



Original

Diseño y validación de 2 instrumentos para analizar y evaluar la calidad formal en el proceso de consentimiento informado de ensayos clínicos con medicamentos

Andrea G. Jaramillo Vélez^a, Margarita Aguas Compaired^{a,b}, Montserrat Granados Plaza^b,
Eduardo L. Mariño^a y Pilar Modamio^{a,*}

^a Unidad de Farmacia Clínica y Atención Farmacéutica, Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica, y Fisicoquímica, Facultad de Farmacia y Ciencias de la Alimentación, Universidad de Barcelona, Barcelona, España

^b Comité Ético de Investigación con medicamentos (CEIm) Idcsalud a Catalunya, Hospital Universitari General de Catalunya, Sant Cugat del Vallès, Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 24 de mayo de 2022

Aceptado el 13 de septiembre de 2022

On-line el 30 December 2022

Palabras clave:

Comité de Ética de la Investigación con

medicamentos

Ensayo clínico

Consentimiento informado

Hoja de información al participante

Checklist

Validación

R E S U M E N

Objetivo: la actividad de los promotores y Comités de Ética de la Investigación con medicamentos ha aumentado en los últimos años. El objetivo fue diseñar y validar 2 instrumentos para analizar y evaluar la calidad formal de la hoja de información al participante y el formulario de consentimiento informado de ensayos clínicos con medicamentos, acorde con la legislación.

Método: diseño (Buenas Prácticas Clínicas y normativas europea y española); validación (método Delphi y consenso de expertos: concordancia $\geq 80\%$); fiabilidad (método inter-observadores, índice Kappa). 40 hojas de información al participante/consentimientos informados evaluados.

Resultados: se obtuvo muy buena concordancia en ambos instrumentos ($k \geq 0,81$, $p < 0,001$). Las versiones definitivas estaban formadas por: *checklist*-hoja de información al participante: 5 secciones, 16 ítems y 46 sub-ítems; *checklist*-consentimiento informado: 11 ítems.

Conclusiones: los instrumentos desarrollados son válidos, fiables y facilitan el análisis, la evaluación y la toma de decisión sobre las hojas de información al participante/consentimientos informados de ensayos clínicos con medicamentos.

© 2022 Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (S.E.F.H.). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Design and validation of 2 instruments to analyze and evaluate the formal quality in the informed consent process of clinical trials with medicinal products

A B S T R A C T

Objective: The activity of sponsors and Ethics Committees for Research with medicines has increased in recent years. The objective was to design and validate 2 instruments to analyze and evaluate the formal quality of the patient information sheet and the informed consent form of clinical trials with drugs, in accordance with the legislation.

Method: Design (Guideline for good clinical practice and European and Spanish regulations); validation (Delphi method and expert consensus: concordance $\geq 80\%$); reliability (inter-observer method, Kappa index). 40 patient information sheets/informed consent forms were evaluated.

Results: Very good concordance was obtained in both checklists ($k \geq 0.81$, $p < 0.001$). The final versions consisted of checklist-patient information sheet: 5 sections, 16 items and 46 sub-items; and checklist-informed consent form: 11 items.

Conclusion: The instruments developed are valid, reliable and facilitate the analysis, evaluation, and decision-making on the patient information sheets/informed consent forms of clinical trials with drugs.

© 2022 Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (S.E.F.H.). Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Keywords:

Research Ethics Committee

Clinical Trial

Informed Consent Form

Participant Information Sheet

Checklist

Validation study

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: pmodamio@ub.edu (P. Modamio).

Introducción

En los ensayos clínicos (EC), la aplicación del principio de autonomía se refleja en la hoja de información al participante (HIP) y en el consentimiento informado (CI). Previamente, antes de realizar el proceso de CI, estos documentos han sido evaluados por un Comité de Ética de Investigación (CEI) con el objeto de garantizar que la información que contienen es adecuada y se ajusta a las recomendaciones éticas y normativas vigentes¹.

La guía de Buena Práctica Clínica (BPC) establece una serie de apartados que se corresponden con la información que debe reflejar la HIP para asegurar que sea completa¹. El Reglamento (UE) n° 536/2014 deja para el desarrollo nacional la evaluación de las HIP/CI². En el caso de España, siguiendo la legislación actual³, se publica en 2017 el primer escrito de consenso denominado «Guía para la correcta elaboración de un modelo de hoja de información al paciente y consentimiento informado (HIP/CI)», integrado como Anexo VIIIA en el Documento de instrucciones para la realización de EC con medicamentos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios⁴.

Teniendo en cuenta que a la hora de elaborar una HIP/CI se debe incluir la información descrita en la guía de BPC y considerar la legislación en vigor, sería interesante disponer de instrumentos validados que faciliten y agilicen el análisis por parte de los promotores y la evaluación por parte de los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos (CEIm)⁵. Así, el presente estudio tuvo como objetivo diseñar y validar 2 instrumentos (*checklists*) para el análisis y la evaluación sistemática de la calidad formal de la HIP y el CI de EC con medicamentos, acorde con la legislación vigente.

Métodos

El estudio se realizó en 3 etapas: diseño, validación de contenido y análisis de la fiabilidad de los instrumentos^{6–9}.

Fase 1: Diseño

La elaboración de los 2 instrumentos se llevó a cabo tras varias reuniones con el grupo de estudio que estaba formado por 4 farmacéuticos y una enfermera. Inicialmente se realizó una revisión bibliográfica (normas de la BPC¹), europea² y nacional³) que permitió diseñar una HIP y un CI modelos de EC con medicamentos. Seguidamente, se seleccionó la información o elementos a incluir, se organizaron en secciones afines, se redactaron en términos sencillos y se propuso las categorías de respuesta «sí», «no» y «no aplica» (N/A). Finalmente, se obtuvo un borrador para cada instrumento (*checklist*-HIP y *checklist*-CI). Los elementos se denominaron «ítem» y «sub-ítem», según correspondiera. Además, a cada instrumento se adjuntó un documento explicativo desarrollado según el Anexo A⁴.

Fase 2: Validación del contenido

Se utilizó el método Delphi (cuestionario) mediante la participación de un comité de expertos⁸ formado por un equipo multidisciplinario (2 farmacéuticos, 2 enfermeras y 2 médicos, con experiencia en la evaluación de HIP/CI de EC). Se envió un correo electrónico inicial convocando a participar en la etapa de validación de los instrumentos, adjuntando los objetivos y la descripción del estudio. Obtenida la confirmación de participación, se envió el borrador de cada uno de los instrumentos y el cuestionario Delphi correspondiente.

El cuestionario aplicado a los borradores de los instrumentos contenía enunciados en relación al acuerdo/desacuerdo, posibilidad de eliminar o adicionar y la priorización de los ítems/sub-ítem; y finalmente un apartado para «Comentarios adicionales».

Todas las respuestas del cuestionario aplicado se analizaron, y posteriormente se obtuvieron los porcentajes de concordancia entre

los expertos. Se consideró el ítem/sub-ítem válido cuando existía una concordancia mínima del 80% por parte de los expertos y mínima del 30% para realizar modificaciones. Las sugerencias se incluyeron en cada uno de los borradores de los instrumentos.

Fase 3: Análisis de la fiabilidad

Se utilizaron 40 HIP y 40 CI de EC con medicamentos (coeficiente de correlación intraclassa esperado entre las puntuaciones de 0,90 y no inferior a 0,75, potencia del 90%, nivel de significación α de 0,05 y suponiendo una pérdida del 10%) revisados/aprobados por el CEIm acreditado *Idcsalud a Catalunya*, período 2016-2017 (desde la actualización del Real Decreto 1090/2015³).

La fiabilidad de los instrumentos se confirmó por el método inter-observadores^{6,7} (2 evaluadores independientes leyeron cada HIP y CI verificando el cumplimiento de los ítems/sub-ítems de los instrumentos, recurriendo a un tercer evaluador en caso de discrepancia). Se consideró cumplimiento cuando el apartado estaba presente en la HIP/CI, sin valorar si el contenido era adecuado (calidad formal). Se evaluó la fuerza de concordancia entre los evaluadores para cada respuesta mediante el porcentaje de acuerdo y el índice de Kappa (k)⁹. La interpretación de k se realizó con la escala cualitativa de Landis y Koch⁹: «muy buena» ($\geq 0,81$), «buena» (0,61-0,80), «moderada» (0,41-0,60), «aceptable» (0,21-0,40), «baja» (0,01-0,20), «sin acuerdo» ($< 0,00$), donde un valor $\geq 0,60$ indica fiabilidad (intervalo de confianza [IC] del 95% y nivel de significación α de 0,05). Tras este análisis, se procedió, en caso necesario, a realizar los cambios en los instrumentos.

Análisis de los datos

El tratamiento de los datos se hizo con el programa SPSS Statistics v25.0. Se realizó un análisis univariado de las variables categóricas utilizando tablas de frecuencias absolutas y relativas con las respuestas recopiladas del cuestionario Delphi y de los *checklists*-HIP/CI en la etapa de análisis de fiabilidad.

Resultados

Fase 1: Diseño

Se elaboró un borrador de cada uno de los *checklist* (HIP y CI). El borrador del *checklist*-HIP se compuso de 17 ítems y 51 sub-ítems organizados en 5 secciones y el borrador del *checklist*-CI de 15 ítems. Los documentos explicativos contenían aclaraciones, ejemplos y recomendaciones.

Fase 2: Validación

El 100% de los expertos no hizo sugerencias en 16 ítems y 33 sub-ítems del *checklist*-HIP y en 10 ítems del *checklist*-CI, considerándolos válidos. Por el contrario, se cuantificaron 23 sugerencias para el *checklist*-HIP y 5 para el *checklist*-CI. Las versiones que incluían las sugerencias de los expertos se denominaron versión provisional. La versión provisional del *checklist*-HIP se compuso de 16 ítems y 46 sub-ítems organizados en 5 secciones y la del *checklist*-CI de 11 ítems.

Fase 3: Análisis de la fiabilidad

Los ítems del *checklist*-HIP obtuvieron «muy buena» concordancia (índice k : $\geq 0,81$, $p < 0,001$), salvo el ítem 13 que tuvo «buena» concordancia (índice k : 0,61-0,80, $p < 0,001$). Todos los sub-ítems del *checklist*-HIP (índice k : $\geq 0,81$, $p < 0,001$) mostraron «muy buena» concordancia, excepto algunos en 3a, 4a, 4b, 5a, 5b, 13a, 15d que tuvieron una «buena» concordancia (índice k : 0,61-0,80, $p < 0,001$). El sub-ítem 15d logró «moderada» concordancia (índice k : 0,41-0,60,

Tabla 1

Checklist-HIP. Lista de comprobación de la información a incluir en la hoja de información al participante de ensayos clínicos con medicamentos

Hoja de Información al Participante (HIP)					SÍ	NO	NO APLICA
Sección/ítem/sub-ítem							
1. Encabezado (identificación del ensayo clínico)							
Código del ensayo clínico (versión y fecha)	1a	Título completo del ensayo clínico					
Centro de investigación	1b	Investigador principal del ensayo clínico					
	1c	Patrocinador o promotor del ensayo clínico					
Sección/ítem/sub-ítem					SÍ	NO	NO APLICA
Ensayo clínico							
2. Información general	2a	Indica que el ensayo clínico se ha aprobado por un Comité de Ética de la Investigación con medicamentos (CEIm) y por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)					
	2b	El ensayo clínico supone una investigación					
	2c	Establece el objetivo principal del ensayo clínico, en términos simples					
3. Descripción	3a	Describe los sujetos (participantes) a los que se dirige el ensayo clínico					
	3b	Proporciona el número total de sujetos (participantes) que se incluirán en el ensayo clínico					
	3c	Establece la duración del ensayo clínico					
	3d	Indica que una descripción del ensayo clínico se registrará en https://reec.aemps.es					
4. Actividades	4a	Especifica el número y la frecuencia de visitas del ensayo clínico					
	4b	Explica las exploraciones complementarias del ensayo clínico					
	4c	Incluye un calendario de actividades y/o procedimientos del ensayo clínico (en forma de tabla)					
Tratamientos en el ensayo clínico							
	5a	Explica el(los) tratamiento(s) del ensayo clínico					
	5b	Resume los hallazgos de estudios previos del medicamento del ensayo clínico					
5. Descripción	5c	Especifica si el medicamento del ensayo clínico está autorizado o comercializado					
	5d	Explica o define el placebo o intervenciones (simuladas) utilizadas en el ensayo clínico					
	6a	Explica la probabilidad de asignación aleatoria o número de participantes por grupo de tratamiento en el ensayo clínico					
6. Designación	6b	Siempre que el ensayo clínico sea doble ciego, explica que ni el médico ni el sujeto (participante) sabrán qué tratamiento reciben los sujetos (participantes)					
7. Alternativas		Resume otros tratamientos o procedimientos alternativos efectivos que están actualmente disponibles para la enfermedad del sujeto (participante) del ensayo clínico, si existen tales opciones					
8. Cuando finalice el ensayo clínico		Indica si el sujeto (participante) del ensayo clínico podrá continuar recibiendo el medicamento del ensayo clínico y en qué condiciones					
Beneficios/riesgos del ensayo clínico							
	9a	Discute los beneficios esperados del ensayo clínico, si los hay, para el sujeto (participante) y la sociedad					
	9b	Enumera los eventos adversos más frecuentes y graves del(de los) medicamento(s) del ensayo clínico					
9. Posibles beneficios, incomodidades y riesgos	9c	Menciona los eventos adversos de los medicamentos de comparación utilizados en el ensayo clínico					
	9d	Describe los riesgos y las molestias de los procedimientos que pueden ser necesarios como parte del ensayo clínico					
	9e	Explica los riesgos y las molestias razonablemente previsibles para el embrión, el feto o el bebé					
Participantes del ensayo clínico							
	10a	Enumera casos en los que se proporcionará una compensación económica a los sujetos (participantes) del ensayo clínico por el tiempo dedicado al mismo o por las molestias causadas					
10. Gastos y compensación económica	10b	Indica que el patrocinador o promotor ha firmado un contrato con el(los) investigador(es)/centro(s) de investigación y que recibirán una compensación económica por realizar el ensayo clínico					
	11a	El patrocinador o promotor del ensayo clínico tiene una póliza de seguro que cumple con la legislación vigente					
11. Seguro	11b	Informa al sujeto (participante) que es posible que la participación en el ensayo clínico modifique las condiciones generales y particulares (cobertura) de sus pólizas de seguro (ej. de vida, salud, accidente, etc.)					
	12a	Indica las responsabilidades del sujeto (participante), tales como visitas y actividades del ensayo clínico					
12. Responsabilidades	12b	Indica al sujeto (participante) del ensayo clínico que debe informar al médico sobre cualquier evento adverso o cambio en la medicación					
	13a	Establece que al sujeto (participante) se le notificará cualquier información relevante que se descubra durante su participación y que pueda afectar la disposición del sujeto (participante) a participar en el ensayo clínico					
13. Otra información relevante	13b	Enumera las circunstancias y/o razones previsibles bajo las cuales la participación del sujeto (participante) en el ensayo clínico puede terminar					
	14a	Señala que la participación en el ensayo clínico es voluntaria					
14. Voluntariedad y posibilidad de retirarse	14b	Establece que el sujeto (participante) del ensayo clínico puede retirarse en					

Tabla 1 (Continuación)

Hoja de Información al Participante (HIP)		
15. Protección de datos personales	15a	cualquier momento sin penalización o pérdida de beneficio Compromete al patrocinador o promotor del ensayo clínico a comunicar, transferir y procesar los datos personales de todos los sujetos (participantes), de conformidad con la legislación vigente
	15b	Restringe el acceso a los registros clínicos al médico/personal, al CEIm, a las autoridades reguladoras (locales o extranjeras) y al personal autorizado (monitor y auditor), cuando sea necesario para verificar los datos y procedimientos del ensayo clínico, manteniendo la confidencialidad
	15c	Los datos recopilados para el ensayo clínico se identificarán utilizando un código de tal manera que la información incluida no pueda identificar al sujeto (participante). Solo el médico del sujeto (participante) podrá vincular dichos datos al sujeto (participante) y sus registros clínicos. Los datos se recopilarán en un archivo de investigación y serán responsabilidad del centro de investigación
	15d	Permite que los datos codificados se transmitan a terceros y a otros países, pero en ningún caso los datos contendrán información que pueda identificar a los sujetos (participantes) del ensayo clínico
	15e	Especifica que el patrocinador o promotor garantizará la confidencialidad de los datos de los sujetos (participantes) del ensayo clínico si se utilizan en investigaciones futuras y prohibirá que los datos sean referenciados con otras bases de datos que puedan conducir a la identificación
	15f	Garantiza la confidencialidad de los sujetos (participantes) en la publicación de los resultados del ensayo clínico
	15g	Explica si hay circunstancias especiales bajo las cuales se puede revelar la identidad del sujeto (participante) del ensayo clínico
	15h	Menciona que si el sujeto (participante) decide retirar su consentimiento para participar en el ensayo clínico, los datos que se han recopilado hasta el momento podrán utilizarse
	15i	El sujeto (participante) del ensayo clínico tiene derecho a acceder, modificar, oponerse o cancelar el uso de datos y debe comunicarse con su médico si desea ejercer este derecho
	15j	Indica si el patrocinador o promotor del ensayo clínico desea hacer un seguimiento de los sujetos (participantes) que abandonan el ensayo clínico sin retirar el consentimiento
16. Contacto en caso de duda (nombre y apellido, servicio, forma de localizarle, teléfono de contacto)	16a	Proporciona un contacto para que el sujeto (participante) pueda obtener información adicional sobre el ensayo clínico
	16b	Proporciona un contacto en caso de lesiones relacionadas con el ensayo clínico

Fuente: EMA [1] y AEMPS [4]

$p < 0,001$). El *checklist*-HIP consiguió una «muy buena» concordancia (índice k: 0,931 [IC del 95%: 0,909-0,954], $p < 0,001$).

Los ítems del *checklist*-CI presentaron «muy buena» concordancia, excepto el ítem 8 que mostró «moderada» concordancia (índice k: 0,41-0,60; $p < 0,001$). El *checklist*-CI obtuvo «muy buena» concordancia (índice k: 0,969 [IC del 95%: 0,942-0,996], $p < 0,001$).

Versiones definitivas

Los criterios que tuvieron una concordancia «moderada» se redactaron de forma diferente para mejorar su comprensión, dando lugar a las versiones definitivas:

- *Checklist*-HIP. Se compone de 16 ítems y 46 sub-ítems organizados en 5 secciones (tabla 1).
- *Checklist*-CI. Se compone de 11 ítems (tabla 2).

Las categorías de respuesta son «sí», «no» y «N/A». Presentan un apartado abierto de «Aclaraciones/Observaciones». Tanto los *checklists* como los documentos explicativos de apoyo a la aplicación de los *checklists* se encuentran disponibles en: <http://www.ub.edu/farcli/>.

Discusión

Posiblemente la parte más novedosa de los *checklists* es que pasaron por un riguroso proceso de validación interna⁶⁻⁹, considerando para un futuro la aplicación de los instrumentos por otros CEIm (validación externa).

Los *checklists* elaborados en este estudio contribuyen a agilizar la evaluación sistemática de HIP/CI de EC con medicamentos por parte

de los CEIm, ya que no se dispone de instrumentos validados para este fin. De igual forma, puede ser útil en el diseño por parte de los promotores de EC y como instrumentos de ayuda en las convocatorias públicas de EC independientes dentro de los planes de investigación a nivel estatal/autonómico.

Desde el punto de vista ético, los 2 instrumentos ayudan a examinar la presencia de información relevante para la decisión del sujeto y/o representantes legales, lo que refuerza el derecho de autonomía y guía el proceso de toma de decisión¹. El *checklist*-CI, puede utilizarse en formularios de consentimiento informado^{1,4}.

En un estudio reciente¹⁰, se utilizaron los 2 *checklists* para evaluar la calidad formal de 21 HIP/CI de EC con medicamentos relacionados con el Servicio de Neurología. Los resultados mostraron la necesidad de mejorar las HIP/CI. Ruiz de Hoyos et al.¹¹ desarrollaron y validaron un cuestionario para analizar el proceso de CI desde la perspectiva del participante.

El diseño de instrumentos (*checklist*, etc.) es un proceso dinámico, siendo imprescindible incluir la fecha y el número de versión para poder ir realizando las actualizaciones cuando aparezcan nuevas regulaciones. Este aspecto se puede considerar una limitación en el uso de los *checklists*. Sin embargo, estos instrumentos pueden utilizarse e ir actualizándose en España y también en países de habla hispana como, a título de ejemplo, Perú¹², Ecuador¹³ o Argentina¹⁴, considerando los aspectos propios de cada país.

Finalmente se concluye que los procedimientos seguidos para el diseño y la validación de los 2 instrumentos, así como los niveles de fiabilidad alcanzados, confirman que son válidos y fiables para su utilización por los profesionales que elaboran, analizan y/o evalúan HIP/CI.

