placebo puede estar influida por la gravedad de la enfermedad. Por ejemplo, un 70% de pacientes con cáncer no aceptaron participar en un estudio con nuevos medicamentos por el miedo a recibir placebo o pensar que la nueva terapia es mejor que el tratamiento control con placebo (aunque el placebo se usa muy poco en investigación oncológica ²⁶. En un estudio simulado de hipertensión arterial, un 24% de los sujetos estaban preocupados sobre la posibilidad de recibir placebo y explicaron que no participarían por esta razón, aunque globalmente el placebo no fue el determinante mayor para participar o no, ya que otros factores fueron dejar de tomar la medicación actual (56%), dificultades de organización (38%) o miedo a las reacciones adversas (35%) ²⁶. Un grupo de 140 participantes en varios ensayos clínicos (40 estudios distintos) fueron entrevistados para saber sus conocimientos sobre el ensayo en que estaban incluidos 16. Los participantes eran conscientes de la finalidad del ensayo y su derecho a interrumpir su participación, pero sólo el 23% sabía que el tratamiento se asignó al azar, el 57% sabía que podría recibir un placebo, y el 42% era consciente de que los efectos adversos que podían ocurrir. Los pacientes que habían leído la hoja de información tenían mejor conocimiento de la mayoría de los aspectos, excepto del riesgo de efectos adversos. Los investigadores consideraron que la indemnización, cobertura de seguro, la posibilidad de recibir un placebo, y la asignación del tratamiento fueron los aspectos menos importantes al informar a los candidatos para la participación.

Generalmente la explicación sobre placebo en los impresos de consentimiento se limita a unas pocas palabras. Estas son cuatro de las formas más frecuentes de explicar el placebo en los consentimientos informados de ECC: “medicamento de mismo aspecto que el fármaco en estudio pero que no contiene principio activo”, “una sustancia/producto/fármaco sin actividad farmacológica/biológica”, “medicamento

simulado” y “una sustancia/producto/compuesto/fármaco inactivo” (este estudio) ²⁷. Con esta explicación tan escueta es difícil suponer que los pacientes entienden que es el placebo. Es fundamental la explicación que proporcione el médico sobre el placebo para que el paciente entienda las implicaciones del placebo. Como hemos comentado los investigadores temen explicar mucho el placebo por miedo a no reclutar o porque consideran que la información sobre el estudio es secundaria. En este trabajo se ha comparado un consentimiento que contiene la información habitual sobre placebo (A) y otro con información mayor (B). Parece que informar más reduce la participación. Las implicaciones éticas de la realidad de los EECC con placebo merecen una reflexión.

6. Conclusiones

Las principales conclusiones del estudio son las siguientes:

1. La información sobre placebo en los consentimientos informados de ensayos clínicos reales es muy escasa. Puede resumirse en unas pocas palabras o una frase como “medicamento de mismo aspecto que el fármaco en estudio pero que no contiene principio activo”. La escasez de información proporcionada por escrito creemos que es insuficiente para tomar una decisión ponderada.
2. La cantidad de información que se proporciona sobre placebo en los consentimientos informados puede influenciar el grado de aceptación para participar en un ensayo clínico. La voluntad de participar es mayor (65,9%) cuando la información es la habitual (menos información), mientras que disminuye (55,4%) cuando la información sobre placebo está ampliada (mayor información).
3. En diferentes grupos de población hay diferente grado de participación y percepción sobre los ensayos clínicos. Es mayor la participación en hombres respecto a mujeres y en sanitarios respecto a no sanitarios.
4. Los motivos más importantes de la no participación son: los riesgos asociados a un nuevo tratamiento, el hecho de no saber si uno recibirá fármaco o placebo, y el tiempo y esfuerzo que uno debe destinar al estudio.
5. Los motivos para participar incluyen la oportunidad de obtener beneficios terapéuticos por el nuevo fármaco en estudio y la opción de ayudar a mejorar la atención médica en el futuro.
5. A pesar de la variabilidad de la muestra y ámbito de la encuesta, la mayoría de los encuestados han mostrado tener un grado alto de conocimientos respecto a los conceptos explicados en el test, lo que indica que han entendido la propuesta.

7. Bibliografía

1. Ryan RE, Prictor MJ, McLaughlin KJ, Hill SJ. Audio-visual presentation of information for informed consent for participation in clinical trials. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;(1):CD003717.
2. Jefford M, Moore R. Improvement of informed consent and the quality of consent documents. *Lancet Oncol.* 2008; 9: 485–93.
3. Yazici Y. Informed consent: practical considerations. *Bull NYU Hosp Jt Dis.* 2010; 68: 127-9.
4. Bergler JH, Pennington AC, Metcalfe M, Freis ED. Informed consent: how much does the patient understand? *Clin Pharmacol Ther.* 1980; 27: 435-40.
5. Falagas ME, Korbila IP, Giannopoulou KP, Kondilis BK, Peppas G. Informed consent: how much and what do patients understand? *The American Journal of Surgery.* 2009; 198: 420–35.
6. Jenkins VA, Fallowfield LJ, Souhami A, Sawtell M. How do doctors explain randomised clinical trials to their patients? *Eur J Cancer.* 1999; 35: 1187–93.
7. Kodish E, Eder M, Noll RB, Ruccione K, Lange B, Angiolillo A et al. Communication of randomization in childhood leukemia trials. *JAMA.* 2004; 291: 470–75.
8. Miller C, Searight HR, Grable D, Schwartz R, Sowell C, Barbarash RA. Comprehension and recall of the informational content of the informed consent document: an evaluation of 168 patients in a controlled clinical trial. *J Clin Res Drug Dev.* 1994; 8: 237-48.
9. Howard JM, DeMets D. How informed is informed consent: the BHAT experience. *Control Clin Trials.* 1981; 2: 287-303.
10. Paris A, Brandt C, Cornu C, Maison P, Thalamas C, Cracowski JL. Informed consent document improvement does not increase patients' comprehension in biomedical research. *Br J Clin Pharmacol.* 2010; 69: 219-21.
11. Joffe S, Cook EF, Cleary PD, Clark JW, Weeks JC. Quality of informed consent in cancer clinical trials: a cross-sectional survey. *Lancet.* 2001; 358: 1772-77.
12. Fässler M, Gnädinger M, Rosemann T, Biller-Andorno N. Use of placebo interventions among Swiss primary care providers. *BMC Health Services Research.* 2009; 9: 144.
13. Flory J, Emanuel E. Interventions to Improve Research Participants' Understanding in Informed Consent for Research. A Systematic Review. *JAMA.* 2004; 292 :1593-1601.
14. Dunn Laura B, Palmer BW, Keehan M. Understanding of Placebo Controls Among Older People With Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin.* 2006; 32: 137–46.

15. Chen GF, Johnson MH. Patients' attitudes to the use of placebos: results from a New Zealand survey. *NZ Med J*. 2009; 122: 35-46.
16. Hereu P, Pérez E, Fuentes I, Vidal X, Suñé P, Arnau JM. Consent in clinical trials: what do patients know? *Contemp Clin Trials* 2010; 31:443-6.
17. Bertoli AM, Strusberg I, Fierro GA, Ramos M, Strusberg AM. Lack of correlation between satisfaction and knowledge in clinical trials participants: A pilot study. *Contemp Clin Trials*. 2007; 28: 730-6.
18. Paris A, Brandt C, Cornu C, Maison P, Thalamas C, Cracowski JL. Informed consent document improvement does not increase patients' comprehension in biomedical research. *Br J Clin Pharmacol*. 2009; 69:231-7.
19. Lavelle-Jones C, Byrne DJ, Rice P, Cuschieri A. Factors affecting quality of informed consent. *BMJ*. 1993; 306:885-90.
20. Grossman L, Summers F. A study of the capacity of schizophrenic patients to give informed consent. *Hosp Community Psychiatry*. 1980; 31:205-6.
21. Irwin M, Lovitz A, Marder SR, Mintz J, Winslade WJ, Van Putten T et al.. Psychotic patients' understanding of informed consent. *Am J Psychiatry*. 1985; 142:1351-4.
22. Davis TC, Holcombe RF, Berkel HJ, Pramanik S, Divers SG. Informed consent for clinical trials: a comparative study of standard versus simplified forms. *J Natl Cancer Inst*. 1998; 90:688-74.
23. Lynöe N, Sandlund M, Jacobsson L. Clinical cancer research—some aspects on doctors' attitudes to informing participants. *Acta Oncol*. 1996; 35: 749-54.
24. Welton AJ, Vickers MR, Cooper JA, Meade TW, Marteau TM. Is recruitment more difficult with a placebo arm in randomised controlled trials? A quasirandomised, interview-based study. *BMJ*. 1999; 318:1114-7.
25. Halpern SD, Karlawish JH, Casarett D, Berlin JA, Townsend RR, Asch DA. Hypertensive patients' willingness to participate in placebo-controlled trials: implications for recruitment efficiency. *Am Heart J*. 2003; 146:985-92.
26. Jefford M, Moore R. Improvement of informed consent and the quality of consent documents. *Lancet Oncology*. 2008; 9:485-93.
27. Hernández A, Marce A, Llaudet E, Navarra MT, Baños JE, Farré M. Influence of placebo information in informed consent forms and decision to participate in a simulated clinical trial. XXIV Congreso de la Sociedad Española de Farmacología Clínica. 5 al 7 de octubre de 2011. Málaga. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2011;109 (Suppl 3):35.

ANEXO I: Certificado aprobación del CEIC-Parc Salut Mar



Informe del Comité Ético de Investigación Clínica

Doña M^a Teresa Navarra Alcrudo Secretaria del Comité Ético de Investigación Clínica
Parc de Salut MAR

CERTIFICA

Que éste Comité ha evaluado el proyecto de investigación clínica nº 2011/4234/I titulado "Información de placebo en los ensayos clínicos y su influencia en la decisión de los participantes" propuesto por el Dr. Magí Farré Albaladejo del Grup de recerca clínica en farmacologia humana i neurociències del IMIM-Institut de Recerca Hospital del Mar.

Que adjunta documento de consentimiento informado.

Y que considera que:

Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.

La capacidad del investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

El alcance de las compensaciones económicas que se solicitan está plenamente justificado.

Y que éste Comité acepta que dicho proyecto de investigación sea realizado en el IMIM-Institut de Recerca Hospital del Mar por el Dr. Magí Farré Albaladejo como investigador principal tal como recoge el ACTA de la reunión del día 26 de Abril de 2011.

Lo que firmo en Barcelona, a 19 de Mayo de 2011

COMITÈ ÈTIC D'INVESTIGACIÓ CLÍNICA
CEIC - PARC DE SALUT MAR



Firmado:
Doña M^a Teresa Navarra Alcrudo

CEIC – Parc de Salut MAR
Dr. Aiguader, 88 | 08003 Barcelona | Telèfon 93 316 06 77 | Fax 93 316 06 36
ceic-psmar@imim.es | www.parcdesalutmar.cat

ANEXO II. Modelos de cuestionarios A y B

Placebo en la investigación clínica



Se le propone un proyecto dirigido por la Unidad de Farmacología Humana y Neurociencias del IMIM (Instituto de Investigación del Hospital del Mar – Parc de Salut Mar - Barcelona) *para evaluar sus conocimientos sobre el placebo, y si estos influirían en su decisión de participar en una investigación clínica*. Para ello se ha confeccionado:

- un escenario simulado,
- una hoja de información y consentimiento informado,
- un cuestionario.

Ninguno de los datos que nos proporciona permite su identificación personal y por ello puede considerarse como anónimo. Esta investigación cumple con la legislación vigente de protección de datos personales (Ley 15/1999).

Si Usted ha decidido participar voluntariamente en este proyecto, por favor marque en la casilla de SI y responda el cuestionario (*página de 2 a 7*).

Si Usted ha decidido no participar voluntariamente en este proyecto, por favor marque en la casilla de NO.

ACEPTO VOLUNTARIAMENTE LEER LA INFORMACIÓN Y RESPONDER EL CUESTIONARIO

- SI NO*

* Si Usted ha decidido **NO** participar en este proyecto, marque sólo el motivo por el cual no participa. A continuación, responda los datos demográficos de la página 2.

- Nunca participaría en un proyecto de investigación
- No respondo cuestionarios
- No tengo tiempo
- Otro: _____

1. DATOS SOCIODEMOGRÁFICOS

Ámbito donde se realiza la encuesta:

- Alumnos: especificar carrera que está cursando _____
- Personal IMIM-PRBB. Especificar otros centros sanitarios/investigación: _____
- Población general: especificar ámbito: _____

Sexo: Masculino Femenino

Edad: |_|_| años

Nivel de escolaridad: (Marque el máximo de estudios alcanzados)

- 8 años (E.G.B)
- 10 años (E.S.O)
- 12 años (Bachiller)
- 12 años (Ciclo Formativo medio/ FP)
- 14 años (Ciclo Formativo superior/ FP)
- 15 años (Diplomado)
- 16/17 años (Licenciado)
- 20-22 años (Doctorado)
- Otro _____

Indique si Ud es un profesional sanitario o de disciplinas afines:

- No soy profesional sanitario

Si es profesional sanitario o de una disciplina biomédica, indique su ocupación:

- médico/a estudiante medicina
- odontólogo/a estudiante odontología
- enfermero/a estudiante enfermería
- farmacéutico/a estudiante farmacia
- psicólogo/a estudiante psicología

Otro _____

Escenario

A continuación, se le presenta un ensayo clínico hipotético para investigar la eficacia de un medicamento para el tratamiento de la cefalea (dolor de cabeza).

A Usted se le propone participar en este ensayo clínico simulado y no importa si padece de dolor de cabeza o no. Recibirá la información necesaria para decidir su inclusión hipotética en el estudio, mediante una Hoja de Información al paciente y Consentimiento Informado.

Por favor lea y analice detenidamente la información que se describe en esta Hoja de Información y Consentimiento Informado. Tras su lectura responda al presente cuestionario con su opinión honesta, ya sea positiva o negativa.

CONSENTIMIENTO INFORMADO A

Por favor, lea detenidamente este documento. Tómese el tiempo que necesite para analizar esta información. Si lo considera necesario puede consultar a familiares, especialistas y/o médico de la familia. Antes de aceptar participar en este estudio de investigación, es muy importante que haya comprendido lo que implicará su participación.

Información General

Se le ha solicitado que participe voluntariamente en un estudio de investigación con un nuevo medicamento llamado CPH47L para el tratamiento de la cefalea (dolor de cabeza). Se ha demostrado en experimentos con animales que es un fármaco eficaz para aliviar el dolor. Además, en los estudios realizados en que se ha administrado el medicamento por primera vez en humanos (voluntarios sanos), su tolerabilidad ha sido excelente. En un grupo pequeño de pacientes con cefalea se ha demostrado que su administración durante una semana produce un efecto beneficioso en el 60-80 % de los sujetos tratados, por lo que se propone continuar los estudios iniciales de eficacia en un grupo más amplio de pacientes.

Diseño del estudio

El propósito de este ensayo es determinar la eficacia terapéutica del compuesto CPH47L, se pretende conocer si el fármaco disminuye o previene los dolores de cabeza en comparación con el placebo. También se estudiarán las reacciones adversas o desfavorables que pudieran presentarse.

En el ensayo se incluirán 212 pacientes y el médico que realiza el estudio debe determinar que Usted cumple los criterios de inclusión para considerar su participación en el estudio

Se le realizarán unos análisis de laboratorio clínico previos al tratamiento y al finalizar el ensayo. Estas pruebas consistirán en una extracción de sangre en las fechas señaladas. También se le realizará una prueba de imagen (tomografía axial computarizada) antes de iniciar el tratamiento para estudiar su cerebro.

La duración del estudio es de una semana para la selección, cuatro semanas de tratamiento y una semana para las pruebas finales, en total un mes y medio.

CPH47L o placebo

Para el estudio se establecerán dos grupos: un grupo será tratado con el fármaco en investigación CPH47L, y el otro con placebo. Si acepta participar en él, será asignado aleatoriamente (al azar) a uno de los dos tratamientos, por lo cual Usted tendrá una probabilidad del 50% de tomar CPH47L y una probabilidad de 50% de tomar placebo. Ni Usted ni su médico conocerán el tratamiento del estudio que se le asignará.

En el caso de recibir CPH47L la dosis será de 200 mg al día. El placebo es una sustancia inactiva como una píldora de azúcar (no contiene medicamento

activo) y tiene aspecto idéntico y se administra de la misma manera que el fármaco en estudio.

En los estudios previos con CPH47L, tal como ocurre con otros tratamientos similares, han aparecido riesgos y reacciones adversas asociados. Es frecuente que aparezcan durante el tratamiento ligeros temblores, náuseas y/o vómitos, fatiga, molestias de estómago y sequedad de la boca. En general los síntomas son leves y desaparecen en unos días.

Participación voluntaria

Usted. tiene derecho a retirarse de este ensayo en cualquier momento durante el curso del mismo, sin tener que dar explicaciones y sin que esto afecte las relaciones con su médico, y continuará recibiendo la atención médica establecida. Si decide no participar o se retira voluntariamente recibirá el tratamiento habitual en estos casos. También puede ser retirado por indicación del médico, si considera que su participación le perjudica.

Los datos recogidos en el ensayo clínico son de carácter confidencial, los detalles de su identidad y los datos personales de su historia clínica no serán divulgados o publicados.

Consentimiento

Tras haber leído esta información y entendido el propósito del ensayo, por favor señale una de las dos opciones:

- SÍ** acepto a participar y doy mi consentimiento voluntario y libre para ser incluido como paciente en este ensayo clínico. **(Por favor, a continuación responda pregunta 2 del cuestionario, página 6)**

- NO** acepto a participar como paciente en este ensayo clínico. **(Por favor, a continuación responda pregunta 3 del cuestionario, página 6)**

CONSENTIMIENTO INFORMADO B

Por favor, lea detenidamente este documento. Tómese el tiempo que necesite para analizar esta información. Si lo considera necesario puede consultar a familiares, especialistas y/o médico de la familia. Antes de aceptar participar en este estudio de investigación, es muy importante que haya comprendido lo que implicará su participación.

Información General

Se le ha solicitado que participe voluntariamente en un estudio de investigación con un nuevo medicamento llamado CPH47L para el tratamiento de la cefalea (dolor de cabeza). Se ha demostrado en experimentos con animales que es un fármaco eficaz para aliviar el dolor. Además, en los estudios realizados en que se ha administrado el medicamento por primera vez en humanos (voluntarios sanos), su tolerabilidad ha sido excelente. En un grupo pequeño de pacientes con cefalea se ha demostrado que su administración durante una semana produce un efecto beneficioso en el 60-80 % de los sujetos tratados, por lo que se propone continuar los estudios iniciales de eficacia en un grupo más amplio de pacientes.

Diseño del estudio

El propósito de este ensayo es determinar la eficacia terapéutica del compuesto CPH47L, se pretende conocer si el fármaco disminuye o previene los dolores de cabeza en comparación con el placebo. También se estudiarán las reacciones adversas o desfavorables que pudieran presentarse.

En el ensayo se incluirán 212 pacientes y el médico que realiza el estudio debe determinar que Usted cumple los criterios de inclusión para considerar su participación en el estudio.

Se le realizarán unos análisis de laboratorio clínico previos al tratamiento y al finalizar el ensayo. Estas pruebas consistirán en una extracción de sangre en las fechas señaladas. También se le realizará una prueba de imagen (tomografía axial computarizada) antes de iniciar el tratamiento para estudiar su cerebro.

La duración del estudio es de una semana para la selección, cuatro semanas de tratamiento y una semana para las pruebas finales, en total un mes y medio.

CPH47L o placebo

Para el estudio se establecerán dos grupos: un grupo será tratado con el fármaco en investigación CPH47L, y el otro con placebo. Si acepta participar en él, será asignado aleatoriamente (al azar) a uno de los dos tratamientos, por lo cual Usted tendrá una probabilidad del 50% de tomar CPH47L y una probabilidad de 50% de tomar placebo. Ni Usted ni su médico conocerán el tratamiento del estudio que se le asignará.

En el caso de recibir CPH47L la dosis será de 200 mg al día. El placebo es una sustancia inactiva como una píldora de azúcar (no contiene medicamento

activo) y tiene aspecto idéntico y se administra de la misma manera que el fármaco en estudio.

En los estudios previos con CPH47L, tal como ocurre con otros tratamientos similares, han aparecido riesgos y reacciones adversas asociados. Es frecuente que aparezcan durante el tratamiento ligeros temblores, náuseas y/o vómitos, fatiga, molestias de estómago y sequedad de la boca. En general los síntomas son leves y desaparecen en unos días.

Aunque el placebo no debería tener efecto terapéutico, se le pueden atribuir efectos beneficiosos, como mejorar o prevenir los dolores de cabeza, pero también puede provocar acontecimientos indeseables o reacciones adversas similares al compuesto en estudio, tales como molestias en el estómago, náuseas y/o vómitos y ligeros temblores.

Participación voluntaria

Usted. tiene derecho a retirarse de este ensayo en cualquier momento durante el curso del mismo, sin tener que dar explicaciones y sin que esto afecte las relaciones con su médico, y continuará recibiendo la atención médica establecida. Si decide no participar o se retira voluntariamente recibirá el tratamiento habitual en estos casos. También puede ser retirado por indicación del médico, si considera que su participación le perjudica.

Los datos recogidos en el ensayo clínico son de carácter confidencial, los detalles de su identidad y los datos personales de su historia clínica no serán divulgados o publicados.

Consentimiento

Tras haber leído esta información y entendido el propósito del ensayo, por favor señale una de las dos opciones:

- SÍ** acepto a participar y doy mi consentimiento voluntario y libre para ser incluido como paciente en este ensayo clínico. **(Por favor, a continuación responda pregunta 2 del cuestionario, página 6)**

- NO** acepto a participar como paciente en este ensayo clínico. **(Por favor, a continuación responda pregunta 3 del cuestionario, página 6)**



CUESTIONARIO

Conteste sólo **SI** ha decidido participar en el ensayo clínico controlado con placebo

2. ¿Cuáles son las razones por las que Usted participaría en un ensayo clínico controlado con placebo? (**Escoja tres por orden de preferencia – 1º,2º,3º**)

- Para que el médico obtenga experiencia con un nuevo medicamento
- Para ayudar a mejorar la atención médica a los pacientes en el futuro
- Para complacer a mi médico
- Expectativa de beneficios por un nuevo tratamiento
- El placebo podría ayudarme
- Hablar con mi médico con más frecuencia
- Otro _____

Nota: *A continuación, por favor responda preguntas 4-7 de la página 7.*

Conteste sólo si **NO** ha decidido participar en el ensayo clínico controlado con placebo

3. ¿Cuáles son las razones por las que Usted **NO** participaría en un ensayo clínico controlado con placebo? (**Escoja tres por orden de preferencia – 1º,2º,3º**)

- Riesgos (Eventos Adversos)
- Miedo de tomar placebo
- No saber en que grupo de estudio será asignado
- Que el médico no conozca el grupo de tratamiento al cual será asignado
- Mi familia/amigos no quieren que participe
- Sería demasiado esfuerzo/tiempo.
- Otro _____

Nota: *A continuación, por favor responda preguntas 4-7 de la página 7.*

4. ¿ Ud. ha participado previamente en algún ensayo clínico?

- No
 Sí

5. ¿Cuál es el nivel de comprensión de la información ofrecida en la hoja consentimiento informado?

- muy fácil de comprender
 fácil de comprender
 difícil de comprender
 no se comprende

6. Sabía Usted. con anterioridad el concepto de placebo.

- No, en absoluto
 Algo, parcialmente
 Sí, completamente

7. A continuación encontrará una serie de afirmaciones: Indique verdadero o falso con cada una de ellas. Por favor, marque la opción elegida.

	Verdadero	Falso	No estoy seguro
♦ el placebo se administra a individuos del grupo control en un ensayo clínico, simulando la administración de un fármaco.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
♦ el médico de investigación siempre sabe si estoy tomando un medicamento o placebo.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
♦ el placebo es similar en su forma al fármaco en estudio pero es una sustancia inactiva.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
♦ algunas personas que toman placebo podrían experimentar mejoría en sus síntomas.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
♦ la mayoría de las personas saben cuando están tomando placebo.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
♦ la persona que recibe placebo no experimentará ningún efecto indeseable, esto sólo ocurriría si se toma un medicamento.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
♦ se decidirá al azar, si voy a tomar placebo.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

¡Muchas gracias por su participación!