Copyright Cuadernos de Bioética

CALIDAD Y LEGIBILIDAD DE LA HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE EN ESTUDIOS CON ANÁLISIS FARMACOGENÉTICO

QUALITY AND LEGIBILITY OF WRITTEN INFORMED CONSENT FORM IN PHARMACOGENETIC RESEARCH

JESÚS RUIZ RAMOS[1], MARGARITA CUETO-SOLA[2],
ANA GARCÍA ROBLES[3], PABLO PÉREZ HUERTAS[4],
MARÍA TORDERA BAVIERA[5] Y JOSÉ LUIS POVEDA ANDRÉS[6]
Servicio de Farmacia. Hospital Univeritari i Politècnic La Fe (Valencia)
Mail: ruiz_jesram@gva.es
Hospital Univeritari i Politècnic La Fe (Valencia).
Avenida Bulevar sud s/n. 46026. Valencia

RESUMEN:

Palabras clave:
Hojas de información al paciente, farmacogenética, legibilidad.

Recibido: 23/02/2014
Aceptado: 29/10/2014

Fundamento y objetivo: Los estudios de farmacogenética se han convertido en una práctica habitual en el desarrollo de nuevos medicamentos, surgiendo la necesidad de evaluar las Hojas de Información al Paciente (HIP). Los objetivos de este estudio son evaluar el grado de adecuación a las recomendaciones establecidas por la legislación y grupos de expertos de la información contenida en las HIP de estudios que incluyan análisis del material genético y analizar su legibilidad. **Material y métodos:** Se analizó el contenido de las HIP que recibieron los participantes en los estudios farmacogenéticos presentados al Comité Ético entre abril de 2011 y abril de 2013 en un hospital de tercer nivel. Para evaluar la calidad de la HIP se elaboró un cuestionario con 42 preguntas con los elementos que debe contener la información que reciben los sujetos. La facilidad de lectura fue evaluada aplicando distintos índices de legibilidad. **Resultados:** El 31,5% de las 92 HIP presentaron más del 75% de los apartados considerados en el cuestionario. Las secciones con menor grado de cumplimiento fueron las relativas a los riesgos y beneficios (41,7%) y a las compensaciones derivadas del estudio (56,1%). Ninguna de las HIP cumplió con menos del 50% del global del cuestionario. El 90% de las HIP mostraron un grado adecuado de legibilidad. **Conclusiones:** Se han encontrado deficiencias en algunos puntos de la información contenida en las HIP evaluadas. El grado de legibilidad es elevado, siendo necesario futuros estudios para establecer el grado de entendimiento real de los pacientes.

Contribución en el artículo:
1 Diseño del estudio. Recogida de datos. Análisis estadístico. Escritura del texto. Coordinación del grupo de trabajo.
2 Diseño del estudio. Evaluación de la hoja de Información al paciente.
3 Contribución sustancial al diseño del estudio. Evaluación de la hoja de Información al paciente.
4 Contribución sustancial al diseño del estudio. Evaluación de la hoja de Información al paciente.
5 Revisión Crítica del estudio. Contribución sustancial al diseño del estudio.
6 Aprobación de la versión final Revisión Crítica del estudio. Aprobación de la versión final.

ABSTRACT:

Keywords:
Patient information;
Pharmacogenetic;
Legibility.

Background and objective: Pharmacogenetic studies have become in recent years a common practice in the development of new drugs, with the need to evaluate the information and readability of Informed Consent Forms (ICFs) to ensure compliance with the recommendations set by current legislation and expert groups. **Materials and methods:** Retrospective observational study that analyzes the content of ICFs received by participants of pharmacogenetic studies approved in a tertiary hospital. To evaluate the quality of the ICFs, a questionnaire of 42 questions was prepared (Table 1) with the elements that must contain the information given to subjects, while readability was assessed using different readability indices. **Results:** The 31.5% of the 92 ICFs analyzed showed more than 75% of sections considered in the questionnaire. Sections with lower compliance were relative to risks and benefits (41.7%) and compensation for study participation (56.1%). None of the ICFs fulfilled with less than 50% of overall sections. Regarding legibility, about 90%, have a suitable degree for the most of population based on indexes used. **Conclusions:** Deficiencies were found in some parts of the information contained in ICFs, while the degree of legibility was high, being necessary for future studies to establish the degree of real understanding of patients.

1. Introducción

El aumento de la información relacionada con la genética en las últimas décadas y la constatación de la influencia que este campo tiene en la respuesta a los fármacos han instaurado una nueva era en la investigación. En los últimos años, los estudios de farmacogenética se han convertido en una práctica habitual en el desarrollo de nuevos fármacos siendo cada vez más frecuente la realización de subestudios genéticos en los ensayos clínicos[1,2].

Por otro lado, la aceptación de los pacientes a participar en estos estudios ha experimentado un aumento notable en los últimos años[3]. No obstante, este tipo de estudios no está exento de problemas. Diversos autores y grupos de investigación han puesto de manifiesto los conflictos que se plantean los investigadores y comités éticos en los estudios de investigación relacionados con la genética[4,5,6].

En los ensayos clínicos (EC) uno de los puntos clave es el derecho de autonomía, que viene reflejado a través del consentimiento informado de los sujetos participantes. El derecho a la autonomía de los pacientes es considerado un derecho fundamental y está respaldado por el artículo 10 de la Constitución Española, que se refiere a la dignidad y al libre desarrollo de la persona. Por estas razones, la hoja de información al paciente (HIP) cobra una especial importancia ya que recoge por escrito la información que se facilita al paciente antes de que se inicie el estudio y permite, por tanto, un verdadero consentimiento informado[7].

En España, la regulación de EC que incorporan análisis genético sigue lo establecido en el Real Decreto 223/2004[8], de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos y la Ley de investigación biomédica[9], que regula la cesión y utilización de muestras, los análisis genéticos realizados en ellas, la conservación de las mismas, el registro de datos genéticos y su confidencialidad. Según lo establecido en

1 Kapp, M.B. "Ethical and legal issues in research involving human subjects: do you want a piece of me?" *Journal of clinical pathology* 59, (2006), 335-9.

2 Relling, M.V., Hoffman J.M., "Should pharmacogenomic studies be required for new drug approval?" *Clinical pharmacology and therapeutics* 81, (2007), 425-8.

3 Dal-Re, R., Pedromingo, A. "Participation of patients in clinical trials of pharmacogenetics studies". *Medicina Clinica* 130, (2008), 742-4.

4 Renegar, G., Webster, C.J., Stuerzebecher, S., Harty, L., Ide, S.E., Balkite, B. "Returning genetic research results to individuals: points-to-consider". *Bioethics* 20, (2006), 24–36.

5 Anderson, D.C. "Elements of informed consent for pharmacogenetic research; perspective of the pharmacogenetics working group". *Pharmacogenomics Journal.* 2, (2002), 284-92.

6 Tercyak, K.P., Peshkin, B.N., Demarco, T.A., Patenaude, A.F., Schneider, K.A., Garber, J.E. "Information needs of mothers regarding communicating BRCA1/2 cancer genetic test results to their children". *Genetic Testing and Molecular Biomarkers* 11, (2007), 249–55.

7 Sáenz de Tejada, M., Valle, J.I, Ruiz, M. "Deficiencies in consent forms for genomic research". *Cuadernos de Bioética* 21, (2010), 95–108.

8 Boletín Oficial del Estado. Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos. BOE nº 33. 6 de Febrero de 2004.

9 Boletín Oficial del Estado. Ley 14/2007, de 3 de julio, de investigación biomédica. BOE nº 159. 3 de Julio de 2007.

ambas se debe obtener y documentar el consentimiento informado de cada uno de los sujetos del ensayo, previamente informado y libremente expresado, antes de su inclusión en el mismo.

Por otra parte, la ley de investigación biomédica en los artículos 47 y 58 establece una serie de puntos que debe de contener la información que recibe el paciente para participar en este tipo de estudios. Además, tanto la Unión Europea como las compañías farmacéuticas implicadas en la investigación con muestras biológicas han elaborado recomendaciones sobre qué información debe de estar presente en las HIP en este tipo de investigaciones[10,11]. No obstante, diversos estudios han encontrado deficiencias importantes en la información que reciben los pacientes que se incluyen en estos estudios de investigación[12,13,14,15].

La HIP debe contener únicamente la información relevante, expresada en términos claros y comprensibles para los sujetos. El nivel de comprensión de esta información depende de varios aspectos: nivel de motivación del paciente, nivel sociocultural, nivel de conocimientos sanitarios, nivel de complejidad del texto tanto en estructura como en vocabulario empleado.

Diferentes autores han evaluado la complejidad de las HIP, así como el grado de asimilación de la información entregada a los pacientes participantes en estudios de investigación, encontrándose resultados dispares[16,17]. No obstante, la información sobre genética incluye conceptos complejos que pueden resultar desconocidos para muchos pacientes y que necesitan ser explicados. Por ello, la dificultad de lectura de los documentos escritos que son entregados a los sujetos en los cuales se incorpora este tipo de información, debe de ser evaluada.

Surge por tanto la necesidad de evaluar la información que reciben los pacientes a los que se les ofrece participar en estudios que implican análisis de su material genético para garantizar el cumplimiento de las recomendaciones establecidas por la legislación actual así como por distintos grupos de expertos.

Los objetivos principales del presente estudio son evaluar el grado de adecuación a las recomendaciones establecidas de la información contenida en las HIP de estudios que incluyan análisis del material genético y analizar la legibilidad de estas HIP.

Los objetivos secundarios incluyeron determinar la incidencia de ensayos clínicos que incluyen análisis genéticos de muestras en sus protocolos, conocer los apartados con mayor y menor cumplimiento en las HIP y determinar si existen diferencias entre servicios clínicos en el grado de adecuación o la legibilidad de las HIP.

2. Material y métodos

Se diseñó un estudio observacional retrospectivo en el cual se analizaron aquellas HIP de ensayos clínicos que incluían en sus protocolos el análisis genético de muestras y que fueron presentadas al Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del Hospital Universitario y Politécnico La Fe desde abril de 2011 a abril de 2013. Los ensayos clínicos fueron seleccionados mediante la revisión de las actas oficiales del CEIC y las HIP fueron analizadas por tres evaluadores externos al propio CEIC. El estudio recibió la conformidad del CEIC del Hospital.

Para evaluar la calidad de la HIP se elaboró un cuestionario (Tabla 1) con 42 preguntas basado en las directrices que se establecen por ley según el artículo 7 del RD 23/2004 por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos y según el artículo 15 y 47 de la Ley de Investigación Biomédica 14/2007 así como las recomendaciones establecidas por *The Pharmacogenetics Working Groupy*[18], por el documento *"Guideline for Good Clinical Practice"* recogido en el CPMP/ICH/135/95 de la Agencia

10 Anderson y cols. *op. cit*. 5.

11 EMA. Note for guidance on good clinical practice. (CPMP/ICH/135/95). Disponible en: http://ethikkommission.meduniwien.ac.at/fileadmin/ethik/media/dokumente/rechtsgrundlagen/GCP.pdf.

12 Sáenz de Tejada y cols. *op. cit*. 7.

13 Kundapura, S.V., Poovaiah, T., Ghooi, R-B. "The big Cs of the informed consent form: compliance and comprehension". *Indian Journal of Medical Ethics* 10, (2013), 232-7.

14 Marrero, P., Ruiz, J., Megías, J.E., Tordera, M., Poveda, J.L. "Evaluation of the written informed consent form in clinical trials". *Revista de Calidad. Asisencial* 28, (2013), 139-44.

15 Naanyu, V., Some, F.F. Siika, AM. "`I understood…but some parts were confusing and hard to grasp´: Patients' perception of informed consent forms and clinical trials in Eldoret, Kenya". *Perspectives in Clinical Researsch* 5, (2014), 20-4.

16 Kundapura, *op. cit*. 13.

17 Marrero, *op. cit.* 14.

18 Anderson, 5.

Europea de Medicamentos[19] y por la guía de evaluación de estudios farmacogenéticos dirigida a los CEIC[20] sobre los elementos que debe contener la información que reciben los sujetos que participan en estudios de este área.

El cuestionario se dividió en dos partes (ver Tabla 1): una en la que se completaban las características generales del estudio farmacogenético (FG) y otra parte dirigida al análisis de la HIP. Esta última se subdividió a su vez en 8 secciones: 1) Datos generales: Investigador y financiación, 2) Objetivo y descripción del estudio, 3) Obtención, almacenamiento y distribución de las muestras, 4) Participación voluntaria, 5) Comunicación de resultados, 6) Riesgos y beneficios, 7) Confidencialidad y 8) Compensaciones.

Se calculó el porcentaje de HIP que recogían cada uno de los apartados incluido en el cuestionario y, a partir de estos resultados, el porcentaje de cumplimiento de cada una de las secciones del cuestionario.

Para estudiar la facilidad de lectura de cada una de las HIP se utilizaron los siguientes índices de legibilidad:

— Fórmula de García López[21]: Está basada en los mismos criterios que los establecidos en el índice de Flesch (cuantifica la dificultad del texto en función de la longitud de las palabras y frases), pero adaptada al castellano y aplicable a textos en el campo de la salud. Obtiene un resultado, denominado PAL, que toma valores de 55 a -25. Este resultado se asocia a una edad a la que le corresponde

Tabla 1. Cuestionario de evaluación de la calidad de las HIP de estudios con análisis farmacogenético.

CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO FARMACOGENÉTICO	
1. Diseño y Objetivos	3. Biomarcadores
Fase del estudio principal	¿Se indica análisis de biomarcadores?
Exploratorio ó Principal	¿Se indican cuáles se analizarán?
¿La participación en el estudio farmacogenético es opcional?	
ANÁLISIS APARTADOS FARMACOGENÉTICA	
1. Datos generales: Investigador y financiación	2. Objetivo y descripción del estudio
* Título completo del estudio	* Objetivo concreto del análisis genético (*)
* Nombre del promotor	* Objetivos más generales de la línea de investigación (*)
* Nombre investigador responsable (*)	* Conocimientos generales sobre la función biológica de los genes
* ¿Se especifica si el Investigador cobra?	* Usos que se darán a información genética y clínica derivada (*)
* Sponsor, fuente de financiación (*)	VALORACION GLOBAL
* Implicaciones comerciales o de propiedad intelectual (*)	
VALORACION GLOBAL	5. Comunicación de resultados
3. Obtención, almacenamiento y distribución de las muestras	* Posibilidad de derecho a la información y derecho a no ser informado (*)
* Método de obtención de las muestras (*)	VALORACION GLOBAL
* Posibles riesgos derivados de la obtención (*)	6. Riesgos y beneficios
* Método de obtención específico por ser investigación (o habitual en la práctica)	* ¿Se advierte sobre la implicación para familiares? (*)
* Lugar de realización del análisis y destino de la muestra al término (*)	* En el caso anterior, ¿se comunicaría esta información? (*)
* Si la muestra se conserva, información sobre: condiciones de conservación (identificada o no,etc), objetivos, usos futuros, condiciones para retirar la muestra	* ¿Se advierte sobre la posibilidad de descubrimientos inesperados (detección inesperada e enfermedad monogénica, incesto, paternidad, etc)? (*)
* Tiempo de almacenamiento de la muestra (¿Lo nombra? ¿Cuánto tiempo?)	* Compromiso de suministrar consejo genético (*)
* Guardar muestras en biobancos (*)	* Si la participación no supone beneficios para el paciente, ¿se le informa de ello?
* Crear líneas celulares inmortalizadas (*)	VALORACION GLOBAL
* Cesión a terceros (*)	7. Confidencialidad
* Cesión gratuita de las muestras	* Datos protegidos por Ley Proteccion Datos 15/1999 (*)
* Destrucción muestras al finalizar (*)	* Datos sólo accesibles por equipo investigador, monitor , auditor , inspector (*)
* Derecho a solicitar que las muestras sean destruidas (excepto si han sido anonimizadas) si se retira del e estudio farmacogenético (*)	* Procedimientos para garantizar confidencialidad y seguridad de las muestras (método de identificación de la muestra) (*)
VALORACION GLOBAL	VALORACION GLOBAL
4. Participación voluntaria	8. Compensaciones
* ¿Queda claro que la participación es voluntaria? (*)	* Ninguna compensación económica por participación o donación muestras
* Derecho a consultar con familiares/otros profesionales antes de decidir participar	* Compensación por gastos/molestias (transporte, etc) (*)
* Derecho a retirarse sin perjuicio (*)	* Compensación en caso de que sufra daño (existencia de un seguro) (*)
VALORACION GLOBAL	VALORACION GLOBAL

(*) Refleja aquellos apartados que deben de constar en el consentimiento informado de los sujetos de acuerdo a la legislación vigente

19 EMA. *op. cit.* 11.

20 Rodriguez J., Alsar M.J., Avendano C., Gomez C., Garcia F. "Pharmacogenetic studies: evaluation guidelines for research ethics committees. Study protocol and patient information sheet (II)". *Medicina Clínica* 120, (2003), 101-7.

21 García J. "Readability of information leaflets". *Pharmaceutical Care España 3*. (2001), 49-56.

un determinado nivel de estudios, que debe tener un individuo para que el contenido de un folleto le resulte legible, siendo considerado aceptables para un ciudadano medio valores inferiores a 15, correspondientes a una edad de 12 años.

— *Fórmula de perspicuidad* de Szigriszt[22]: Es la fórmula considerada de referencia en el análisis de legibilidad de la lengua española. Se trata de una modificación de la fórmula de Flesch. Según la escala de Szigriszt, un texto tiene una legibilidad normal cando tiene puntuaciones entre 50 y 65 y se irá haciendo más difícil según se aproxime a valores cercanos a cero.

— Índice de Legibilidad integrada (LEGIN)[23]: Se calcula a través de la fórmula LEGIN= 100 + IF (Índice de Flesch) - ICO (Índice de Complejidad Oracional; basado en la estructura sintáctica de las oraciones). Su escala varía de 0 (legibilidad mínima) a 200 (legibilidad máxima). Se da un grado aceptable de legibilidad a los textos con LEGIN mayor a 70.

Para realizar estos cálculos se recogió el número de páginas y el número de palabras de la HIP. Las estadísticas de legibilidad, así como el IF e ICO se obtuvieron a través del programa Word Perfect X5. Para el cálculo del índice de Szigriszt se utilizó la aplicación Inflesz v1.o, disponible en http://legibilidad.com.

Las HIP se agruparon por servicio médico para evaluar posibles diferencias según el servicio participante en el ensayo. Dado que el grado cumplimiento del cuestionario así como los índices de legibilidad no siguieron una distribución normal (p=0,025 para grado de cumplimiento y p=0,013 para el IF; Kolmogorov-Smirnov) se emplearon pruebas no paramétricas para la comparación del grado de adecuación (Test de Kruskal-Wallis) e índices de legibilidad entre servicios (prueba U de Mann-Whitney). Los datos obtenidos se analizaron a través del paquete estadístico SPSS Statistics versión 19.0.

22 Szigriszt F. "Sistemas predictivos de legibilidad del mensaje escrito: fórmula de perspicuidad". [Tesis doctoral]. Madrid. Universidad Complutense; 1993.

23 Navarro C., Monteagudo O., Rodríguez L., Valentín B., García J. "Legibilidad de los documentos de consentimiento informado del Hospital la Paz". *Revista de Calidad Asistencial* 17, (2002), 331-6.

3. Resultados

Se analizaron un total de 92 HIP, que supusieron un 19,5% del total de HIP evaluadas por el CEIC en el período de estudio. La mayor parte de los estudios eran fase III (54,3%) y II (35,8%), encontrándose un porcentaje elevado de HIP (34,8%) en donde no se reflejaba la fase del ensayo. En el 77,1% de los casos, el análisis genético constituía una parte adicional del estudio principal, no siendo obligatoria la participación para continuar en el estudio. En el 45,7% de las HIP indicaban el análisis de biomarcadores como parte del estudio pero solo en el 14,1% se especificaban cuáles serían los analizados.

Las HIP analizadas pertenecían fundamentalmente a los servicios médicos de oncología (31,5%), hematología (26,1%) y neurología (13,0%).

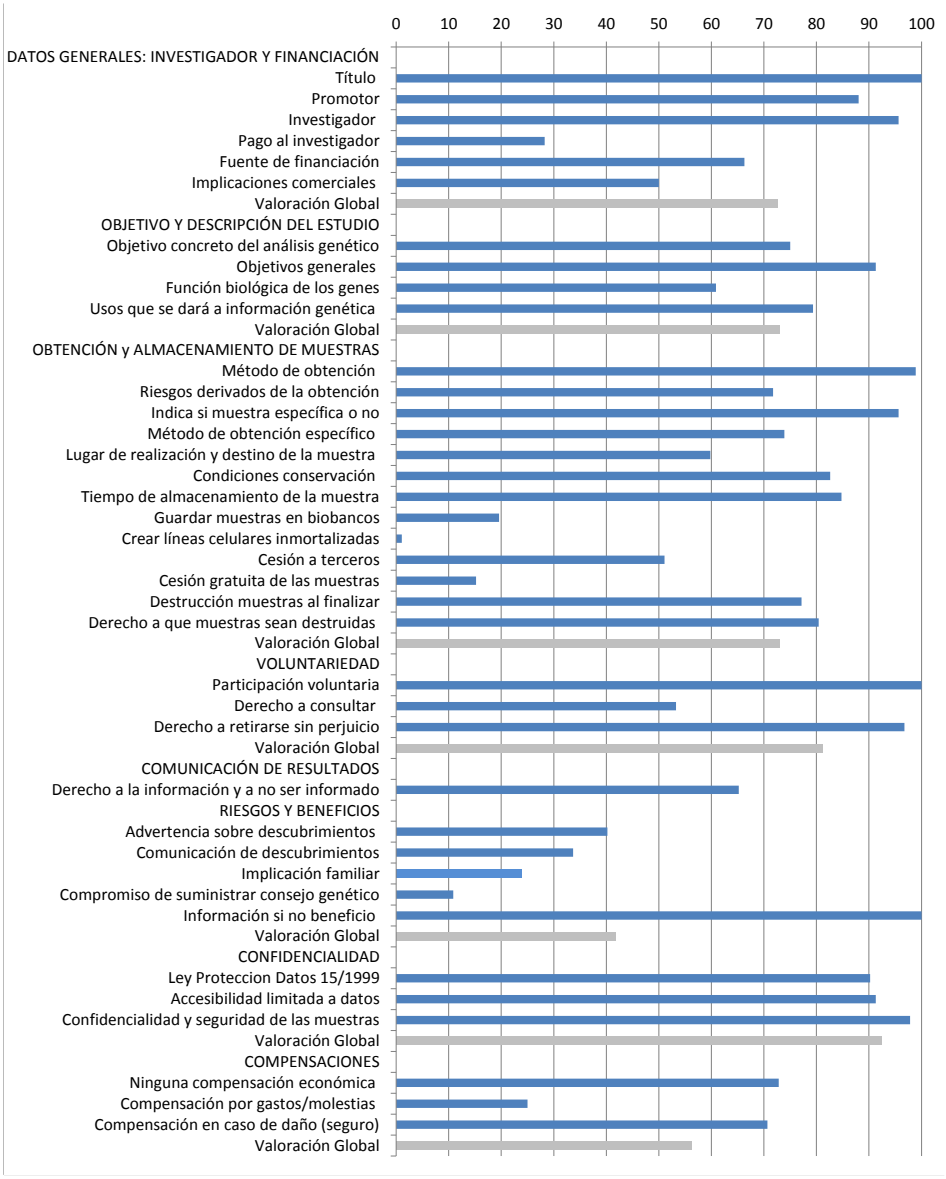
El 31,5% de las 92 HIP analizadas presentaron más del 75% de los apartados incluidos en el cuestionario, alcanzándose más del 90% de cumplimiento solo en dos estudios. Ninguna de las HIP cumplió con menos del 50% del global del cuestionario. El porcentaje de cada uno de los apartados del cuestionario que se cumplían en las HIP se muestra en la Figura 1.

Las secciones que presentaron un mayor grado de cumplimiento fueron la voluntariedad de los sujetos (81,2% de las HIP cumplen todas las secciones de este apartado) y la confidencialidad de datos (92,4%). La sección correspondiente a "Riesgos y beneficios" fue las que presentó un menor cumplimiento de los criterios establecidos en el cuestionario (41,7%).

Como se observa en la figura 1, dentro de la sección "Datos generales: investigador y financiación", los apartados que se encuentran presentes en un mayor número de HIP fueron el título completo del ensayo (100% de las HIP), el investigador principal (95,7%) y la identificación del promotor (88%). Por el contrario, se encontraron deficiencias en la información sobre el pago al investigador principal (28,3%), las implicaciones comerciales de los resultados obtenidos (50%) y la fuente de financiación del estudio (66,3%).

En la sección "Objetivos y descripción del estudio" las cuestiones mejor reflejadas fueron los objetivos genera-

Figura 1. Adecuación de las HIP evaluadas a los criterios establecidos. Resultados expresados como media del porcentaje de adecuación de las HIP



les del EC (91,3%) y los usos que se darán a la información genética (79,3%). La información sobre los genes y su función biológica se recogió en tan solo el 60,9% de los estudios analizados.

Respecto a la "Obtención, almacenamiento y distribución de muestras", el método de obtención de la muestra, la aclaración sobre si el procedimiento de extracción es habitual o no en la práctica clínica, el tiempo de almacenamiento y sus condiciones de conservación (muestra identificada o anónima, usos futuros, etc.) fueron los aspectos que se cumplían en un mayor porcentaje (98,9%, 95,7%, 84,8% y 82,6% respectivamente). En el 86,7% de las HIP se indicaba el periodo de almacenamiento de la muestra, siendo el tiempo medio de 15,5 (SD: 5,6) años. En el siguiente apartado del cuestionario, "Voluntariedad", todas las preguntas pudieron responderse adecuadamente con la información contenida en la mayoría de las HIP, excepto el derecho a consultar con familiares y/o con otros profesionales de la salud antes de firmar el consentimiento, solo se incluido en el 53,3%.

En el apartado de "Confidencialidad" la Ley de Protección de Datos 15/1999 se nombró en el 90,2% de las HIP y el modo en el que se garantiza la confidencialidad y la seguridad de las muestras en el 97,8%. Respecto a este último punto, se observó que el 44% de las HIP nombraban la doble codificación como procedimiento de seguridad. Las otras posibilidades de etiquetado de las muestras (identificadas, codificadas simples, disociadas o anonimizadas y anónimas) tuvieron una menor representación.

La información relativa al derecho de los participantes a recibir como a no recibir la información relativa a los resultados del estudio estuvo presente en el 65,2% de las HIP.

Por último, en la sección de "Compensaciones", un 72,8% de las HIP especificaban que el paciente no recibiría ninguna compensación económica por su participación en el estudio ni por la donación de sus muestras. En cambio, sí se reflejó en un 25% de las HIP evaluadas que el paciente podría recibir compensaciones por los gastos y molestias derivados de estudio.

No se encontraron diferencias significativas en el grado de cumplimiento entre aquellos apartados recogidos en la legislación vigente y los establecidos por recomendaciones de grupos de expertos (Media (SD): 68,1(26,5) % vs 66,4(26,2)%; p=0,870, prueba U de Mann-Whitney)

Agrupados por servicios, las HIP correspondientes al servicio de reumatología fueron las que presentaron un menor por grado de cumplimiento del cuestionario (Media:52,4%; SD:8,2%), aunque no se alcanzaron diferencias significativas entre los distintos servicios (p=0,074; Kruskal-Wallis). Las HIP pertenecientes a Oncología y Hematología, servicios con un mayor número de HIP analizadas, tampoco presentaron mayor grado de cumplimiento que el resto de servicios agrupados conjuntamente (p=0,324).

En el 71,7% de los casos, la HIP del análisis genético estaba separada de la HIP general del estudio. En aquellas en las que ambas partes estaban separadas, la mediana de palabras por hoja fue de 2021 (Rango=368-3606), con una media de 6,3(SD=1,7) páginas. Las HIP de los servicios de enfermedades infecciosas y neurología fueron los que se asociaron a un mayor número de palabras y hojas, aunque no se encontraron diferencias significativas entre servicios (p=0,311; Kruskal-Wallis). El 92% de las HIP presentaron una legibilidad aceptable de acuerdo a las ecuaciones de García López, el 91% según el índice de legibilidad de Szigriszt y el 82% según el índice de legibilidad integrada (LEGIN). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre servicios (Ver Tabla 2). La comparación del conjunto de HIP correspondientes a los servicios

Tabla 2. Análisis de la legibilidad y la extensión de las HIP en función del servicio médico del Hospital La Fe (Valencia).

SERVICIO	Nº Hojas (*)	Nº Palabras (*)	PAL	IFS	LEGIN
Hematología (n=24)	5,7 (1,8)	1806,7 (933,4)	1,6 (2,3)	57,8 (4,4)	99,0 (15,7)
Oncología (n=32)	6,2 (1,8)	1833,6 (885,9)	2,4 82,1)	58,8 (4,0)	85,7 (17,8)
UEI (n=10)	7,3 (0,9)	2433,8 (688,1)	2,0 (1,8)	59,7 (2,9)	89,3 (15,2)
Neurología (n=12)	6,7 (2,3)	2582,1 (2180,9)	1,9 (2,1)	57,6 (7,8)	89,8 (18,4)
Reumatología (n=5)	5,0 (0,0)	1713,0 (253,1)	3,6 (0,8)	55,4 (2,4)	75,7 (6,8)
Cardiología(n=3)	6,5 (0,7)	2021,5 (6,4)	0,9 (1,8)	56,5 (5,2)	99,0 (15,7)
Otros (n=6)	6,7 (1,6)	1839,1 (1027,7)	1,5 (2,3)	58,8 (4,0)	93,4 (20,2)
Total	6,53 (1,7)	2041,8 (809,5)	2,0 (2,1)	58,1 (4,5)	88,8 (2,1)
Estadístico	p=0,820	p=0,316	p=0,454	p=0,878	p=0,397

Resultados expresados en Medias (SD);(*): Únicamente de aquellas HIP en los que las HIP del estudio genético estaba separada del principal. PAL=Resultados de índice de legibilidad de García López (Legibilidad aceptable si PAL<15); IFS=Índice de Flesch Szigrist (Legibilidad aceptable si IFS>50); LEGIN=Índice de legibilidad integrada (Legibilidad aceptable si LEGIN>70). UEI=Unidad de Enfermedades Infecciosas. Estadístico refleja el valor de p en la comparación entre servicios (Test Kruskal-Wallis)

de hematología y oncología con el resto de HIP tampoco mostró diferencias significativas en los índices de legibilidad estudiados (Media(SD): Fórmula de García López (PAL): 2,0(2,2) vs 1,9(2,0) p=0,758; Índice de legibilidad de Szigriszt (IFS): 19,5(2,8) vs 19,4(2,8) p=0,948; Índice de legibilidad integrada (LEGIN): 89,0(18,9) vs 90,2(17,3) p=0,758).

4. Discusión

Los resultados de nuestro estudio muestran que existen deficiencias importantes en el grado de cumplimiento de las HIP sobe estudios farmacogenéticos a las normas establecidas por la legislación vigente como a las recomendaciones establecidas por grupos de expertos. Como principales limitaciones de nuestro trabajo se encuentran, en primer lugar, un reducido número de estudios analizados, lo que ha impedido establecer comparaciones entre distintos servicios implicados como el realizar el análisis de las HIP previamente a su evaluación por el CEIC, excluyéndose por tanto las ratificaciones solicitadas por el comité sobre las mismas para su aprobación final y entrega a los pacientes. Además se ha de tener en cuenta que la muestra utilizada en el estudio no constituye una muestra representativa ya que el estudio se realizó en un único centro hospitalario y que los evaluadores pertenecían a una misma área clínica.

Al igual que en estudios previos como el de Sáenz de Tejada López y col[24] se han encontrado deficiencias en algunos puntos reflejados en las HIP. En este estudio se encontró que entre los aspectos más deficientes en las HIP de este tipo de estudios se encontraba el personal con acceso a las muestras, el lugar de almacenamiento, así como el carácter gratuito de la donación. Nuestros estudios coinciden en encontrar deficiencias en la información referente a la cesión gratuita de las muestras (presente solo en el 16% de las HIP) así como en el destino final de la muestra (<60%). No obstante, encontramos que un alto porcentaje (>90%) de las HIP mostraban información sobre el personal que tiene acceso a las muestras.

En un estudio sobre 258 HIP, Chandros y cols[25] también encontraron deficiencias importantes en la información suministrada a los sujetos participantes en estudios con análisis genético de muestras biológicas. En este estudio se obtuvo que en un 67% de las HIP se incluía algún tipo de información sobre los resultados genéticos a los sujetos, un 43% sobre la información de resultados inesperados y un 73% sobre el almacenamiento de las muestras siendo estos resultados similares a los obtenidos en nuestro estudio. También hemos obtenido resultados similares en cuanto a la información sobre los riesgos relacionados con la obtención de muestras (presente en el 62% de las HIP analizadas). No obstante, otros resultados tales como la confidencialidad de los datos (presente en el 69% de las HIP), el tiempo de almacenamiento de la muestra (11%) o el posible uso comercial de las mismas (8%) son inferiores a las obtenidas en nuestro estudio.

En el estudio de López-Parra y cols[26], en el cuál se observó que en más del 90% de las HIP se solicitan modificaciones por parte del CEIC, el apartado de "Beneficios y Riesgos" supuso un 18% del total de las modificaciones solicitadas por el CEIC sobre la HIP. Estos resultados coinciden con nuestro estudio en confirmar la necesidad de evaluar a fondo la información que se entrega a los sujetos participantes relativa a posibles riesgos y beneficios del estudio.

Además otras deficiencias importantes que se encontraron en el presente trabajo fueron información relativa a la remuneración del investigador principal por su participación (<30% de las HIP) y el compromiso de suministrar consejo genético al paciente por los posibles resultados obtenidos, apartado presente solo en el 11% de las HIP a pesar de estar recogida en la legislación vigente[27]. Sobre este aspecto, cabe destacar que estudios llevados a cabo en otros países también han encontrado deficiencias en las HIP con respecto a

24 Sáenz de Tejada y cols. *op. cit*, 7.

25 Chandros, S.C., Gooding, H., Klein, A.P., Warshauer, E., Metosky, S., Wilfond, B.S. "Genetic research involving human biological materials: a need to tailor current consent forms". *IRB. Ethics and Human Research* 26, (2004), 1-7.

26 López, M., Moreno, C., Lechuga J. "A review of the most frequent objections made to patient information sheets of clinical trials". *Medicina Clínica* 139, (2012), 176–179.

27 Boletín Oficial del Estado. *op. cit.* 8.

las exigencias marcadas en su legislación, similares a las obtenidas en nuestro estudio[28].

Conviene aclarar los bajos resultados obtenidos en la información relativa a la creación de líneas celulares y biobancos. Estos resultados son debidos en gran parte a que en muchos de los estudios no se plantean estos procedimientos, por lo que no se incluyen estos apartados en la HIP. No obstante podría ser conveniente citar si las muestras cedidas por el sujeto van a ser o no almacenadas en estos sistemas, independientemente si estos forman parte de los objetivos del estudio.

Por otra parte, también se han visto carencias en aspectos que deberían ser claves en este tipo de HIP cómo es la explicación de la función biológica de los genes o la posible implicación familiar de los resultados obtenidos en estos estudios[29]. Debido a la complejidad de los conceptos empleados, la explicación adecuada de los objetivos y posibles resultados puede ayudar a reducir el rechazo a este tipo de estudios por pacientes por miedo a la discriminación o violación de su intimidad.

Con respecto a los resultados obtenidos sobre la legibilidad, aunque en diferentes publicaciones se ha analizado la complejidad de las HIP entradas en ensayos clínicos obteniéndose una adecuada facilidad de lectura[30,31,32,33], debido a las particularidades de los documentos escritos sobre farmacogenética, se hacía necesaria una evaluación específica de la dificultad de lenguaje empleado en este tipo de HIP. En el presente estudio, se ha abordado este tema, viéndose que un porcentaje bastante elevado de las HIP presentan un grado de legibilidad adecuado para la mayoría de la población en base a los índices utilizados. En base a esto, sería de interés para futuros estudios analizar el grado real de entendimiento del paciente en el momento en el que se facilita toda la información necesaria para garantizar la participación de un paciente verdaderamente informado en estudios de farmacogenética. En este sentido, cabe destacar que una encuesta realizada a CEICs españoles sobre la calidad de las HIP en estudios farmacogenéticos mostró que la información contenida en las HIP era comprensible en cerca del 50% de los estudios evaluados[34], muy por debajo de lo obtenido en nuestro trabajo. Se han estudiado distintos tipos de intervenciones para aumentar el grado de entendimiento de la información recibida, siendo la mejora en claridad de la información entregada a los sujetos y el establecer debates con los mismos las estrategias que se han mostrado más efectivas[35].

Como conclusión de nuestro estudio cabe destacar que existen deficiencias importantes en la información que se aporta a los sujetos participantes en estudios con análisis genético de muestras, especialmente en los apartados correspondientes a la explicación sobre los posibles riesgos y beneficios del estudio, la información relativa a los genes así como en el compromiso a suministrar consejo sobre los resultados genéticos obtenidos. A pesar de ello, la legibilidad de los documentos es adecuada al nivel cultural de la mayoría de la población.

Referencias

Anderson, D.C. "Elements of informed consent for pharmacogenetic research; perspective of the pharmacogenetics working group". *Pharmacogenomics Journal. 2*, (2002), 284-92.

Boletín Oficial del Estado. Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos. BOE nº 33. 6 de Febrero de 2004.

Boletín Oficial del Estado. Ley 14/2007, de 3 de julio, de investigación biomédica. BOE nº 159. 3 de Julio de 2007.

28 Kundapura, 13.

29 Rogausch, A., Brockmöller, J., Himmel, W. "Pharmacogenetics in future medical care- implications for patients and physicians". *Gesundheitswesen Bundesverb* 67, (2005), 257-63.

30 Kundapura., 13.

31 Navarro C., *op. cit*, 22.

32 Ordovás, J.P., López, E., Urbieta, E., Torregrosa, R., Jiménez, N.V. "An analysis of patient information sheets for obtaining informed consent in clinical trials". *Medicina Clínica* 112, (1999), 90–94.

33 Taylor, HE., Bramley, D.E.P. "An analysis of the readability of patient information and consent forms used in research studies in anaesthesia in Australia and New Zealand". *Anaesthesia Intensive Care* 40, (2012), 995–8.

34 Ruiz, M., Baena, MJ. "Quality of consent forms en pharmacogenetic studies: a survey of research ethics commitees in Spain". *Personalized Medicine 3,* (2006), 231-7.

35 Nishimura A., Carey J., Erwin P.J., Tilburt J.C., Murad M.H., McCormick J.B. "Improving understanding in the research informed consent process: a systematic review of 54 interventions tested in randomized control trials". *BMC Medical Ethics* 14, (2013), 28.

Chandros, S.C., Gooding, H., Klein, A.P., Warshauer E., Metosky S., Wilfond B.S. "Genetic research involving human biological materials: a need to tailor current consent forms". *IRB 26*, (2004), 1-7.

Dal-Re, R, Pedromingo A. "Participation of patients in clinical trials of pharmacogenetics studies". *Medicina Clinica 130*, (2008), 742-744.

EMA. Note for guidance on good clinical practice. (CPMP/ICH/135/95). Disponible en: http://ethikkommission.meduniwien.ac.at/fileadmin/ethik/media/dokumente/rechtsgrundlagen/GCP.pdf., n.d.

García J. "Readability of information leaflets". *Pharmaceutical Care España 3*. (2001), 49-56.

Glass, K.C., Weijer, C., Palmour, R.M., Shapiro, S.H., Lemmens, T.M., Lebacqz, K. "Structuring the review of human genetics protocols: gene localization and identification studies". *IRB Ethics and Human Research* 18, (1996),1-9.

Kundapura, S.V., Poovaiah, T., Ghooi, R.B. "The big Cs of the informed consent form: compliance and comprehension". *Indian Journal of Medical Ethics* 10, (2013), 232-7.

López, M., Moreno, C., Lechuga J. "A review of the most frequent objections made to patient information sheets of clinical trials". *Medicina Clínica 139*, (2012), 176-179.

Marrero, P., Ruiz, J., Megías, J.E., Tordera, M., Poveda, JL. "Evaluation of the written informed consent form in clinical trials". *Revista de Calidad Asistencial* 28, (2013), 139-44.

Naanyu, V., Some, FF. Siika, AM. "`I understood…but some parts were confusing and hard to grasp´: Patients' perception of informed consent forms and clinical trials in Eldoret, Kenya". *Perspect. Clin. Res. 5*, (2014), 20-4.

Navarro, C., Monteagudo, O., Rodríguez, L., Valentín, B, García, J. "Legibilidad de los documentos de consentimiento informado del Hospital la Paz". *Rev Calidad Asistencial 17,* (2002), 331-6.

Nishimura, A., Carey, J., Erwin, P.J., Tilburt, J.C., Murad, M.H., McCormick, J.B. "Improving understanding in the research informed consent process: a systematic review of 54 interventions tested in randomized control trials". *BMC Medical Ethics* 14, (2013), 28.

Ordovás, J.P., López, E., Urbieta, E., Torregrosa, R., Jiménez, N.V. "An analysis of patient information sheets for obtaining informed consent in clinical trials". *Medicina Clínica* 112, (1999), 90-94.

Relling M.V., Hoffman J.M. "Should pharmacogenomic studies be required for new drug approval?" *Clinical pharmacology and therapeutics 81,* (2007), 425-8.

Renegar, G., Webster, C.J., Stuerzebecher, S., Harty, L., Ide, S.E., Balkite, B. "Returning genetic research results to individuals: points-to-consider". *Bioethics* 20*,* (2006), 24–36.

Rodriguez J, Alsar M.J., Avendano C., Gomez C., Garcia F. "Pharmacogenetic studies: evaluation guidelines for research ethics committees. Study protocol and patient information sheet (II)". *Medicina Clinica 120,* (2003), 101-7.

Rogausch, A., Brockmöller, J., Himmel, W. "Pharmacogenetics in future medical care- implications for patients and physicians". *Gesundheitswesen Bundesverb. 67*, (2005), 257-63.

Ruiz, M., Baena, M.J. "Quality of consent forms en pharmacogenetic studies: a survey of research ethics commitees in Spain". *Personalized Medicine 3,* (2006), 231-7.

Sáenz de Tejada, M., Valle, J.I., Ruiz, M. "Deficiencies in consent forms for genomic research". *Cuadernos de Bioética* 21, (2010), 95–108.

Szigriszt F. "Sistemas predictivos de legibilidad del mensaje escrito: fórmula de perspicuidad". [Tesis doctoral]. Madrid. Universidad Complutense; 1993.

Taylor, H.E., Bramley, D.E.P. "An analysis of the readability of patient information and consent forms used in research studies in anaesthesia in Australia and New Zealand". *Anaesthesic Intensive Care* 40, (2012), 995-8.

Tercyak, K.P., Peshkin, B.N., Demarco, T.A., Patenaude, A.F., Schneider, K.A., Garber, J.E. "Information needs of mothers regarding communicating BRCA1/2 cancer genetic test results to their children". *Genetic Testing and Molecular Biomarkers* 11, (2007), 249-55.