

Principios éticos en investigación clínica y tecnologías emergentes: implicaciones en poblaciones vulnerables

Ethical principles in clinical research and emerging technologies: implications in vulnerable populations

María de los Ángeles Donoso Sanz

*Endocrinología Infantil. Hospital Ruber Internacional. Madrid
Coordinadora de la II Jornada de Bioética de la SEEP*

Resumen

La investigación biomédica y en ciencias de la salud es un instrumento clave para mejorar la calidad, las expectativas de vida y el bienestar de las personas. Toda investigación debe cumplir los principios éticos para proteger al ser humano en su dignidad y su identidad, garantizando el respeto a los derechos y libertades fundamentales.

Los abusos cometidos en la investigación con seres humanos a lo largo de la historia han obligado a promulgar normas y leyes de control. Desde su publicación, el *Informe Belmont* ha sido referencia obligada e incluye los tres principios básicos en ética de la investigación: el respeto a la autonomía de las personas, la beneficencia y la justicia.

En este artículo, a través de la historia de la investigación clínica, se plantearán los principios éticos fundamentales que se deben respetar con el progreso científico y los nuevos desafíos que plantean el uso de tecnologías emergentes, haciendo especial referencia a su aplicación en la investigación en poblaciones vulnerables.

Correspondencia:

María de los Ángeles Donoso Sanz
Servicio de Pediatría. Endocrinología Infantil. CEIm.
Hospital Ruber Internacional. Madrid
madonososanz@gmail.com

Palabras clave: Ética, investigación, innovación, dignidad, vulnerabilidad.

Abstract

Biomedical and health sciences research is a key instrument for improving people's quality, life expectancy and well-being. All research must comply with ethical principles to protect human beings in their dignity and identity, guaranteeing respect for fundamental rights and freedoms.

The abuses committed in research with human beings throughout history have forced the promulgation of regulations and control laws. Since its publication, the 'Belmont Report' has been an obligatory reference and includes the three basic principles in research ethics: respect for the autonomy of people, beneficence and justice.

In this article, through the history of clinical research, the fundamental ethical principles that must be respected with scientific progress and the new challenges posed by the use of emerging technologies will be highlighted, with special emphasis on their application in population research vulnerable.

Keywords: Ethics, research, innovation, dignity, vulnerability.

Introducción

Toda investigación debe cumplir una serie de requisitos éticos: que añada valor social o científico, que seleccione equitativamente a los participantes según los objetivos del proyecto, que exista una relación beneficio/riesgo adecuada, que tenga validez científica, que el proyecto sea evaluado de forma independiente, que el sujeto de investigación pueda decidir libremente su participación tras ser adecuadamente informado y, por último, que en todo momento se cumpla con el respeto y la protección a los sujetos participantes¹.

Los abusos cometidos en la investigación con seres humanos a lo largo de la historia han obligado a promulgar normas y leyes de control por parte de los estados que aseguren que la investigación clínica sea de calidad y sea ética².

La investigación biomédica y en ciencias de la salud es un instrumento clave para mejorar la calidad, la expectativa de vida y el bienestar de las personas. Los avances científicos, como el descubrimiento del genoma humano, los procedimientos que utilizan la inteligencia artificial para el análisis de grandes bases de datos, el *big data* y el desarrollo de la biotecnología han dado lugar a situaciones en las que aparecen nuevos conflictos de valores o problemas éticos. Estos avances pueden suponer un riesgo para los derechos y libertades del ser humano, pero también suponen un indiscutible beneficio para la sociedad presente y futura, de manera que el cumplimiento de los principios éticos en investigación es fundamental para proteger al ser humano en su dignidad y su identidad, garantizando el respeto a los derechos fundamentales³.

Desde su publicación, el *Informe Belmont* ha sido la referencia obligada en ética de la investigación clínica. Los tres principios básicos en él definidos son: el respeto por las personas, la beneficencia y la justicia⁴.

En este artículo, a través de la historia de la investigación clínica, se plantearán los principios éticos fundamentales que se deben respetar con el progreso científico y también los nuevos desafíos que plantea el uso de las tecnologías emergentes, haciendo hincapié en la necesidad de aplicación de los requisitos éticos en la investigación en poblaciones vulnerables y la promoción de la investigación de calidad en enfermedades raras.

Historia de la investigación clínica y nuevos horizontes

La actividad clínica puede verse desde una doble perspectiva: como 'práctica clínica' o como 'investi-

gación clínica'. Es práctica clínica la actuación realizada en el cuerpo de un paciente con el objetivo de diagnosticar y tratar enfermedades. En cambio, es investigación clínica la actuación encaminada a conocer el posible carácter diagnóstico o terapéutico de una intervención o un producto, incluida la evaluación de una tecnología sanitaria.

El objetivo directo de la investigación clínica no es buscar el mayor beneficio para el sujeto de experimentación, sino aumentar el conocimiento sobre la seguridad y la eficacia de los productos que se ensayan. Eso ha hecho que, durante milenios, hasta finales del siglo XIX, se considerara éticamente inaceptable, y ha sido la causa del casi nulo progreso de la ciencia médica a lo largo de siglos, de manera que el conocimiento por la investigación se obtenía solo de forma accidental^{2,5}.

Esto empezó a cambiar a finales del siglo XIX, cuando se vio necesario probar los fármacos y productos sanitarios en seres humanos enfermos, antes de considerarlos seguros y eficaces, y, por tanto, benéficos. De este modo se abrió la era de la 'investigación clínica', que durante la mayor parte del siglo XX se ha desarrollado mucho, pero al margen y paralelamente a la 'práctica clínica'.

Hasta los años de la Segunda Guerra Mundial, la regulación jurídica de la investigación clínica fue mínima, pero el conocimiento de las atrocidades perpetradas en los campos de concentración nazis motivó el desarrollo de los llamados códigos históricos, el de Núremberg y el de Helsinki, y a partir de los años setenta del pasado siglo surgieron numerosas legislaciones para proteger los principios éticos en investigación con seres humanos.

La aparición de nuevas tecnologías que permiten extraer datos de grandes bases de datos y analizarlos mediante algoritmos con la aplicación de técnicas de inteligencia artificial es un ejemplo de la contribución a la medicina personalizada de precisión. Esto hace que nos encontremos en un punto crucial en la historia de la investigación clínica, debido a que la digitalización de la información biomédica va a permitir la posibilidad de utilizar toda la información clínica para la investigación, de manera que todo dato clínico podrá acabar convirtiéndose también en dato de investigación, y desaparecerá definitivamente la barrera que ha separado tradicionalmente la investigación clínica de la práctica clínica.

Principios éticos en investigación con seres humanos y su repercusión en la legislación

El Código de Núremberg (1946), que surgió a raíz de las atrocidades de la Segunda Guerra Mundial, recoge una serie de principios que rigen la experi-

mentación con seres humanos, de manera que para la aplicación de cualquier medida que tenga carácter experimental es absolutamente esencial el consentimiento voluntario y continuado⁶.

La Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial se adoptó en la 18.^a Asamblea, en 1964. Supuso el traslado de los principios del Código de Núremberg al ámbito de los principios éticos de las organizaciones médicas. Estos principios establecen que el protocolo de la investigación debe enviarse, antes de comenzar el estudio, a un comité de ética de investigación, que será independiente, y deberá considerar las leyes y reglamentos del país donde se realiza la investigación, y las normas internacionales vigentes³.

Pero ni el Código de Núremberg ni la Declaración de Helsinki tuvieron repercusión inmediata en la investigación con seres humanos. Es más, durante los años posteriores, se dieron casos de investigaciones que no tenían en cuenta los principios éticos anteriormente mencionados. Dos ejemplos muy claros son los estudios sobre la hepatitis en niños de la escuela de Willowbrook y los estudios sobre la sífilis en Tuskegee.

Todo lo anterior marcó notablemente la actitud de los profesionales de salud ante la investigación, y el Departamento de Salud, Educación y Bienestar de Estados Unidos elaboró un informe en 1978 titulado *Principios éticos y orientaciones para la protección de los seres humanos en la investigación*, que se conoce como *Informe Belmont*⁴, que establece tres principios básicos: el 'respeto a las personas' aplicable al control de la investigación clínica a través del consentimiento informado; la 'beneficencia', es decir, el esfuerzo que tiene que realizar el investigador para asegurar el bienestar de los sujetos en experimentación mediante la razón riesgo/beneficio; y la 'justicia' o selección equitativa de la muestra. También se incluyen estos principios en el Convenio del Consejo de Europa para la protección de los derechos humanos y la dignidad del ser humano, con respecto a las aplicaciones de la biología y la medicina, suscrito en 2000 y conocido como Convenio de Oviedo⁷.

En España, en 2007, se promulgó la Ley de Investigación Biomédica, en la que se establece un control ético obligatorio para todo proyecto de investigación que implique intervenciones en seres humanos o la utilización de muestras biológicas de origen humano⁸.

Normas de Buena Práctica Clínica (Conferencia Internacional de Armonización de 1996)

Los diferentes estados fueron estableciendo cada uno sus normas relativas al control de la investiga-

ción. En Estados Unidos la Food and Drug Administration publicó en 1977 y 1978 las 'obligaciones del promotor y del investigador', y lo mismo sucedió a nivel europeo y mundial. Con el fin de tener unas normas con criterios unificados para todo el mundo, surgió la Conferencia Internacional de Armonización⁹.

Las Normas de Buena Práctica Clínica establecen que los ensayos clínicos deben ser diseñados, realizados y comunicados de modo que se asegure que los datos son fiables y que se protegen los derechos y la integridad de los sujetos, manteniendo la confidencialidad en todo momento. Estas normas señalan las responsabilidades de los diferentes agentes implicados en cada una de las fases de planificación y ejecución de un ensayo clínico y requieren la existencia de unos procedimientos preestablecidos por escrito que se apliquen de forma sistemática en la organización, la dirección, la recogida de datos, la documentación y la verificación de los ensayos clínicos.

Información al participante, consentimiento informado

En todos los proyectos de investigación clínica se respetará la libre autonomía de las personas que puedan participar, y será preciso que hayan prestado previamente su consentimiento expreso y escrito, una vez recibida la información adecuada⁸.

Dicha información debe incluir el objetivo y la metodología del estudio, los posibles beneficios para el paciente, los posibles efectos secundarios y el carácter voluntario de la participación, así como la posibilidad de retirarse en cualquier momento de éste, sin que por ello se altere la relación médico-paciente. Igualmente, deberá constar qué personas tendrán acceso a los datos del paciente, y debe hacer referencia a que se respetará la protección de datos de carácter personal^{10,11}.

Comités de ética de investigación

Los comités de ética de investigación clínica son los órganos independientes, de composición multidisciplinar, constituidos por profesionales sanitarios y no sanitarios, encargados de velar por la protección de los derechos, la seguridad y el bienestar de los sujetos que participan en la investigación, y además dar garantía pública de ello. Les corresponde evaluar los aspectos metodológicos, éticos y legales de los distintos tipos de proyectos de investigación que les sean remitidos.

Los aspectos que se valoran en la evaluación de un proyecto de investigación son los siguientes: el di-

seño metodológico, considerando si es adecuado para la alcanzar los objetivos planteados en el proyecto, la idoneidad de los investigadores y la adecuación de las instalaciones, el balance riesgo/beneficio, la justificación de los riesgos e inconvenientes previsibles en relación con los beneficios esperables, los métodos, los documentos que vayan a utilizarse para informar a los sujetos que participan en la investigación con el fin de obtener su consentimiento informado y la pertinencia social de la investigación⁸.

Investigación e innovación con datos de salud y tecnologías emergentes

Los intereses de la ciencia, de la tecnología y de la sociedad no deben prevalecer sobre los del individuo. Para ello, los comités de ética de investigación clínica deben analizar la validez científica de las propuestas y actuar como garantía de que la investigación y la innovación cumplen con los principios éticos y con los requisitos legales establecidos^{12,13}.

Inicialmente, los comités de ética de investigación clínica se crearon para evaluar ensayos clínicos con medicamentos y productos sanitarios, para luego valorar otros tipos de investigaciones y proyectos que aplican tecnologías emergentes, como la inteligencia artificial, los macrodatos o datos masivos (*big data*), la biometría y la realidad virtual, entre otras, así como el desarrollo de dispositivos y aplicaciones de salud¹⁴.

Los datos personales son el oro de nuestro tiempo y, entre ellos, los datos de salud, biométricos y sociodemográficos se consideran por la legislación como categorías especiales de datos que requieren la más alta protección, debido a que lo dicen todo sobre nosotros y podrían utilizarse con fines no deseados y dar lugar a discriminaciones encubiertas, con profundas implicaciones para la libertad de las personas y de las generaciones futuras^{12,15}.

El acceso a datos personales con fines asistenciales y de investigación lleva aparejado el deber de secreto del profesional sanitario para mantener la confidencialidad de la información, de manera que el tratamiento de los datos personales debe basarse en los siguientes principios: 'licitud, lealtad y transparencia' en relación con el interesado; 'limitación de la finalidad', es decir, que los datos se deben recoger con fines determinados, explícitos y legítimos; 'minimización de datos', que significa que los datos deben ser adecuados, pertinentes y limitados a lo que es necesario respecto a las finalidades para las que se tratan; 'exactitud', entendiendo que los datos serán exactos y, si fuera necesario, se actualizarán, y que se adoptarán todas las medidas razonables para que se supriman o rectifi-

quen sin dilación los datos personales que sean inexactos con respecto a los fines para los que se tratan; 'limitación del plazo de conservación'; e 'integridad y confidencialidad', esto es, que los datos sean tratados de forma segura¹¹.

Anonimización y seudonimización son dos conceptos que se confunden en ocasiones. Una de sus diferencias radica en las garantías que protegen los derechos de los interesados: mientras que el conjunto de datos anonimizados no está bajo el ámbito de aplicación del Reglamento General de Protección de Datos, el conjunto de datos seudonimizados y la información adicional vinculada con dicho conjunto de datos sí lo están¹³.

La información anónima es un conjunto de datos que no guarda relación con una persona física identificada o identificable, en tanto que la información seudonimizada es un conjunto de datos que no puede atribuirse a un interesado sin utilizar información adicional, requiere que dicha información adicional figure por separado y, además, que esté sujeta a medidas técnicas y organizativas destinadas a garantizar que los datos personales no se atribuyan a una persona física¹⁴.

En todo proyecto de investigación se tiene que realizar una evaluación del impacto de las operaciones de tratamiento en la protección de datos personales en los supuestos en los que así lo exige el Reglamento General de Protección de Datos¹⁶.

Investigación clínica en pediatría y poblaciones vulnerables

Las poblaciones vulnerables están constituidas por las personas que tienen alguna dificultad para tomar decisiones. La vulnerabilidad en los menores está vinculada a que no son capaces de defenderse por sí mismos ni de comprender la complejidad que conlleva participar en un ensayo o investigación clínica¹⁷.

Si una investigación en niños se evidencia como necesaria, se ha de procurar llevar a cabo cuando ya se haya realizado en adultos y se disponga de datos favorables que la avalen. Si por el tipo de investigación (enfermedades exclusivas de la infancia) no es posible tener datos de adultos, es aconsejable empezar por los niños más mayores y menos vulnerables¹⁸.

A pesar del indudable progreso de la medicina, los avances en terapéutica pediátrica se mantuvieron frenados por la actitud proteccionista de la legislación sobre estudios clínicos en pediatría. Esta situación empezó a cambiar alrededor de 2000, cuando se publicó por primera vez la guía para los ensayos

clínicos en la población pediátrica^{19,20}. Esta guía justifica los ensayos clínicos en la población pediátrica, pese a que representen una población vulnerable, por la necesidad de poder investigar medicamentos que redunden en su beneficio. Concreta que, para el propósito de la investigación clínica, los tres principios son: el respeto por las personas, la beneficencia y la justicia, es decir, los principios del *Informe Belmont*.

Los menores han de acompañar el consentimiento otorgado por sus padres o representantes legales con su asentimiento. Tanto el consentimiento como el asentimiento han de ser libres, no se puede incentivar económicamente la participación en un ensayo clínico, y han de ser fácilmente revocables sin consecuencias negativas para el paciente. Tanto el asentimiento como el consentimiento han de ser actuaciones buscadas voluntariamente por los investigadores y un proceso continuo que se debe mantener vivo a lo largo de todo el estudio, y cualquier objeción o queja del menor debe tenerse en cuenta²⁰.

En la hoja de información del participante en un ensayo clínico debe constar un apartado en el que diga que, cuando cumpla 18 años, podrá revocar el consentimiento informado otorgado por sus padres. Estas hojas deben realizarse para niños mayores de 12 años, los cuales deben dar su consentimiento. En el caso de estudios de investigación que no sean ensayos clínicos, a partir de los 16 años es el propio adolescente el que otorga el consentimiento, sin necesidad de que los padres firmen el documento. En el caso de ensayos clínicos, el consentimiento se podrá otorgar sólo a partir de los 18 años. En menores de 12 años no es preciso el asentimiento del niño, pero sí es recomendable realizar una hoja de información adaptada al niño: 'en la medida de su capacidad, el niño debe tener información y dar su consentimiento'²⁰.

Investigación clínica en enfermedades raras

Las enfermedades raras o poco frecuentes se definen por la Unión Europea como las que presentan una prevalencia menor de 5 casos por cada 10.000 habitantes. La dificultad del diagnóstico y la ausencia de tratamientos eficaces hacen especialmente necesaria la investigación en este campo, donde aparecen dificultades metodológicas derivadas del número reducido de casos, su gran heterogeneidad y los problemas asociados al reclutamiento²¹.

En la investigación de enfermedades raras, es fundamental acortar los plazos para realizar ensayos clínicos; con este fin, se han planteado diseños alternativos al ensayo clínico controlado, aleatorizado y de grupos paralelos, como los ensayos factoria-

les, adaptativos y cruzados, y las aproximaciones bayesianas. En los diseños adaptativos, el ensayo puede modificarse según los resultados obtenidos en los análisis intermedios, aumentando la eficiencia de los ensayos clínicos tradicionales al facilitar la selección de la dosis, reducir el número de pacientes expuestos a dosis no eficaces o potencialmente tóxicas, calcular de forma precisa el tamaño de la muestra y reducir tanto el tiempo como el coste del desarrollo clínico²².

Los retos en la investigación de enfermedades raras, causadas en su mayoría por alteraciones genéticas, van dirigidos a las nuevas tecnologías 'ómicas', al acceso a grandes bases de datos o a las terapias avanzadas, como la terapia génica. La creación de registros y biobancos, como plataformas de apoyo a la investigación, permite disponer de datos epidemiológicos fiables. También se han impulsado, iniciativas internacionales como RD Connect, plataforma integrada que conecta bases de datos, registros, biobancos y bioinformática clínica para la investigación en enfermedades raras^{23,24}.

Otro factor relevante en la investigación en enfermedades raras es la implantación de la historia clínica electrónica, que permite disponer de gran cantidad de datos de cada paciente, al tiempo que se han desarrollado herramientas informáticas capaces de procesar este enorme volumen de datos biomédicos, incluyendo los genómicos. Las técnicas de *big data* sanitario y la inteligencia artificial permiten la creación de algoritmos dirigidos a una detección, un diagnóstico y un tratamiento más exactos de las enfermedades raras, incluso en fases tempranas de la enfermedad, cuando aumenta la posibilidad de intervenir. Estos modelos predictivos, encuadrados en la denominada medicina personalizada y de precisión, deben validarse clínicamente antes de incorporarse a la asistencia^{25,26}.

De forma simultánea a estas ventajas potenciales, las tecnologías de análisis masivo de datos pueden suponer una fuerte amenaza para la intimidad, por lo que es esencial proteger la intimidad de los participantes y la confidencialidad de sus datos, teniendo en cuenta que, en enfermedades de muy baja prevalencia, datos teóricamente anonimizados, como diagnóstico y lugar de residencia, pueden ser suficientes para identificar inequívocamente a una persona.

Respecto al consentimiento informado, debe asegurarse su validez y la ausencia de presiones indebidas, garantizando una información fidedigna, evitando que los pacientes o sus representantes depositen expectativas excesivas en los posibles beneficios de la investigación.

Otro reto planteado es garantizar la transferencia rápida y eficaz de resultados de la investigación básica a la práctica clínica. Si no se difunden los resultados, existe el riesgo de repetir investigaciones similares, aunque los resultados previos no hayan sido favorables, por lo que se podría perjudicar a los participantes, enlenteciendo el progreso de la ciencia, consumiendo recursos esenciales y mermando la confianza de la sociedad en la investigación²².

Un punto fundamental es el papel de los pacientes y sus asociaciones en la investigación en enfermedades raras. Su implicación es imprescindible tanto para orientar la investigación a sus necesidades reales como para asegurar la participación. El enfoque centrado en el paciente es también relevante para los comités de ética de investigación clínica, que garantizan la protección de las personas que participan en la investigación.

El objetivo final de la investigación en enfermedades raras debe ser ampliar el conocimiento científico para conseguir que los pacientes tengan un diagnóstico exacto y dispongan de terapias adecuadas para su enfermedad. Las enfermedades raras implican, a menudo, graves discapacidades y muertes prematuras, por lo cual hacer buena investigación y no impedirla innecesariamente es un imperativo moral. Para ello, deben establecerse colaboraciones internacionales entre grupos de investigación para ampliar las opciones de reclutamiento y facilitar la captación de recursos. La utilización de las nuevas tecnologías genera grandes expectativas, pero su aplicación debe ir acompañada de un análisis riguroso que asegure su implementación según los más altos estándares éticos.

En resumen, para una investigación clínica ética y de calidad, los comités de ética de investigación clínica desempeñan un papel fundamental, y es clave la existencia de registros estandarizados de procesos y enfermedades y un buen uso de las tecnologías emergentes digitales y de la inteligencia artificial, de manera que se podrá reclutar con mayor rapidez a los participantes y realizar estudios en condiciones de práctica clínica habitual, aportando información sobre la efectividad y la seguridad a largo plazo de las intervenciones estudiadas.

Conflicto de intereses

La autora declara la no existencia de conflictos de intereses en relación con el presente artículo.

Bibliografía

1. Gracia D. Investigación clínica. En Gracia D, ed. Estudios de bioética. Profesión médica, in-

vestigación y justicia sanitaria. Ética y vida. Santafé de Bogotá: El Buho; 1998. p. 77-110.

2. Gracia D. Práctica clínica e investigación clínica. En Dal-Ré R, Carné X, Gracia D, eds. Luces y sombras en la investigación clínica. Madrid: Triacastela; 2013. p. 41-55.
3. World Medical Association. Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial (AMM): Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Asamblea General, 2013.
4. Belmont Report: Ethical Principles and Guidelines for the protection of human subjects of research. Washington: National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research. Federal Register 1979; 44: 23192-7.
5. Gracia D. Primum non nocere: el principio de no maleficencia como fundamento de la ética médica. Madrid: Real Academia Nacional de Medicina; 1990.
6. Annas GJ, Grodin MA. The Nazi doctors and the Nuremberg Code: human rights in human experimentation. Oxford: Oxford University Press; 1995.
7. Instrumento de ratificación del Convenio para la protección de los derechos humanos y la dignidad del ser humano con respecto a las aplicaciones de la biología y la medicina (Convenio relativo a los derechos humanos y la biomedicina), hecho en Oviedo el 4 de abril de 1997. Boletín Oficial del Estado, número 251, de 20 de octubre de 1999.
8. Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica. Boletín Oficial del Estado, número 159, de 4 de julio de 2007.
9. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Normas de Buena Práctica Clínica E6 (R2) (CPMP/ICH/135/95). Madrid: AEMPS; 1995.
10. Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los comités de ética de la investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos. Boletín Oficial del Estado, número 307, de 24 de diciembre de 2015.
11. Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y Garantía de los Derechos Digitales. Boletín Oficial del Estado, número 294, de 6 de diciembre de 2018.

12. De Lecuona I. Evaluación de los aspectos metodológicos, éticos, legales y sociales de proyectos de investigación en salud con datos masivos (Big Data). *Gaceta Sanitaria* 2018; 32: 576-8.
13. Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 27 de abril de 2016, relativo a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de estos datos y por el que se deroga la Directiva 95/46/CE (Reglamento general de protección de datos).
14. Lamela Domínguez JI. Investigación biomédica, big data y protección de datos. *Actualidad Jurídica Uría Menéndez* 2019; 52: 122-7.
15. De Lecuona I. Pautas para evaluar proyectos de investigación e innovación en salud que utilicen tecnologías emergentes y datos personales. Edicions de la Universitat de Barcelona. URL: http://www.bioeticayderecho.ub.edu/sites/default/files/documents/doc_evaluar-proyectos-salud.pdf. Fecha última consulta: 02.03.2023.
16. AEPD. Asistente para el análisis de riesgos y evaluaciones de impacto en protección de datos. URL: www.aepd.es/es/guias-y-herramientas/herramientas/gestiona-eipd. Fecha última consulta: 02.03.2023.
17. Ferrer Salvans P. Investigación clínica en poblaciones vulnerables. *Bioética y Debate* 2018; 83: 14-21.
18. Agencia Europea de Medicamentos. Ethical considerations for clinical trials on medicinal products conducted with the pediatric population. Recommendations of the ad hoc group for the development of implementing guidelines for Directive 2001/20/EC relating to good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use. Londres: European Medicines Agency; 2008.
19. Reglamento (UE) No 536/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de abril de 2014, sobre los ensayos clínicos de medicamentos de uso humano, y por el que se deroga la Directiva 2001/20/CE.
20. Boceta R, Martínez-Casares O, Albert M. El consentimiento informado en el menor maduro: comprensión y capacidad de decisión. *An Pediatr (Barc)* 2021; 95: 413-22.
21. Ayuso C, Dal-Ré R, Palau F. *Ética en la investigación de las enfermedades raras*. Madrid: Ergón; 2016.
22. Alfonso Farnós I, Alcalde Bezhold G. Clinical research in rare diseases: new challenges, opportunities and ethical issues. *An Pediatr (Engl Ed)* 2020; 93: 219-21.
23. De Abajo F, Feito L, Júdez J, Martín MC, Terracini B, Pampols T, et al. Directrices éticas sobre la creación y uso de registros con fines de investigación biomédica. *Rev Esp Salud Pública* 2008; 82: 21-42.
24. Real Decreto 1716/2011, de 18 de noviembre, por el que se establecen los requisitos básicos de autorización y funcionamiento de los biobancos con fines de investigación biomédica y del tratamiento de las muestras biológicas de origen humano, y se regula el funcionamiento y organización del Registro Nacional de Biobancos para Investigación Biomédica. Boletín Oficial del Estado, número 290, de 2 de diciembre de 2011.
25. Alcalde G, Alfonso I. Utilización de tecnología Big Data en investigación clínica. *Revista de Derecho y Genoma Humano* 2019; número extra: 55-83.
26. Organización Mundial de la Salud. Proyecto de estrategia mundial sobre salud digital 2020-2025. (2020). URL: https://www.who.int/docs/default-source/documents/200067-lb-full-draft-digital-health-strategy-with-annex-cf-6jan20-cf-rev-10-1-clean-sp.pdf?sfvrsn=4b848c08_2. Fecha última consulta: 02.03.2023.