

---

# El diplomado en enfermería en los ensayos de fase I

---

B. Ugena

Institut Municipal d'Investigació Mèdica (IMIM). Barcelona.

## Introducción

---

La administración inicial de un fármaco a una persona sana es lo que de forma general se denomina ensayo clínico de fase I. Excepcionalmente el sujeto de la fase I puede ser un enfermo, como sucede en el caso de ensayos con fármacos para el tratamiento del cáncer.

Los estudios de fase I tienen como objetivo principal estudiar la farmacocinética y la tolerancia del fármaco, aunque cada vez es más frecuente la obtención de datos farmacodinámicos. La mayoría de estudios de fase I se realiza en unidades de farmacología clínica y son promovidos por la industria farmacéutica, aunque también estas unidades pueden promover investigaciones propias con fármacos.

En la práctica diaria, aunque pueda parecer lo contrario, las personas que participan en los ensayos de fase I suelen correr un mínimo riesgo ya que esencialmente son estudios muy bien controlados tanto desde el punto de vista científico (diseño, criterio de selección, etc.) como ético. Además, las unidades de farmacología clínica donde se realizan poseen unas características en cuanto a estructura física, equipamiento y personal que hace que la materialización de estos estudios se realice cuidadosamente y bajo continua supervisión<sup>1</sup>.

Las unidades de farmacología clínica están compuestas por un equipo multidisciplinario en el que no falta el profesional de enfermería, que debe compartir tareas y responsabilidades con el resto del equipo.

Las responsabilidades específicas del profesional de enfermería en el desarrollo de los ensayos clínicos de fase I se incluyen en todas las etapas del desarrollo de los mismos, que van desde la realización del protocolo hasta el informe final<sup>2-4</sup> (tabla I).

## Etapas de la realización de un ensayo clínico en fase I

---

La realización de un ensayo clínico se puede dividir en las siguientes etapas: redacción del protocolo; aprobación del protocolo; realización del estudio; tratamiento de los resultados, e informe final.

### *Redacción del protocolo*

El protocolo es el documento escrito bajo cuyas premisas se realizará el ensayo. Describe la metodología, especifica el diseño, la administración de la medicación, etc. El protocolo debe ser cumplido por todos los participantes en el estudio.

En las reuniones en las que se discuten los aspectos metodológicos y técnicos del estudio, las dosis del fármaco a emplear, controles, etc., no siempre se considera la presencia del profesional de enfermería. Es práctica habitual que le lleguen versiones muy avanzadas del protocolo si no la versión definitiva para su lectura y sin posibilidad de introducir comentario alguno. Creemos necesario resaltar que, si bien es cierto que el profesional de enfermería no cuenta con unos extensos conocimientos básicos que le permitan asumir toda la información, no es menos cierto que debido a la implicación que

TABLA I  
ETAPAS DEL DESARROLLO  
DE UN ENSAYO CLÍNICO EN FASE I

---

- A. Redacción del protocolo
  - B. Aprobación del protocolo
  - C. Materialización del estudio
  - D. Resultados
  - E. Informe final
-

tendrá en la materialización del estudio y control del mismo, necesita conocer datos sobre el estudio desde etapas tempranas, lo que redundará tanto en la integración en el equipo como en la calidad del trabajo.

El profesional de enfermería, por sus conocimientos y experiencia práctica, se puede responsabilizar, en cuanto a la redacción del protocolo se refiere, de los apartados correspondientes a identificación y administración de los fármacos en estudio, procesamiento de muestras, realización del cuaderno de recogida de datos<sup>5</sup> y redacción de la información que por escrito se dará al sujeto del estudio. Tener un buen cuaderno de recogida de datos (CRD) es muy importante, puesto que permitirá registrar y evaluar los datos de lo que se pretende estudiar. Debe ser fácil y simple de cumplimentar, y permitir el registro inequívoco de todos los datos exigidos en el protocolo, así como la identificación de la persona que los ha registrado. Lo ideal para seguir las normas de las buenas prácticas clínicas sería cumplimentar los CRD por triplicado o cuadruplicado con papel autocopiable y firmados por el investigador. Las variables irán codificadas y existirán unas normas para unificar su cumplimentación y evitar al máximo los errores.

El contenido del cuaderno de recogida de datos se adaptará a las necesidades del protocolo, pero en general constará de: un apartado para la fase de selección (exploraciones basales, criterios de inclusión-exclusión), hojas para los controles durante la sesión (clínicos, analíticos, complementarios), hoja de registro de las muestras para farmacocinética, evaluación de posibles reacciones adversas, un registro para los posibles abandonos y una hoja de observaciones para las incidencias del estudio. Además, y de forma obligatoria, contendrá como anexo y entre otros el consentimiento del sujeto por escrito, según consta en la Orden Ministerial del 3/08/1982 sobre ensayos clínicos.

Hasta hace unos 2 o 3 años en nuestro país la información que un sujeto de ensayo clínico recibía era de forma verbal. Actualmente y sin que sea una exigencia legal, los comités de ensayos clínicos que valoran los estudios y la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios (DGFPS) recomiendan y de alguna forma exigen la información por escrito.

La información que va a recibir el sujeto del estudio debe ser completa y comprensible para él. Las personas que participan en este tipo de estudios no tienen por qué tener conocimientos de medicina y menos de farmacología por

lo que la información se redactará de forma clara y sencilla sin utilizar tecnicismos.

Esta información comenzará por identificar a los investigadores y título del estudio. Explicará los objetivos y la naturaleza del ensayo, así como el fármaco/s que le va a ser administrado, grupo farmacológico, principales indicaciones y posibilidades de efectos secundarios. Informará sobre todos los procedimientos del estudio y técnicas que se le van a realizar así como de los posibles riesgos. La metodología será clara; de que el sujeto entienda la importancia de horarios, asistencia a las sesiones y su participación, dependerá la buena realización del mismo. Debe también contener los beneficios derivados de la participación así como asegurar que en caso de retirada voluntaria del estudio no existirá «represalia» alguna. Dicha retirada también podrá producirse si el responsable del estudio así lo decidiese, por seguridad del voluntario, transgresión de las normas, etc.

Se asegurará la confidencialidad de la identidad del sujeto, así como de sus datos. Se hará constar la existencia de un seguro por parte del promotor que cubrirá cualquier percance derivado del fármaco en estudio o de los procedimientos. También se le informará de la posibilidad de pedir aclaraciones siempre que lo necesite y se le proporcionarán unos teléfonos de los investigadores y/o del servicio de urgencias del centro donde esté ubicada la unidad de farmacología por si fuera del horario de las sesiones necesitase asistencia médica. Por último, se hará constar que se cuenta con los permisos del comité de ensayos clínicos y de la DGFPS<sup>3,6</sup> (tabla II).

Debido a que la mayoría de ensayos son promovidos por la industria farmacéutica, muchos

TABLA II  
CONTENIDO DE LA INFORMACIÓN  
QUE SE ENTREGA POR ESCRITO  
A UN SUJETO DE UN ENSAYO CLÍNICO  
DE FASE I

Título del estudio
Identificación de los investigadores
Objetivos y naturaleza del ensayo
Fármaco / s a administrar
Metodología a seguir
Riesgos / teléfono seguridad / seguro
Confidencialidad de los datos
Voluntariedad de participación / retirada
Contraprestaciones
Comité de ética

protocolos llegan ya confeccionados (consensuados con el investigador principal) a las unidades de farmacología clínica, por lo que el papel que la enfermera de las mismas puede desarrollar es el de revisión del protocolo, asegurándose de que puede llevarse a cabo así como de que la información para el sujeto es completa y comprensible.

#### *Aprobación del protocolo*

En nuestro país previamente al inicio de un ensayo clínico es preceptivo por ley la obtención del permiso del comité de ensayos clínicos del centro en que se va realizar y de la autorización de la DGFP del Ministerio de Sanidad y Consumo<sup>7</sup>. La realización de estos trámites pudiera ser responsabilidad de enfermería. Así mismo y teniendo en cuenta que en la nueva composición de estos comités se contempla al profesional de enfermería, no estaría desacertado su incorporación a los mismos.

#### *Realización del estudio*

Una vez obtenidos los permisos pertinentes se puede iniciar el ensayo clínico.

Es en esta etapa en la que el profesional de enfermería asume el papel de coordinador del resto del equipo para llevar a cabo el estudio; lleva el calendario de entrevistas, planifica la selección de los voluntarios, se responsabiliza de establecer relación con el monitor o con el CRA para la entrega del fármaco en estudio, etc.

Durante la materialización del estudio se pueden distinguir dos fases, la fase de preparación y la de realización material propiamente dicha.

Durante la fase de preparación es responsabilidad del profesional de enfermería la preparación de la sala en la que se realizará el estudio, controlando las condiciones climáticas y de luz durante las sesiones. Así mismo, responderá del buen funcionamiento de todos los aparatos necesarios para la realización del ensayo como pueden ser centrifugas, congeladores, monitores de constantes vitales así como aquellos equipos necesarios para la realización de pruebas específicas.

A pesar de que en la literatura se encuentran pocos casos de muerte en voluntarios de fase I<sup>8,9</sup>, es imprescindible contar con un equipo de reanimación (monitor cardíaco, desfibrilador, oxígeno, material de intubación, fármacos adecuados, etc.) con el que se debe estar familiarizado y que siempre deberá estar listo para ser utilizado.

El etiquetado y la preparación de tubos para la recogida de muestras para cinética así como la forma de almacenamiento deben ser realizados de forma impecable puesto que es uno de los parámetros más importantes estudiados en esta fase tan temprana de desarrollo de un medicamento.

Deberá establecerse los mecanismos más eficaces para el control de los fármacos en estudio que, como es preceptivo, estarán depositados en el servicio de farmacia. El profesional de enfermería será el responsable de llevar al día una libreta del ensayo en la que deben estar registradas las firmas o iniciales de las personas que participarán en el estudio. Esta libreta recogerá día a día las incidencias del mismo, entrega de medicación, recogida por parte del promotor de las muestras para cinética, reuniones, etc.

La fase de realización propiamente dicha es un proceso laborioso que será cuidadosamente realizado y supervisado, tanto para conseguir una buena calidad en los resultados del estudio como por la seguridad del sujeto del mismo. Comprende la selección de los voluntarios, obtención del consentimiento informado, administración del tratamiento, controles durante las sesiones, extracciones para cinética, administración de tests o pruebas y seguimiento al alta (tabla III).

#### **Selección de los sujetos**

Habitualmente la unidad de farmacología clínica cuenta con un «archivo de voluntarios» en el que constan sus características (fumador o no, etc.) así como la fecha del último estudio en el que participó. El profesional de enfermería contacta telefónicamente con ellos y les solicita su participación, por lo que se convierte

TABLA III  
ETAPAS DE LA REALIZACIÓN  
DE UN ENSAYO EN FASE I

- |   |
|---|
| 1. Selección de los sujetos               |
| 2. Obtención del consentimiento informado |
| 3. Administración del fármaco             |
| 4. Control de las sesiones del estudio    |
| Toma de constantes vitales                |
| Administración de test                    |
| Detección de reacciones adversas          |
| Cinética                                  |
| Cumplimentación del CRD                   |
| Seguimiento a alta                        |

en la primera persona del equipo que informa al sujeto sobre el tipo de estudio y su desarrollo. De ahí deriva la importancia del conocimiento del protocolo, no sólo de los procedimientos que se realizarán durante las sesiones sino del fármaco y sus características.

La selección de los sujetos se realiza generalmente por historia clínica, exploración física, analítica general y ECG, así como pruebas específicas que se pueden requerir dependiendo del tipo de fármacos a estudiar. En todo momento colaborará con el equipo médico que la realiza.

### **Consentimiento informado**

El consentimiento informado es el documento que asegura la observación de uno de los principios básicos de la bioética, el principio de autonomía. Al firmar el consentimiento, el sujeto del estudio manifiesta que ha sido informado, que participa de forma libre y voluntaria y que podrá retirarse en cualquier momento que lo considere oportuno. Es importante asegurar que el voluntario ha entendido todos los procedimientos que se le realizarán, la metodología a seguir, así como la normativa en cuanto a prohibiciones que este tipo de estudios conlleva sobre consumo de tabaco, alcohol, etc. Por ello, es recomendable antes de la firma del consentimiento, asegurarse del grado de comprensión que sobre el estudio tiene el voluntario mediante un pequeño test.

En el caso de que los sujetos de los ensayos sean enfermos puede ser requerida la presencia de la enfermera para actuar como testigo, puesto que cuando se ensaya con personas enfermas la legislación vigente<sup>7</sup> exige un testigo que asegure que el sujeto ha sido informado. Se convierte así en la persona que debe velar por los intereses del sujeto del estudio, por ello se asegurará de que la investigación cumple con los principios básicos de la bioética que son los de autonomía, beneficencia, no maledicencia y justicia<sup>9</sup> (tabla IV), además, evidentemente, de todos los requisitos científicos.

### **Administración del fármaco**

En general, el profesional de enfermería asume la primera responsabilidad en cuanto a la preparación y administración del fármaco en estudio; es por ello que habrá estudiado y revisado la farmacología del producto así como la so-

lubilidad, diluyente necesario, conservación, etc., además de realizar la preparación y administración, según consta en el protocolo.

Antes de la administración realizará una evaluación del sujeto asegurándose de que cumple todos los requisitos previos a la misma, como, por ejemplo, las horas de ayuno, el uso de medicación previa, etc.

### **Control durante las sesiones del estudio**

Durante el desarrollo del estudio, el profesional de enfermería realizará los controles previstos por el protocolo como toma de constantes vitales, administración de tests, etc.

#### *Detección de reacciones adversas*

Un importante aspecto de los estudios en fase I es el reconocimiento y tratamiento de las posibles reacciones adversas o indeseables; el profesional de enfermería deberá, por tanto, tener un buen conocimiento de farmacología.

El profesional de enfermería como administrador de tratamiento y persona que permanece controlando al sujeto durante el estudio, está en una óptima posición para observar y detectar la posible aparición de reacciones adversas. En caso de aparición deberá monitorizarlas, identificarlas, registrarlas y comunicarlas. La mayoría de protocolos tiene prevista su posible aparición y adjunta cuestionarios que mediante verbalización espontánea del sujeto o pregunta establecida ayudan a su posible detección.

#### *Cinética*

Realizará las extracciones establecidas en el protocolo, teniendo en cuenta el cumplimiento estricto del horario. Procesará las muestras y las almacenará adecuadamente hasta el momento de su análisis.

#### *Cumplimentación del cuaderno de recogida de datos*

Todos los datos que se obtengan de la realización del ensayo deben ser cuidadosamente anotados en el CRD. El profesional de enfermería deberá asegurarse de que todos los apartados han sido cumplimentados así como registradas las incidencias que a lo largo de la sesión hubieran podido aparecer. Se responsabiliza del archivo de los mismos.

TABLA IV  
PRINCIPIOS DE BIOÉTICA

Principio de justicia
Principio de beneficencia
Principio de no maledicencia
Principio de autonomía

### Seguimiento

En caso de que días después de finalizadas las sesiones se requiera la presencia del voluntario para un último control, se asegurará de su comparecencia.

### Resultados

Una vez finalizada la materialización del estudio queda una labor ardua y a veces pesada del tratamiento de datos, en los que el profesional de enfermería debe participar como un miembro más del equipo. Los datos del cuaderno de recogida de datos antes de su tratamiento estadístico deberán ser verificados, se detectarán los posibles errores, códigos inadecuados, existencia de variables incompletas y se comprobará si existe una explicación a los posibles fallos de cumplimentación consultando la hoja de observaciones o incidencias que forma parte del cuaderno de recogida de datos. Una vez asegurada la fiabilidad y contenido de los datos, se procederá a su tratamiento estadístico e interpretación posterior.

### Informe final

La responsabilidad final del informe es del investigador, lo que no excluye que el profesional de enfermería participe en la redacción de los apartados correspondientes a administración del fármaco, técnicas realizadas y tratamiento y procesamiento de las muestras. Así mismo debería asistir junto con el resto del equipo a las discusiones previas a que hubiera lugar en la redacción del informe final.

### Formación del diplomado en enfermería en la unidad de farmacología clínica

Vemos que el profesional de enfermería posee unos conocimientos y habilidades que le capacitan para realizar ensayos clínicos y su coordinación en determinados momentos. Además, y debido a su conocimiento de la metodología y de la realización de este tipo de estudios está

TABLA V  
FORMACIÓN DEL DIPLOMADO  
EN ENFERMERÍA EN FARMACOLOGÍA  
CLÍNICA

Farmacología (experimental y clínica)
Metodología de la investigación
Legislación de ensayos clínicos
Estadística
Bioética

en una posición óptima para la formación de los nuevos miembros del equipo, independientemente de su formación, sobre todo en la realización del estudio así como en cuanto a la elaboración de cuadernos de recogida de datos, cumplimentación, etc.

Respecto a la formación de los profesionales de enfermería en este campo, en la práctica está todo por hacer, ya que estos aprenden trabajando. Sería conveniente, pues, establecer unos programas de formación dentro de la unidad, al mismo tiempo que para acceder a ella podrían exigirse ciertos requisitos como por ejemplo experiencia en servicios de cuidados intensivos y/o urgencias. Los profesionales de enfermería que han estado en dichos servicios están acostumbrados a observar y hacer valoraciones de la situación de los pacientes, así como a actuar con rapidez y decisión.

En cuanto a la formación sería necesario establecer un tipo de programa (tabla V) que contemplase conocimientos básicos sobre farmacología experimental, lo que le permitiría una mejor comprensión de los estudios de fase I, ampliación de los conocimientos de farmacología clínica, metodología, estadística, legislación sobre ensayos clínicos y bioética por las repercusiones que este tipo de estudios tiene en el ser humano. En algunos países se realiza formación en este sentido (cursos dirigidos a Clinical Research Associate, etc.) y en algunos se ha dado un paso más, con la instauración de la figura de la «nurse coordinator»<sup>4</sup> profesional que, como su nombre indica, realiza la coordinación general del estudio.

En estos momentos al profesional de enfermería se le pueden abrir nuevas perspectivas en la realización de estudios en fase I, con la instauración de las buenas prácticas clínicas de obligado cumplimiento según la Ley del Medicamento de diciembre de 1990<sup>11</sup>. Es quizá la persona idónea para responsabilizarse de su instauración y seguimiento tanto por sus conocimientos como por su implicación en la realización de este tipo de estudio.

## Conclusión

Como podemos comprobar, el papel del profesional de enfermería en el equipo de fase I es amplio y no exento de responsabilidad a pesar de que algunos autores discuten su papel y hasta su presencia en las unidades de farmacología clínica en las que se realizan ensayos en fase I.

La preparación técnica que posee hace que en algunos casos pueda ser visto como mero ejecutor de técnicas, lo que le supone poca satisfacción en el trabajo y algunas veces incomodidad dentro del equipo. Una formación adecuada y su participación temprana en la realización del protocolo y su asistencia a las reuniones tanto de preparación como de evaluación, harán que un profesional que muchas veces es considerado como «la/el ayudante» se convierta en un colaborador del equipo.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Jaillon P, Thiercelin JF, Demarez JP. Organisation d'une unité pour les essais de phase I. *J Pharmacol (Paris)* 1986; 17 (supl. 1): 4-11.
2. Mullin SM, Warwick S, Akers M et al. An acute intervention trial: The research nurse coordinator's role. *Control Clin Trials* 1984; 5: 141-156.
3. Melink TJ. Phase I trials: Role of the nurse investigator. En: Muggia FM, ed. *Cancer chemotherapy: Concepts, clinical investigations and therapeutic advances*. Boston, Kluwer Academic Publishers, 1988; 105-124.
4. Eaton T, Pratt CM. A clinic's perspective on screening, recruitment and data collection. *Stat Med* 1990; 9: 137-144.
5. White-Hershey D, Nevidjon B. Fundamentals for oncology nurse/data managers-preparing for a new role. *Oncol Nurs Forum* 1990; 17: 371-377.
6. Lo B, Feigl S, Cummins S, Hulley SB. Addressing ethical issues. En: Hulley SB, Cummings SR, eds. *Designing clinical research; an epidemiologic approach*. Baltimore, Williams & Wilkins, 1988.
7. Orden de 3 de agosto de 1982 por la que se desarrolló el Real Decreto 941/1978 sobre ensayos clínicos en humanos.
8. Darragh A, Kenny M, Lamb R, Brick I. Sudden death of a volunteer. *Lancet* 1985; 1: 93-94.
9. Death of a volunteer. *Br Med J* 1985; 290: 1.369-1.370.
10. Gracia D. *Fundamentos de bioética*. Madrid, Eudema, 1989.
11. Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento. Título tercero de los ensayos clínicos. Capítulo único, art. 65, punto 6.

## DISCUSIÓN

M. GARCÍA DEL VALLE: Quería preguntarle si los voluntarios sanos pueden llegar a profesionalizarse, en el sentido de que acumulen un ensayo tras otro. Y más teniendo en cuenta que como usted ha mencionado existen ficheros de voluntarios.

B. UGENA: Quizá no me he expresado bien. La profesionalización no puede producirse, en primer lugar, porque el nivel de la remuneración económica no lo permite, ya que lo único que se pretende es compensar las molestias del estudio. En cuanto al fichero de voluntarios quisiera aclarar que se trata de un fichero muy extenso y que cada voluntario participa como máximo en dos/tres ensayos clínicos al año.

F. GARCÍA ALONSO: Quisiera aclarar para los que no conocen a B. Ugena que ella representa una situación excepcional que por desgracia no es ni muchísimo menos representativa del papel de la enfermería en estudios de fase I en España.

Dicho esto me gustaría resaltar lo que ha comentado en su presentación sobre la importancia de preservar la intimidad de los voluntarios sanos y no exponerlos por ejemplo a la curiosidad de las personas que visitan la unidad. ¿Qué tipo de medidas podrían tomarse, en su experiencia, para evitar este tipo de situaciones?

B. UGENA: A nosotros se nos ha planteado este problema a raíz del laboratorio *anti-doping* vecino a la unidad, razón por la que recibimos muchas visitas. Lo que hacemos es preguntar a los voluntarios del estudio si les importa que entren a mirar la sala, y cómo se realiza un ensayo. Si nos dicen que les importa, no entran, si no les importa, entran. Si hay algún sujeto concreto que no lo desea, lo que hacemos es trasladarlo a la sala de al lado, que es el comedor, y cerrar la puerta. Es decir, nosotros hemos optado por preguntar directamente a los participantes en el estudio. Lo mismo hacemos cuando recibimos la visita de un

promotor. Quizá lo mejor sería no admitir visitas durante la realización del ensayo.

M.A. SERRANO: Me gustaría hacer una pregunta en relación con la propuesta de formación y los conocimientos que debería tener el personal de enfermería. La cuestión es ¿cuál sería la vía de selección del personal de enfermería para centros de fase I? ¿deberían exigirse unos requisitos previos para acceder a la fase de formación?

B. UGENA: Es un poco difícil, porque esta especialidad no existe, ni creo que exista en un futuro inmediato. Cuando se convocó la plaza que ocupo actualmente, la convocatoria decía simplemente: enfermera, 3 años de experiencia, conocimientos básicos de inglés y que pueda viajar. Yo añadiría experiencia en UCI, o urgencias, ya que los profesionales de estos dos departamentos están habituados, especialmente en urgencias, a actuar rápidamente. Otro aspecto a tener en cuenta serían las publicaciones que reflejan al menos un cierto interés por la investigación. También valoraría los conocimientos sobre estadística o metodología.

J. NIETO: Quisiera felicitar a B. Ugena por su brillante exposición y, aunque ya ha quedado claro al principio, creo que conviene insis-

tir en que las tareas que el profesional de enfermería puede realizar en el ensayo clínico no se limitan a la fase I sino que abarcan multitud de aspectos de la farmacología clínica. Me gustaría, además, hacerle una pregunta ya que usted tiene muchas más experiencia en fase I: ¿cómo opina que puede influir el «encierro» de los voluntarios de fase I en el desarrollo del ensayo?

B. UGENA: Para mí, los posibles problemas derivados de que los voluntarios deban pasar muchas horas en la unidad dependen de la dinámica que se establezca en el grupo. Por lo general, nosotros no hemos tenido problemas en este sentido.

J. GIMÉNEZ HERNÁNDEZ: Quisiera insistir en el aspecto de la intimidad de los participantes en un ensayo clínico porque creo que es fundamental. El consentimiento para participar en un ensayo clínico no es una especie de fórmula que permite todo tipo de actuaciones sobre una persona. Efectivamente, el respeto a la confidencialidad y la intimidad de las personas es un derecho esencial de la persona. Sin embargo, es cierto que quizá en España no tenemos una gran sensibilidad para los temas de confidencialidad. La verdad es que, normalmente, casi nadie protesta por ello.