

PRESENTACIÓ DE PROJECTES DE RECERCA AL CEIC

- Memòria del projecte
- Informació al pacient

10 de febrer de 2009

Declaració de Helsinki.

B. Principis bàsics de tota recerca mèdica

16. Tots els projectes de recerca mèdica que impliquin subjectes humans han d'estar precedits per una **avaluació acurada dels riscos i càrregues predictibles** en relació amb els **beneficis** que es poden preveure per al subjecte o per a d'altres.
18. La recerca mèdica amb subjectes humans **només s'ha de realitzar si la importància de l'objectiu excedeix els riscos i els costos per al subjecte. [...]**

Ley 14/2007, de Investigación Biomédica.

Artículo 14. Principios generales

[...]

2. La investigación no deberá implicar para el ser humano riesgos y molestias desproporcionados en relación con los beneficios potenciales que se puedan obtener.
3. Sin perjuicio de lo establecido en el apartado anterior, cuando la investigación no tenga la posibilidad de producir resultados de beneficio directo para la salud del sujeto participante en la misma sólo podrá ser iniciada en el caso de que represente un riesgo y una carga mínimos para dicho sujeto, a juicio del Comité de Ética de la Investigación que deba evaluar la investigación.

Ley 14/2007, de Investigación Biomédica.

Artículo 12. Comités de Ética de Investigación

2. El **Comité de Ética de la Investigación** correspondiente al centro ejercerá las siguientes funciones:

- a) Evaluar la cualificación del investigador principal y la del equipo investigador así como la factibilidad del proyecto.
- b) Ponderar los aspectos **metodológicos**, **éticos** y **legales** del proyecto de investigación.
- c) Ponderar el **balance de riesgos y beneficios anticipados** dimanantes del estudio.

[...]

Preguntes prèvies a la presentació d'un projecte de recerca al CEIC

1. És un projecte de recerca?
2. És un projecte de recerca observacional?
3. El benefici de l'estudi en compensa les càrregues?
4. L'afecta la normativa sobre dades personals?
5. Quina informació cal donar al pacient?
6. L'afecta la normativa sobre mostres biològiques?

1. És un projecte de recerca?

Quines són les hipòtesis i els objectius de l'estudi?

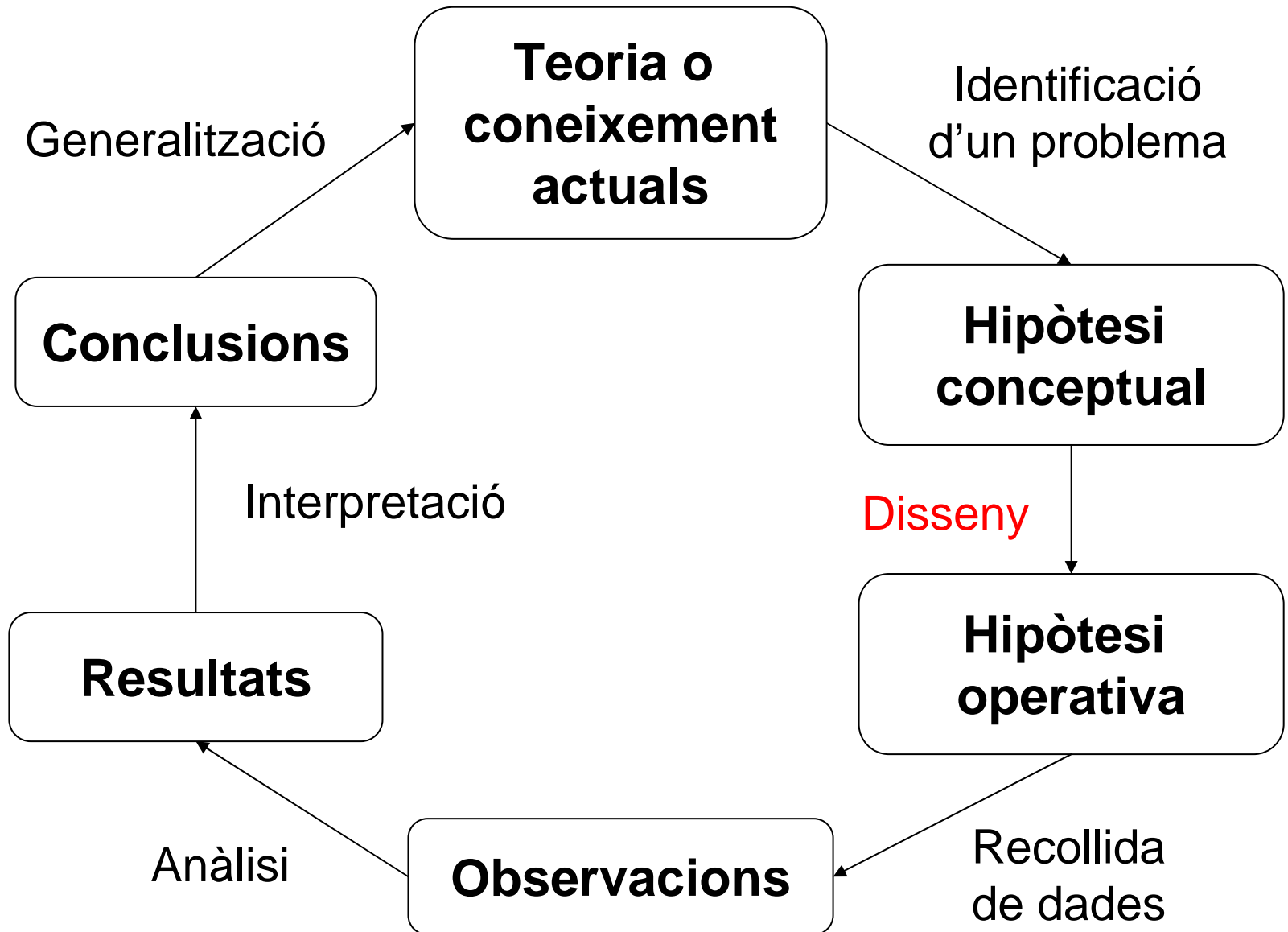
Informe Belmont

A. Límits entre pràctica i investigació

- La distinció entre **investigació** i **pràctica** és borrosa [...].
- [...] L'objectiu de la **pràctica mèdica** és oferir un **diagnòstic**, un **tractament preventiu** o una **teràpia** a individus concrets.
- Com a contrast, el terme "**investigació**" denota una **activitat destinada a comprovar una hipòtesi** que permet treure conclusions i, en conseqüència, **contribueixi a obtenir un coneixement generalitzable** [...]

Característiques d'una recerca

| | |
|-------------|--|
| Organitzada | Tots els membres de l'equip investigador han d'aplicar les mateixes definicions i criteris a tots els participants |
| Objectiva | Les conclusions es basen en fets mesurats i observats |
| Sistemàtica | A partir d'una hipòtesi es recullen dades i s'obtenen conclusions que aportaran nous coneixements o modificaran els previs |



Quines són les hipòtesis i els objectius de l'estudi?

- Una **hipòtesi de recerca** és un avenç d'una solució a un problema; és una **resposta temptativa** o explicació provisional.
- Tot projecte de recerca parteix d'una o més **hipòtesis**, són el *primum movens* de l'estudi.
- Els **objectius d'un estudi** són les **accions concretes** a desenvolupar en l'estudi (per tal de posar a prova la o les hipòtesis).
- Els objectius han d'ésser clars, concrets i factibles. S'han d'expressar en termes **mesurables** i **operatius**.

És un projecte de recerca?

- Un **protocol assistencial** (diagnòstic o terapèutic) sense una voluntat explícita d'aportar coneixement científic nou **no és** cap **projecte de recerca**.
- Quan es vol conèixer els **efectes** d'aplicar un protocol assistencial, cal dissenyar un **projecte de recerca** per a **descriure** aquests efectes.

2. És un projecte de recerca observacional?

- Els medicaments es prescriuen de forma autoritzada?
- Els productes sanitaris s'utilitzen de forma autoritzada?

Ley 14/2007, de Investigación Biomédica.

Artículo 3. Definiciones

■ Estudio observacional:

Estudio realizado sobre individuos respecto de los cuales **no se modifica el tratamiento o intervención a que pudieran estar sometidos** ni se les prescribe cualquier otra pauta que pudiera afectar a su **integridad personal**.

[...]

RD 223/2004, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos.

Artículo 2. Definiciones

Ensayo clínico

Toda investigación efectuada en seres humanos para determinar o confirmar los efectos **clínicos**, **farmacológicos** y/o demás efectos **farmacodinámicos**, y/o de detectar las reacciones adversas, y/o de estudiar la absorción, distribución, metabolismo y excreción de uno o varios **medicamentos en investigación** con el fin de determinar su seguridad y/o su eficacia.

RD 223/2004, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos.

Artículo 2. Definiciones

Medicamento en investigación

Forma farmacéutica de una sustancia activa o placebo que se investiga o se utiliza como referencia en un ensayo clínico, incluidos los productos con autorización de comercialización **cuando se utilicen** o combinen (en la formulación o en el envase) **de forma diferente a la autorizada**, o cuando se utilicen para tratar **una indicación no autorizada**, o para obtener **más información sobre un uso autorizado**

RD 223/2004, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos.

Artículo 2. Definiciones

Estudio observacional

Estudio en el que los medicamentos se prescriben de la manera habitual,

de acuerdo con las condiciones normales de la práctica clínica (aquellas establecidas en la autorización de comercialización).

La asignación de un paciente a una estrategia terapéutica concreta no estará decidida de antemano por un protocolo de ensayo, sino que estará determinada por la práctica habitual de la medicina, [...].

RD 223/2004, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos.

Disposición adicional única

Ensayos clínicos con productos sanitarios

- Los ensayos clínicos con productos sanitarios se registrarán por los principios recogidos en este Real Decreto en lo que les resulte de aplicación.

Recerca amb productes sanitaris

- En projectes de recerca en què s'utilitzin productes sanitaris cal consultar les **instruccions**, l'**etiqueta** o la **fitxa tècnica** del producte, i valorar si l'ús que se'n farà s'ajusta a la finalitat autoritzada.
- Si no s'hi ajusta, el projecte de recerca és un ***assaig clínic amb productes sanitaris***, i ha de satisfer els requisits d'aquest tipus d'estudis

És un projecte de recerca observacional?

Qualsevol estudi en què s'utilitzin

- Un o més **medicaments** per a una **indicació no autoritzada**,
- Un o més **medicaments** de **forma no autoritzada**
- Un o més **productes sanitaris** amb finalitats no autoritzades
- Un o més **productes sanitaris no comercialitzats**,

no és un estudi observacional sinó un **assaig clínic**, i ha de satisfer **tots** els requisits d'aquests d'estudis:

- Autorització per l'administració sanitària
- Assegurança específica

3. El benefici potencial de l'estudi en compensa les càrregues?

- Quin és el benefici potencial de l'estudi?
- Quins són els riscos i les càrregues?

Quin és el benefici potencial de l'estudi?

- Depèn de la **rellevància científica**
 - Originalitat
 - Capacitat de **solucionar problemes**
 - Possibilitat de produir avenços substantius
- Depèn de la **rellevància socio sanitària**
 - Repercussió del problema estudiat
 - Freqüència
 - Càrrega que suposa en la població afectada...

Quins són els riscos i les càrregues derivats de l'estudi?

- Són els dels **procediments addicionals derivats** de l'estudi (diagnòstics, terapèutics, etc..)
 - Són els que **només es realitzaran**
 - als pacients **inclosos en l'estudi**
 - en el context d'aquest **projecte de recerca**
- Quan l'**objectiu** del projecte és
 - descriure els resultats d'un **protocol assistencial**,
 - els **procediments derivats** de l'estudi solen ser:
 - la **recollida de dades** a partir de la història clínica
 - i el tractament estadístic d'aquestes dades

El benefici potencial de l'estudi en compensa les càrregues?

- La secció “*Antecedents i estat actual del tema*” de la memòria que es presenta al CEIC permet fer explícits els beneficis potencials de l'estudi.
- Per a facilitar la valoració ètica del projecte, en la secció “*Procediments derivats de l'estudi*” hi han de constar **tots** aquells procediments que **només** es realitzaran en els individus que s'hi incloguin.

4. L'afecta la normativa de protecció de dades personals?

- S'utilitzaran dades personals?
- Quina protecció requereixen?
- Cal un consentiment?
- Es preveu cedir les dades?

Ley 14/2007, de Investigación Biomédica.

Art. 5. *Protección de datos personales*

1. Se garantizará la protección de la intimidad personal y el **tratamiento confidencial de los datos personales** que resulten de la actividad de investigación biomédica, conforme a lo dispuesto en la **Ley Orgánica 15/1999**, de 13 de diciembre, de **Protección de Datos de Carácter Personal**.

Las mismas garantías serán de aplicación a las **muestras biológicas** que sean fuente de información de carácter personal.

L'afecta la normativa sobre protecció de dades personals?

- **S'utilitzaran dades personals?**
- Quines mesures de protecció requereixen?
- Cal el consentiment del pacient?
- Es preveu cedir les dades a tercers?

Ley Protección de Datos de Carácter Personal

Artículo 3. Definiciones

a) Datos de carácter personal:

Cualquier información concerniente a personas físicas **identificadas** o **identificables**.

b) Fichero:

Todo **conjunto organizado** de datos de carácter personal, **cualquiera que fuere la forma** o modalidad de su creación, almacenamiento, organización y acceso.

[...]

Ley 14/2007, de Investigación Biomédica.

Artículo 3. Definiciones

| Llei Investigació Biomédica | | Llei Orgànica Prot. Dades |
|---|---|---------------------------|
| Dato codificado o reversiblemente disociado | no asociado a una persona identificada o identificable por haberse sustituido o desligado la información que identifica a esta persona utilizando un código que permita la operación inversa | Dades personals |
| Dato anonimizado o irreversiblemente disociado | dato que no puede asociarse a una persona identificada o identificable por haberse destruido el nexo con toda información que identifique al sujeto, o porque exige un esfuerzo no razonable [...] | Dades no personals |
| Dato anónimo | registrado sin un nexo con una persona identificable | |

L'afecta la normativa sobre protecció de dades personals?

- S'utilitzaran dades de tipus personal?
- **Quines mesures de protecció requereixen?**
- Cal el consentiment del pacient?
- Es preveu cedir les dades a tercers?

Ley Protección de Datos de Carácter Personal

Artículo 4. Calidad de los datos

1. Los **datos de carácter personal** sólo se podrán recoger para su tratamiento, así como someterlos a dicho tratamiento, cuando sean **adecuados, pertinentes y no excesivos** en relación con el **ámbito** y las **finalidades determinadas, explícitas y legítimas** para las que se hayan obtenido.
2. Los datos de carácter personal objeto de tratamiento **no podrán usarse para finalidades incompatibles** con aquellas para las que los datos hubieran sido recogidos.
No se considerará incompatible el tratamiento posterior de éstos **con fines** históricos, **estadísticos** o científicos.

[...]

Protecció de les dades personals

- Obtenir **només** les dades imprescindibles per als objectius de la investigació
- Substituir els identificadors dels pacients per codis (tant en els **fulls de recollida** com en les **bases de dades**)
 - El vincle entre codi i identificador requereix la **màxima protecció**
- No deixar documents amb informació que permeti identificar pacients a l'abast de **persones alienes**.
 - Guardar els fulls de recollida de dades en un lloc segur
- Durant el tractament informàtic, restringir l'accés a les dades de l'estudi (aprofitar els **codis d'usuari**)

L'afecta la normativa sobre protecció de dades personals?

- S'utilitzaran dades de tipus personal?
- Quines mesures de protecció requereixen?
- **Cal el consentiment del pacient?**
- Es preveu cedir les dades a tercers?

Ley 14/2007, de Investigación Biomédica.

Art. 5. *Protección de datos personales*

2. La cesión de datos de carácter personal a terceros ajenos a la actuación médico-asistencial o a una investigación biomédica, requerirá el consentimiento expreso y escrito del interesado. [...].

Ley Protección de Datos de Carácter Personal

Artículo 6. Consentimiento del afectado

1. El tratamiento de los datos de carácter personal requerirá el **consentimiento inequívoco** del afectado, salvo que la Ley disponga otra cosa.
[...]
3. El consentimiento a que se refiere el artículo **podrá ser revocado** cuando exista causa justificada para ello y no se le atribuyan efectos retroactivos.
[...]

Ley Protección de Datos de Carácter Personal

Artículo 7. Datos especialmente protegidos

2. Los datos de carácter personal que hagan **referencia al origen racial**, a la **salud** y a la **vida sexual** sólo podrán ser recabados, tratados y cedidos cuando, por razones de interés general, así lo disponga una Ley o el afectado **consienta expresamente**.

6. No obstante lo dispuesto en los apartados anteriores, **podrán ser objeto de tratamiento** [...], cuando dicho tratamiento resulte necesario para la **prevención** o para el **diagnóstico** médicos, la prestación de **asistencia sanitaria** o tratamientos médicos o la **gestión de servicios sanitarios**, siempre que dicho tratamiento de datos se realice por un profesional sanitario sujeto al **secreto profesional** [...].

Consentiment del pacient

- Abans d'incloure un individu en un projecte en què es **generi** una base de dades
 - Amb un **vinçle** (directe o indirecte) amb la seva identitat
 - Al qual puguin accedir **persones alienes a la relació assistencial**

Cal informar-lo prèviament sobre:

- El tractament de les dades,
 - El dret de l'individu a l'accés, rectificació o cancel·lació
 - La identitat del responsable del tractament
- Aquests individus hi han de donar el **consentiment**

L'afecta la normativa sobre protecció de dades personals?

- S'utilitzaran dades de tipus personal?
- Quines mesures de protecció requereixen?
- Cal el consentiment del pacient?
- **Es preveu cedir les dades a tercers?**

Ley Protección de Datos de Carácter Personal.

Artículo 12. Acceso a los datos por terceros

1. Los datos de carácter personal objeto del tratamiento
sólo podrán ser comunicados a un tercero para el cumplimiento de fines directamente relacionados con las funciones legítimas del cedente y del cesionario
con el previo consentimiento del interesado.

Ley Protección de Datos de Carácter Personal.

Artículo 11. Comunicación de datos

2. La realización de tratamientos por cuenta de terceros deberá estar regulada
en un contrato que deberá constar por escrito o en alguna otra forma que permita acreditar su celebración y contenido, estableciéndose expresamente
 - que el encargado del tratamiento únicamente tratará los datos conforme a las instrucciones del responsable del tratamiento, [...]

L'afecta la normativa sobre protecció de dades personals?

- La Llei de Protecció de Dades personals afecta tots els fitxers i documents amb **dades identificades** o **identificables**
- Tant en **fulls de recollida** com en **bases de dades** cal substituir els identificadors dels pacients per codis
- Els identificadors dels pacients requereixen la **màxima protecció**
- La **cessió de dades personals** a una investigació biomèdica requereix el **consentiment inequívoc** de l'afectat
- L'**obligació d'informar el pacient** sobre els procediments de l'estudi inclou tot el **tractament de les dades personals**

5. Quina informació cal donar al pacient?

- Full d'informació al pacient
- Consentiment informat

Declaració de Helsinki.

B. Principis bàsics de tota recerca mèdica

22. En tota recerca amb subjectes humans, **tots els subjectes potencials han d'estar adequadament informats**

dels **objectius, mètodes, [...]**,

els **beneficis anticipats** i **riscos potencials** de l'estudi

i les **incomoditats** que pot comportar.

El subjecte ha d'ésser informat del dret

a **abstenir-se de participar en l'estudi** o

a **enretirar el seu consentiment a participar en qualsevol moment**

i sense represàlies.

Després d'haver-se assegurat que el subjecte ha entès la informació, el metge hauria d'**obtenir del pacient el seu consentiment informat lliure**, preferiblement **per escrit**.

Ley 14/2007, de Investigación Biomédica.

Artículo 4. Consentimiento informado [...]

1. Se respetará la libre **autonomía de las personas que puedan participar en una investigación biomédica** o que puedan aportar a ella sus muestras biológicas, para lo que será preciso que hayan prestado previamente su **consentimiento expreso y escrito** una vez recibida la información adecuada.
La información se proporcionará por escrito [...]
2. Las personas que participen en una investigación biomédica **podrán revocar su consentimiento en cualquier momento**, sin perjuicio de las limitaciones que establece esta Ley. [...]

Quina informació cal donar al pacient?

- **Contingut del full d'informació al pacient**
- Document de consentiment informat

Ley 14/2007, de Investigación Biomédica.

Artículo 15. Información a los participantes

1. Las personas a las que se solicite su participación en un proyecto de investigación recibirán previamente la necesaria información, debidamente documentada y en forma comprensible y cuando se trate de personas con discapacidad de forma adecuada a sus circunstancias.
2. La información incluirá el propósito, el plan detallado, las molestias y los posibles riesgos y beneficios de la investigación. [...]

Contingut del full d'informació

- Presentació
- Procediments addicionals derivats de l'estudi
 - Possibles efectes adversos
- Protecció de la vida privada i **confidencialitat**
- **Dret a conèixer – i a no conèixer** – la informació rellevant que resulti de l'estudi
- Professional responsable de la investigació
- Dret a no donar consentiment, o a retirar-lo, **sense cap efecte** sobre l'assistència sanitària

Full d'informació al pacient

Presentació

Le solicitamos su participación en este proyecto de investigación cuyo objetivo principal es profundizar en el conocimiento de factores que puedan predisponer en el desarrollo de la enfermedad _____ que repercute en una disminución de la calidad de vida de las personas afectadas.

Es posible que de su participación en este estudio no obtenga un beneficio directo. Sin embargo, la identificación de posibles factores relacionados con esta enfermedad podría beneficiar en un futuro a otros pacientes que la sufren y contribuir a un mejor conocimiento y tratamiento de la misma.

Ley 14/2007, de Investigación Biomédica.

Artículo 15. Información a los participantes

2. [...] Dicha información especificará los siguientes extremos:
 - a) Naturaleza, extensión y duración de los **procedimientos que se vayan a utilizar**, en particular los que afecten a la participación del sujeto
 - b) Procedimientos preventivos, diagnósticos y terapéuticos disponibles.
 - c) Medidas para responder a **acontecimientos adversos** en lo que concierne a los sujetos que participan en la investigación.
 - f) Medidas para asegurar una compensación adecuada en caso de que el sujeto sufra algún daño.

Full d'informació al pacient

Procediments derivats de l'estudi

Si decide participar, se le realizará una historia clínica y una exploración física detallada y se le extraerá un tubo adicional de sangre (15 cc).

La toma de muestras de sangre le puede provocar una sensación de ardor en el punto en el que se introduce la aguja en la piel y ocasionar un pequeño hematoma o una leve infección que desaparece en pocos días. Más raramente puede aparecer mareo en el momento de la extracción de sangre.

Ley 14/2007, de Investigación Biomédica.

Artículo 15. Información a los participantes

2. [...]

- d) Medidas para asegurar el respeto a la vida privada y a la **confidencialidad de los datos personales** de acuerdo con las exigencias previstas en la legislación sobre **protección de datos de carácter personal**.

Full d'informació al pacient

Protecció de dades personals

*De acuerdo con la Ley 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal, los datos personales que se obtengan **serán los necesarios para cubrir los fines del estudio**. En ninguno de los informes del estudio aparecerá su nombre, y **su identidad no será revelada** a persona alguna salvo para cumplir con los fines del estudio, y en el caso de urgencia médica o requerimiento legal.*

*Cualquier información de carácter personal que pueda ser identificable será **conservada por métodos informáticos en condiciones de seguridad** por _____ **(especificar)**, o por una institución designada por ella. El acceso a dicha información quedará restringido al personal de _____ **(especificar)**, designado al efecto o a otro personal autorizado que estará obligado a mantener la **confidencialidad de la información**.*

*De acuerdo con la ley vigente, tiene usted **derecho al acceso de sus datos personales**; asimismo, y si está justificado, tiene derecho a su rectificación y cancelación. Si así lo desea, deberá solicitarlo **al médico que le atiende en este estudio**.*

Ley 14/2007, de Investigación Biomédica.

Artículo 15. Información a los participantes

2. [...]

e) Medidas para **acceder**, en los términos previstos en el artículo 4.5, **a la información relevante** para el sujeto, que surjan de la investigación o de los resultados totales.

[...]

g) Identidad del **profesional responsable** de la investigación.

h) Cualquier futuro uso potencial, incluyendo los comerciales, de los resultados de la investigación.

i) **Fuente de financiación** del proyecto de investigación.

En el caso de que no se conozcan estos extremos existirá el compromiso explícito de completar la información cuando los datos estén disponibles.

Full d'informació al pacient

Dret a conèixer – i a no conèixer

De acuerdo con la legislación vigente, tiene derecho a ser informado de los datos relevantes para su salud que se obtengan en el curso del estudio. Esta información se le comunicará si lo desea; en el caso de que prefiera no ser informado, su decisión se respetará.

Si necesita más información sobre este estudio puede contactar con el investigador responsable, el/la Dr./a. _____ del Departamento de _____ Tel. _____

En este estudio participan los servicios de _____ del Hospital _____

Ley 14/2007, de Investigación Biomédica.

Artículo 15. Información a los participantes

4. Además, las personas a las que se solicite su participación en una investigación serán informadas [...], específicamente, **de su derecho a rehusar el consentimiento o a retirarlo en cualquier momento** sin que pueda verse afectado por tal motivo su derecho a la asistencia sanitaria.

Full d'informació al pacient

Dret a no consentir

*Su participación en el estudio es totalmente voluntaria, y si decide no participar recibirá **todos los cuidados médicos que necesite** y la relación con el equipo médico que le atiende **no se verá afectada**.*

Quina informació cal donar al pacient?

- Contingut del full d'informació al pacient
- **Document de consentiment informat**

Ley Protección de Datos de Carácter Personal

Artículo 3. Definiciones

Consentimiento:

Manifestación de la **voluntad libre y consciente** válidamente emitida por una persona capaz, o por su representante autorizado, **precedida de la información** adecuada.

Document de consentiment informat

Título del estudio:

Yo (nombre y apellidos del paciente)

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He hablado con: (nombre y apellidos del investigador)

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que **puedo retirarme del estudio**:

1. Cuando quiera
2. Sin tener que dar explicaciones
3. Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Fecha y firma del participante

Fecha y firma del investigador

Quina informació cal donar al pacient?

- El consentiment informat per escrit és un **principi general** de qualsevol investigació biomèdica
- Els requisits d'informació al pacient s'especifiquen en la Llei d'Investigació Biomèdica
- Els fulls d'informació s'han de redactar tenint en compte **les circumstàncies del pacient**
- Els fulls d'informació i de consentiment informat han de tenir **l'aprovació del CEIC**

Bibliografía

- Ley orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal. BOE de 14 de diciembre de 1999.
- Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica. BOE de 4 de julio de 2007.
- Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos. BOE de 7 de febrero de 2004.
- Comitè de Bioètica de Catalunya. Problemes ètics en l'emmagatzematge i la utilització de mostres biològiques. Barcelona: Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya, 2004. [Consultat: 21-01-2007]. Disponible a:
<http://www.gencat.net/salut/depsan/units/sanitat/pdf/mostresbio01.pdf>
- Plan general de una investigación. En: Argimon Pallas JM, Jiménez Vila J, eds. Métodos de investigación aplicados a la atención primaria. Barcelona: Doyma, 1991: 7-16.
- Dar-Re R, Gómez-Piqueras C, García-Alonso F, Luque A, Avilés R. Propuesta de aplicación de la Ley de Protección de Datos de Carácter Personal en las hojas de información y consentimiento de los participantes en ensayos clínicos. Med Clin (Barc). 2001; 117: 751-756.
- Rodríguez-Villanueva J, Alsar MJ, Avendaño C, Gómez-Piqueras C, García-Alonso F. Estudios farmacogenéticos: guía de evaluación para Comités Éticos de Investigación Clínica. Protocolo y hoja de información al paciente (II). Med Clin (Barc). 2003; 120: 101-7.