

Revisión

Ética en investigación en pediatría: principios y problemas

G. SOLÍS SÁNCHEZ

*Pediatra del AGC de Pediatría. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo.
Presidente del Comité de Investigación en Medicamentos del Principado de Asturias.*

RESUMEN

La investigación en Pediatría es esencial para el bienestar de la población infantil y de su futuro como adultos. Su importancia está fuera de toda duda y debemos abogar por una investigación ética y legalmente intachable que proporcione conocimientos y evidencia científica de calidad. En todas las sociedades científicas pediátricas se busca fomentar esta investigación entre sus socios, sobre todo los más jóvenes, y nuestra Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León no debería quedarse al margen.

En los últimos años se ha producido gran cantidad de textos y legislación en el tema de la ética en investigación en clínica humana, tanto a nivel internacional como nacional. En este artículo de revisión intentaré ordenar y poner al día los aspectos más importantes de este problema y discutir concretamente los referentes a la edad pediátrica, como población vulnerable. Por último, plantearé el problema de la confidencialidad de los datos en los estudios observacionales y otros aspectos a tener en cuenta de cara al futuro de la ética en la investigación pediátrica.

Palabras clave: Ética; Investigación; Confidencialidad; Pediatría.

ABSTRACT

Pediatric research is essential for the well-being of children and their future as adults. The importance of this

research is beyond doubt and we must advocate for an ethically and legally flawless research that provides knowledge and quality scientific evidence. In all the pediatric scientific societies it is sought to promote this research among its partners, especially the youngest, and our Pediatric Society of Asturias, Cantabria, Castilla y León should not be left out.

In recent years there has been a large number of texts and legislation on the subject of ethics in human clinical research, both internationally and nationally. In this review article I will try to organize and update the most important aspects of this problem and specifically discuss those referring to pediatric age, as a vulnerable population. Finally, I will raise the problem of confidentiality of data in observational studies and other aspects to consider in the future of ethics in pediatric research.

Key words: Ethics; Investigation; Confidentiality; Pediatrics.

La ética en investigación clínica en humanos es imprescindible porque toda investigación conlleva riesgos físicos y psíquicos para los sujetos investigados, porque no todo lo técnicamente posible es éticamente aceptable y porque, de cualquier forma, existe la obligación moral de investigar para conseguir el progreso de la medicina y del bienestar del ser humano. Así, como dice la Declaración Nacional sobre Integridad Científica firmada por el Consejo de Rectores de la Universidad Española (CRUE), el Centro Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) y la Confederación de

Correspondencia: Gonzalo Solís Sánchez. AGC Pediatría. Hospital Universitario Central de Asturias. Av. Roma, s/n. 33011 Oviedo, Asturias.
Correo electrónico: gsolis@telefonica.net

© 2019 Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León
Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la licencia Reconocimiento-No Comercial de Creative Commons (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/2.5/es/>), la cual permite su uso, distribución y reproducción por cualquier medio para fines no comerciales, siempre que se cite el trabajo original.

Sociedades Científicas de España (COSCE), “la integridad científica se relaciona directamente con el rigor científico, la excelencia y calidad de la investigación, y con un comportamiento ético y responsable en el quehacer científico”⁽¹⁾.

BREVE RESEÑA HISTÓRICA Y LEGISLATIVA

Aunque la ética en investigación es muy antigua, los orígenes reales de su legislación aparecen en la primera mitad del siglo XX, tras la segunda guerra mundial, a propósito del juicio de Núremberg (1946-47), en relación con las investigaciones realizadas por médicos alemanes en el periodo nazi⁽²⁾. Esta primera piedra fundacional es el Código de Núremberg de 1947, cuyos principios se pueden leer de forma resumida en la Tabla I.

Sin embargo, no solo en la Alemania nazi se realizaron experimentos éticamente deleznable en la primera mitad del siglo XX, sino que también en el resto de Europa y en otros países, como EE.UU., se desarrollaron estudios que no guardaron los mínimos principios de un código ético.

Un ejemplo pediátrico fue el estudio realizado en el Willowbrook State School, institución para niños con discapacidad mental en Nueva York, donde se estudió la transmisión de la hepatitis a partir de 1956. Este estudio, en el que uno de sus investigadores fue Saul Krugman, es muy discutible y es uno de los ejemplos que siempre se utilizan en los debates sobre aspectos éticos en poblaciones vulnerables. Los autores defendieron su realización en aras del conocimiento y asegurando que en ese momento histórico era aceptable, e incluso recomendable, su realización⁽³⁾. Por el contrario, la mayoría de los expertos en ética no aceptan ese razonamiento.

Pero, tal vez por su repercusión posterior, el ejemplo más importante de investigación no ética en EEUU fue la de Tuskegee (Alabama), donde desde 1932 hasta 1972 se realizó una investigación sobre la evolución natural de la sífilis, en una cohorte de cientos de sujetos afro-americanos de clase social baja que solo recibían tratamiento sintomático a pesar de haber otras armas terapéuticas mucho más eficaces para esta patología⁽⁴⁾. En 1972, a propósito de una denuncia en un artículo de prensa, se paró el estudio dando lugar en 1974 al *National Research Act* y al inicio de creación de los *Institutional Review Boards* o Comités de Ética en Investigación. También, como consecuencia, en 1978 se publicó el *Belmont Report* o “Principios éticos y pautas para la protección de los seres humanos en la investigación”, donde ya se plantean de forma explícita y clara los grandes ejes de la ética en investigación⁽⁵⁾.

TABLA I. PUNTOS ESENCIALES DEL CÓDIGO DE NÚREMBERG.

- | |
|---|
| 1. Consentimiento voluntario |
| 2. Beneficio de la sociedad no obtenible por otros medios |
| 3. Resultados previos que justifican el experimento |
| 4. Evitar sufrimiento físico y mental |
| 5. Nunca experimentos que lleven a muerte o daño |
| 6. Equilibrio claro de riesgos y beneficios |
| 7. Protección del sujeto ante posibles daños |
| 8. Científicos cualificados |
| 9. Derecho a salir del experimento |
| 10. Suspensión del experimento cuando sea necesario |

En este mismo sentido, la 18ª Asamblea de la Asociación Médica Mundial, en 1964, publicó la primera versión de la Declaración de Helsinki, que posteriormente fue ampliada y mejorada en versiones sucesivas hasta llegar a la última, en Fortaleza (Brasil), en 2013⁽⁶⁾. Otro documento muy importante, a nivel mundial, es el *International Ethical Guidelines for Health-related Research Involving Humans*, del *Council for International Organizations of Medical Sciences*, en colaboración con la Organización Mundial de la Salud (CIOMS), revisado en 2016⁽⁷⁾.

En España, sobre todo en los últimos 30 años, se han ido publicando textos legales relacionados directa o indirectamente con el tema. Dicha legislación es muy amplia y difícilmente se puede concretar en este artículo, por lo que en la Tabla II resumo de forma esquemática los hitos legislativos más importantes de estos últimos años.

TIPOS DE ESTUDIOS EN RELACIÓN CON LA ÉTICA EN INVESTIGACIÓN

Aunque existe una clasificación clásica del tipo de estudios epidemiológicos en clínica (Fig. 1), desde el punto de vista legislativo y ético, los estudios de investigación se dividen en aquellos cuyo factor de estudio principal es un fármaco y aquellos en los que no lo es (Fig. 2).

Cuando utilizamos esta segunda clasificación legislativa y ética, dentro de los estudios de investigación con fármacos distinguimos los ensayos clínicos (EC) y los estudios observacionales post-autorización (EPA).

Los EC clásicos son estudios experimentales en los que se enfrentan distintas opciones (dos o más), ciegas y aleatorizadas, con nuevos fármacos. Por el contrario, los EPA son estudios que se realizan después de la comercialización o autorización de un fármaco, según condiciones de ficha

TABLA II. LEGISLACIÓN NACIONAL MÁS IMPORTANTE EN RELACIÓN A LA ÉTICA EN INVESTIGACIÓN.

Legislación	Comentario
Real Decreto de Ensayos Clínicos de productos farmacéuticos y preparados medicinales (RD 944/1978)	Ordena los ensayos clínicos y la formación de Comités de Ensayos Clínicos en los hospitales.
Convenio Europeo de Derechos Humanos y Biomedicina de 1997	En España entra en vigor desde el 1 de enero de 2000.
Ley de Autonomía del Paciente y de Derechos y Obligaciones en Materia de Información y Documentación Clínica (Ley 41/2002)	Esencial en las relaciones con los pacientes y sus derechos. Define el consentimiento informado.
Real Decreto sobre el Dictamen Único para cada estado miembro (RD 223/2004)	Figuras de "Comité de referencia" y "Comités implicados".
Ley de Investigación Biomédica del 2007 (LIB 14/2007)	Cualquier proyecto de investigación con seres humanos requiere la aprobación e informe favorable de un Comité de Ética en Investigación.
Decreto sobre estudios observacionales (Orden SAS/3470/2009)	Directrices sobre estudios post-autorización (EPA) de tipo observacional para medicamentos de uso humano.
Real Decreto sobre biobancos (RD 1716/2011)	Establece los requisitos básicos de autorización y funcionamiento de los biobancos con fines de investigación biomédica.
Real Decreto que regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano (RD 577/2013)	Prohíbe los EPA como inductores de prescripción y exige el dictamen favorable de un Comité de Ética en Investigación para su realización.
Reglamento UE 536/2014 sobre los ensayos clínicos con medicamentos en seres humanos	Consideraciones relacionadas con la aplicación de la legislación en los países de la Unión Europea. Se establece la posición única y el papel del estado notificante.
Real Decreto sobre los ensayos clínicos con medicamentos (RD 1090/2015)	Pieza clave y actual de la investigación en ensayos clínicos. Se establecen los Comités de Ética en Investigación de Medicamentos.
Orden SSI/81/2017 sobre el derecho a la intimidad del paciente por los alumnos y residentes en Ciencias de la Salud	Revisa la confidencialidad de la información en relación a la docencia.
Ley Orgánica de Protección de datos Personales y garantía de los derechos digitales (Ley 3/2018)	Ley nacional que desarrolla gran parte del Reglamento Europeo de Protección de Datos (679/2016). En la disposición decimoséptima trata sobre los datos de salud.

técnica, siendo el medicamento el factor de exposición fundamental investigado, y en ningún caso precisa aleatorización en grupos de estudio.

Existen distintos tipos de EPA: EPA-LA, ligados a la autorización de su comercialización por la AEMPS, generalmente planteados en relación con la seguridad del medicamento; EPA-AS, promovidos por la autoridad sanitaria o financiados con fondos públicos; EPA-SP, de seguimiento prospectivo, los más frecuentes y habitualmente financiados por la industria, lo que puede inducir el consumo; y EPA-OD, que responden a otros diseños, la mayoría no prospectivos, que no encajen en los anteriores.

Si el factor investigado de forma específica no es un fármaco, hablamos de estudios no-EPA o Proyectos de Investigación. En ellos, podemos destacar los realizados con muestras biológicas y, por el contrario, otros estudios diferentes en los que no se usan muestras biológicas en la investigación.

PRINCIPIOS ÉTICOS DE INVESTIGACIÓN

En el Informe Belmont de 1978⁽⁶⁾ se plantean los cuatro pilares de la ética en la investigación en dos niveles. En el primer nivel se proponen la justicia y la no maleficiencia, mientras que en un segundo nivel se postulan la autonomía y la beneficiencia.

La no maleficiencia obliga a no hacer nunca daño a los sujetos incluidos en un estudio de investigación y, para minimizar el daño, siempre debe maximizarse la validez del diseño metodológico. Esta es la razón por la que la evaluación ética de un estudio debe llevar como premisa fundamental un diseño metodológico adecuado.

La justicia se relaciona con mantener el respeto y la consideración con toda clase de sujetos estudiados, sin discriminación y con especial consideración para las llamadas poblaciones vulnerables.

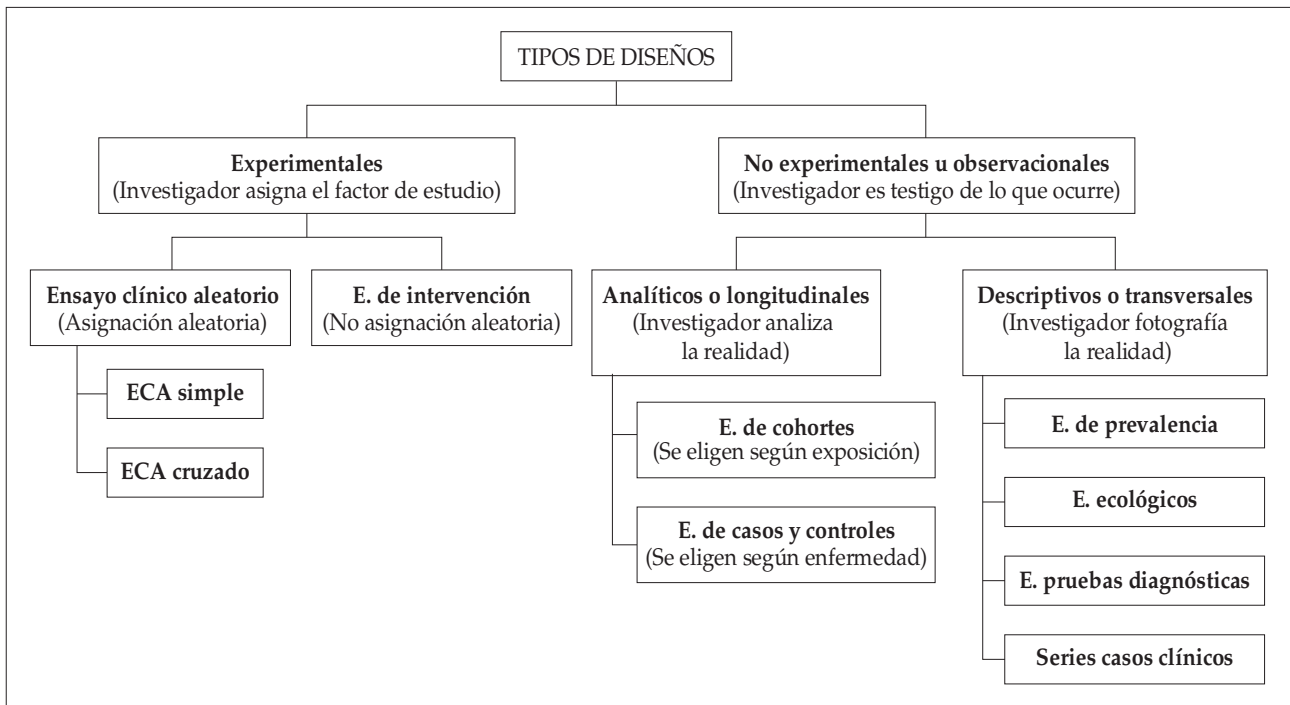


Figura 1. Clasificación clásica de los tipos de estudios de investigación.

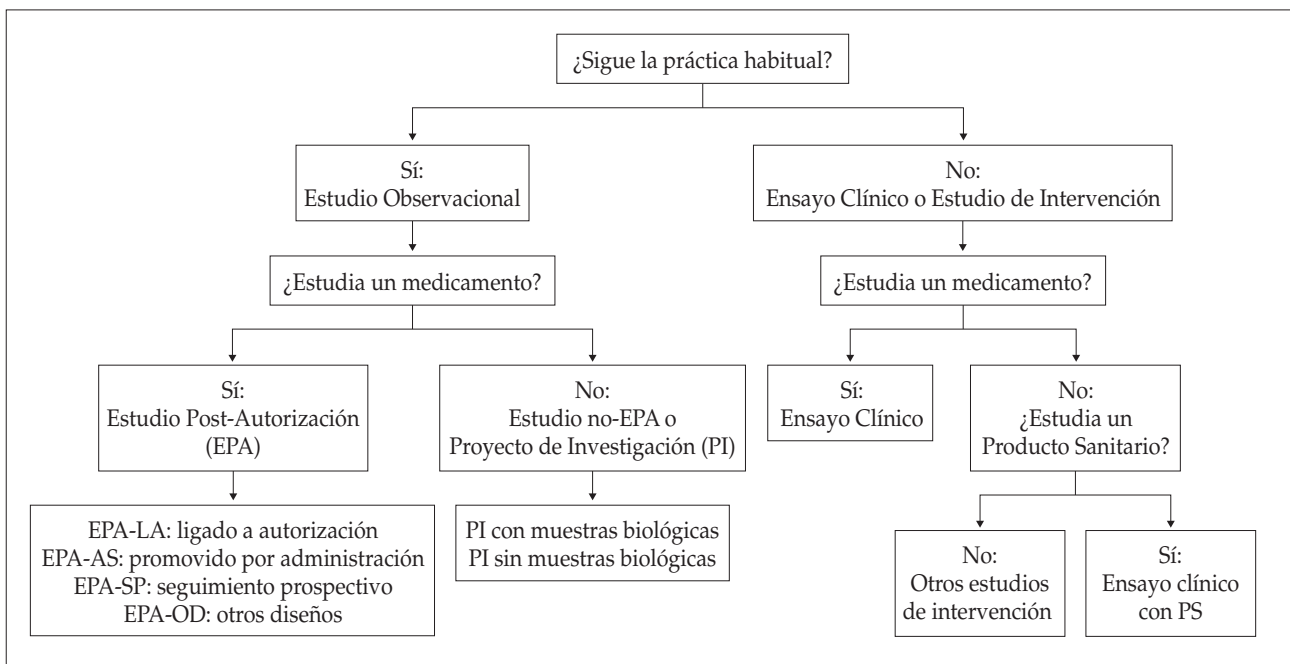


Figura 2. Clasificación legislativa y ética de los tipos de estudios de investigación.

La autonomía o respeto a las personas es la base sobre la que se sustenta la hoja de información y el consentimiento

informado, ya que obliga a tratar a las personas como seres autónomos, independientes, y a proteger los derechos de

TABLA III. COMITÉS DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN DE ASTURIAS, CANTABRIA, CASTILLA Y LEÓN, ACREDITADOS POR LA AEMPS HASTA DICIEMBRE DE 2018.

Comunidad Autónoma	Nombre del CEIm	Dirección de contacto
Asturias	CEIm del Principado de Asturias	ceim_asturias.area4@sespa.es
Cantabria	CEIm de Cantabria	eclinicos4@idival.org
Castilla y León	CEIm Área de Salud de Avila	ceim.asav@saludcastillayleon.es
	CEIm Área de Salud de Burgos y Soria	http://www.hubu.es/ceim/
	CEIm Área de Salud de León y El Bierzo	http://www.ceicleon.es
	CEIm Área de Salud de Palencia	cei.hrcr@saludcastillayleon.es
	CEIm Área de Salud de Salamanca	comite.etico.husa@saludcastillayleon.es
	CEIm Área de Salud de Segovia	dgarcimartin@saludcastillayleon.es
	CEIm Área de Salud de Valladolid Este	http://www.icscyl.com/hcuv/ceimvalladolideste/
	CEIm Área de Salud de Valladolid Oeste	convi@saludcastillayleon.es
	CEIm Área de Salud de Zamora	psq.hvcn@saludcastillayleon.es

Fuente: <https://www.aemps.gob.es/investigacionClinica/ceicsca.do>

las personas cuya autonomía no sea completa. El consentimiento informado se apoya en las ideas de discernimiento, intención, libertad y manifestación de la voluntad.

Finalmente, la beneficencia exige maximizar los beneficios y minimizar los riesgos, y en ella se basa la necesidad de idoneidad y capacitación del personal investigador.

EL PAPEL DE LOS COMITÉS DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN

Desde los años 70 y a medida que se publicaban los diferentes textos legislativos, se fueron creando distintos organismos locales para evaluar y aprobar los estudios de investigación en los centros sanitarios españoles. Aunque fueron cambiando sucesivamente de nombre (Comité de Ensayos Clínicos, Comité de Ética en Investigación en Clínica, ...), todos ellos se encargaban de lo mismo y, casi desde un principio, intentaban tener entre sus miembros a clínicos (incluidos pediatras), investigadores, vocales con formación ética y jurídica, así como personas legas, pacientes u organizaciones de pacientes.

La misión de estos comités siempre fue evaluar los aspectos metodológicos, éticos y legales de los estudios de investigación que valoraban, además de realizar el seguimiento adecuado de los estudios aprobados. Su existencia fue y es esencial para salvaguardar los derechos, la seguridad y el bienestar de los sujetos sometidos a estudios de investiga-

ción. Todos los estudios, tengan el diseño que tengan, deben ser aprobados por un Comité de Ética en Investigación, y todos los EC y los EPA deben tener también la aprobación de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS).

Recientemente, tras la publicación del RD 1090/2015 se crean los Comités de Ética en Investigación con Medicamentos (CEIm), específicos para la evaluación de EC y EPA. Estos CEIm deben ser acreditados por la Autoridad Sanitaria a nivel autonómico y registrados específicamente en la AEMPS. Además, tienen la capacidad de emitir una aprobación única vinculante para todo el estado español para los EC en los que sean comité evaluador.

En España existen acreditados 89 CEIm a fecha de diciembre de 2018. Algunos son únicos y centralizados para una comunidad autónoma determinada (Aragón, Asturias, Cantabria, Galicia, La Rioja, Navarra, Extremadura y País Vasco), pero en otras existen varios comités independientes (Castilla León, Madrid, Cataluña, Comunidad Valenciana, Andalucía, Castilla La Mancha y Canarias). En el área geográfica de nuestra Sociedad existe un CEIm único autonómico en Asturias, otro en Cantabria, pero en Castilla León existen nueve repartidos entre las distintas provincias (Tabla III). Desde el punto de vista organizativo, existe una Asociación Nacional de Comités de Ética en Investigación (ANCEI) que apoya cursos de formación para sus socios, así como reuniones y congresos en los que se debaten todo tipo de aspectos relacionados con el tema.

EL CASO PECULIAR DE LOS ESTUDIOS DE INVESTIGACIÓN EN PEDIATRÍA

Las poblaciones vulnerables (niños, embarazadas, discapacitados y ancianos) exigen un mayor control, si cabe, que la población general en el análisis ético de los estudios de investigación. Pero esta mayor custodia no puede conllevar un castigo que haga que estas poblaciones se encuentren en una situación de inferioridad para el tratamiento de sus enfermedades.

La excesiva protección de estos grupos puede llevar a una escasa investigación en algunas patologías, con el consecuente uso de fármacos fuera de indicación y ficha técnica, dosificaciones inadecuadas, formulaciones no adaptadas y, sobre todo, orfandad en avances terapéuticos específicos en enfermedades concretas⁽⁸⁾.

Uno de los papeles esenciales de los Comités de Ética en Investigación es proteger a la población pediátrica, insistiendo en la presencia de pediatras entre sus componentes y en la necesidad de modificar los consentimientos informados, adecuándolos al entendimiento de los niños.

Desde el punto de vista ético es necesario oír al menor y si tiene más de 12 años solicitarle el asentimiento firmado (el RD 1090/2015 habla de consentimiento), además de pedir el consentimiento a los padres sea cual sea la edad del menor. En el Reglamento de la UE 536/2014 se dice que el menor debe recibir la información adaptada a sus capacidades de comprensión, que se debe respetar su decisión de no participar o salir del estudio y que, cuando el menor alcance la mayoría de edad, se deberá solicitar la renovación del consentimiento. Por otra parte, la necesidad de comunicar al Ministerio Fiscal cualquier estudio de investigación con menores ha desaparecido de los textos legislativos, pero se deberán seguir las recomendaciones sugeridas por las distintas comunidades autónomas en este punto.

Para evitar una desventaja en la investigación con medicamentos en la edad pediátrica, en el año 2006 se propuso a nivel europeo el desarrollo del Plan de Investigación Pediátrico⁽⁹⁾, estableciendo sistemas de incentivos y recompensas, creando vías específicas y comités pediátricos de desarrollo que pudieran impulsar la investigación.

En el caso de las enfermedades raras, las distintas administraciones europeas decidieron también apoyar la investigación de forma contundente, ya que los resultados de las inversiones de la industria en este campo no serían estimulantes para estas empresas. Así se creó el *Committee for Orphan Medicinal Products* (COMP) dentro de la Agencia Europea del Medicamento (EMA), con normas específicas para este tipo de enfermedades.

LA PROTECCIÓN DE DATOS Y LA ÉTICA EN INVESTIGACIÓN

Es importante plantear el problema ético de la confidencialidad de los datos de los pacientes dentro del sistema sanitario en relación a la realización de estudios de investigación. En nuestro medio, son muchos los actores (estudiantes, residentes, facultativos médicos especialistas, otros profesionales sanitarios) que cada día plantean un sinnúmero de estudios de investigación y, para realizarlos, en su mayoría precisan revisar historias clínicas cuyos datos, según la legislación, tienen una importante protección legal⁽¹⁰⁾.

El uso de esta información precisa del consentimiento informado del paciente y, es más, se debe asegurar la anonimización o pseudoanonimización de los datos por motivos de confidencialidad. Sin embargo, en muchos casos resulta difícil solicitar el consentimiento, sobre todo en los estudios retrospectivos con muchos pacientes o que abarquen un periodo de tiempo amplio. La búsqueda de estos pacientes no siempre es posible y las eventuales pérdidas por distintos motivos podrían sesgar los resultados de los estudios, por lo que en ocasiones los investigadores abogan por una exención del consentimiento informado, siempre asegurando la separación de los datos personales de los datos clínicos en estudio. En cualquier caso, la exención del consentimiento informado debe limitarse todo lo posible, limitándola solo a ciertos supuestos excepcionales con el fin de no desvirtuar la ética de la investigación.

Una posible solución futura será que la administración sanitaria anonimice las historias clínicas, desvinculando los datos personales de los datos sanitarios, con el fin de que los investigadores puedan realizar los estudios observacionales oportunos manteniendo los criterios éticos de confidencialidad absoluta de los pacientes.

EL FUTURO DE LA INVESTIGACIÓN MÉDICA

Son muchos los campos en los que la ética en investigación va a tener que discernir en el futuro. Los estudios de investigación personalizados, relacionados con una medicina centrada en el paciente y el papel de los pacientes investigados ("*nothing about me whitout me*") surgirá como un aspecto básico en la investigación biomédica⁽¹¹⁾. Al igual que en clínica, la investigación deberá dejar de un lado su paternalismo y basar su actividad en las decisiones compartidas con el paciente, adquiriendo el sujeto investigado un papel protagonista en todo el proceso.

La investigación biomédica con *big-data* obtenidos del uso masivo de aplicaciones virtuales^(12,13) es otro claro ejem-

plo de desafío ético en investigación que crecerá exponencialmente en el futuro. La ausencia de control personal de los datos obtenidos por estos sistemas choca de lleno con los planteamientos básicos de consentimiento y, en muchos casos, de confidencialidad de los datos, lo que deberá estudiarse y legislarse para apoyar las decisiones de los comités.

Para terminar, otro campo donde la ética en investigación deberá plantearse nuevas directrices será el amplísimo mundo de la genética. La metagenómica, la epigenética, las modificaciones genéticas terapéuticas o los fármacos personalizados para genéticas concretas serán campos de investigación importantes en el futuro, con significativas implicaciones bioéticas.

En todos ellos, y en otros muchos campos posibles de conflicto ético, la investigación pediátrica tendrá características peculiares y deberá contar con profesionales formados en esta disciplina para poder asesorar a los Comités de Ética en Investigación, bien formando parte de dichos comités o bien como especialistas externos.

Este artículo solo quiere ser un acicate para despertar conciencias dentro de los jóvenes profesionales de nuestra comunidad pediátrica de Asturias, Cantabria, Castilla y León y animarlos a profundizar en la reflexión y estudio de la bioética en la investigación.

CONFLICTO DE INTERÉS

Actualmente, como señalo en la autoría, soy Presidente del CEIm del Principado de Asturias. No otros conflictos de interés.

BIBLIOGRAFÍA

1. COSCE, CRUE y CSIC. Declaración nacional sobre integridad científica. 2 de diciembre de 2015. Disponible en: <https://www.cosce.org/declaracion-nacional-sobre-integridad-cientifica/>

2. Moreno JD, Schmidt U, Joffe S. The Nuremberg Code 70 years later. *JAMA*. 2017; 318: 795-6.
3. Krugman S. The Willowbrook hepatitis studies revisited: ethical aspects. *Rev Infect Dis*. 1986; 8:157-62.
4. Howell J. Race and U.S. Medical experimentation: the case of Tuskegee. *Cad Saude Publica* 2017; 33 (Suppl 1): e00168016.
5. The National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research. The Belmont Report. Ethical Principles and Guidelines for the Protection of Human Subjects of Research. 30 de septiembre de 1978. Disponible en: https://videocast.nih.gov/pdf/ohrp_belmont_report.pdf
6. Asociación Médica Mundial. Declaración de Helsinki de la AMM. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Disponible en: <https://www.wma.net/es/policies-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos/>
7. Council for International Organizations of Medical Sciences. International Ethical Guidelines for Health-related Research Involving Humans. Disponible en: <https://cioms.ch/shop/product/international-ethical-guidelines-for-health-related-research-involving-humans/>
8. Calvo C, Sainz T, Codoñer-Franch P, Santiago B, García-García ML, García Vera C, et al. La investigación en Pediatría en España: retos y prioridades. *Plataforma INVEST-AEP. An Pediatr*. 2018; 89: 263-322.
9. Pediatric Regulation EC 1901 and 1902/2006. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000608.jsp&mid=WC0b01ac0580925b1b
10. Alcalde Bezhoid G, Alonso Farnós I. El acceso a la historia clínica en la investigación observacional. *Rev Esp Med Leg*. 2018; 44: 97-140.
11. Sacristán JA, Aguarón A, Avendaño-Solá C, Garrido P, Carrión J, Gutiérrez A, Kroes R, Flores A. Patient involvement in clinical research: why, when, and how. *Patient Prefer Adherence*. 2016; 10: 631-40.
12. Ienca M, Ferretti A, Hurst S, Puhan M, Lovis C, Vayena E. Considerations for ethics review of big data health research: A scoping review. *PLoS One*. 2018; 13: e0204937.
13. Lecuona I de. Evaluación de los aspectos metodológicos, éticos, legales y sociales de proyectos de investigación en salud con datos masivos (big data). *Gac Sanit*. 2018; 32: 576-8.