

nº actual	nºs anteriores	información	organigrama	suscripción	patrocinadores
normas	cartas	consultas	foros	enlaces	inicio

contenido

artículo original

Cuarto artículo de la serie dedicada al tema de la [Elección del grupo control: tipos de diseños y recomendaciones](#), por el Dr. Carlos Brotons, Coordinador científico, CAP Sardenya/Asociación de Investigación clínica (AIC).

revisiones bibliográficas

Resúmenes de artículos recientes sobre [metodología, gestión y ética](#) de los ensayos clínicos. Sección a cargo de Inma Fuentes, Roser Llop y Pilar Hereu.

noticias

Reunión del [European Forum for Good Clinical Practice](#)

foros ICB digital

Se describe en detalle el funcionamiento y se accede a los contenidos de esta sección en [foros de ICB digital](#).

próximo número

nº 19 – enero de 2004

artículo original

Elección del grupo control (4). Tipos de diseños. Recomendaciones.

En esta cuarta nota sobre la ICH-E10, se hace una introducción general sobre la evidencia aportada por cada tipo de diseño para situar los comentarios de la directriz a propósito del control externo. A continuación, se expone nuestro parecer sobre el papel que los estudios retrospectivos desempeñan en farmacología. Finalmente, se resumen las recomendaciones de la directriz en la elección del grupo control.

Evidencia aportada por cada tipo de diseño

Los diferentes tipos de estudios de investigación se pueden clasificar según su robustez en la inferencia de eficacia farmacológica en cuatro categorías, cada una con un grado de recomendación. La evidencia más robusta es la basada en los metaanálisis y ensayos clínicos, y la menos robusta es la basada en las opiniones de expertos o comités (cuadro 1).¹

Cuadro 1. Nivel de evidencia científica y grado de recomendación

Nivel de evidencia científica	Grado de recomendación
Ia. Metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados	A
Ib. Al menos un ensayo clínico aleatorizado	
IIa. Estudio prospectivo comparativo sin aleatorizar	B
IIb. Estudio quasi experimental	
III. Estudios observacionales	
IV. Opiniones de expertos, comités, autoridades de prestigio	C

Los estudios de controles externos y los estudios de casos y controles se encmarcarían dentro del tipo IIa y III respectivamente.

Control externo

Se trata de un tipo de diseño habitualmente prospectivo donde se compara un grupo de pacientes que recibe el tratamiento experimental con un grupo externo de pacientes con otro tratamiento. Por externo se entiende que pueden ser tratados simultáneamente en un entorno diferente, o bien haber sido tratados con anterioridad, también llamado control histórico.

Cabe destacar, entre sus ventajas, que todos los pacientes incluidos proporcionan información de la eficacia y seguridad del tratamiento en estudio. Y entre sus desventajas, que no pueden ser ni enmascarados –por lo que están sujetos a sesgos por parte del paciente, del observador o del estadístico– ni aleatorizados– por lo que es más difícil garantizar la plena comparabilidad entre los grupos.

El control externo puede ser explícito, definido mediante un registro específico de pacientes, o implícito o no-definido, que se basa en el conocimiento general que había sobre la condición o enfermedad y sus posibles intervenciones terapéuticas.

La directriz considera en este tipo a los ensayos que utilizan como control la situación antes del tratamiento, ya que se basan en el conocimiento previo, externo, de que esta situación basal es una buena medida de lo que habría sido la evolución de un hipotético grupo no tratado. Para que el diseño antes-después tenga capacidad de convicción, esta premisa debería ser universalmente aceptada, como podría ser el caso de la anestesia, la cardioversión o la intervención de cataratas.

Naturaleza de la pregunta sobre tolerabilidad

En ocasiones, la investigación sobre tolerabilidad nace, no a partir de un nuevo tratamiento en el que se debe estudiar, prospectivamente, sus efectos, sino a partir de cierto acontecimiento adverso (AA) del que se debe analizar sus posibles orígenes. Al partir de una consecuencia, el AA, la pregunta es, por su naturaleza, retrospectiva: ¿cuál o cuáles han sido las causas de este AA?. Además, las posibles causas ya han sucedido, por lo que, si los datos están recogidos, el diseño natural del estudio es, también, retrospectivo, siendo el de casos y controles una buena opción. Nótese que, por esta condición retrospectiva, el control no lo es ahora de un tratamiento, como en los prospectivos, sino de una enfermedad. En un diseño prospectivo el origen de la pregunta es una causa, un tratamiento del que se desean conocer sus efectos. Así, en un ensayo clínico, se diseña un grupo con el tratamiento control para cuantificar el efecto. En un diseño retrospectivo, en cambio, la pregunta parte de un efecto (AA) del que se desea conocer su(s) causa(s). Así, se buscan individuos sin la enfermedad en los que cuantificar las posibles causas.

De acuerdo con el cuadro 1, este tipo de estudios aporta un moderado grado de evidencia científica. Nunca podrán ser aleatorizados y están sujetos a diversos sesgos (ver cuadro 2). Sin embargo, para estudiar la tolerabilidad, son muy relevantes: por un lado la información ya existe, lo que puede permitir tomar decisiones con la rapidez requerida. Por otro, la baja incidencia del AA puede exigir un EC con un tamaño muestral imposible. En nuestra opinión, estos estudios deben estar sometidos a los mismos niveles de calidad científica que se le exigen a un EC. En concreto, para poder considerar probada una hipótesis, esta debe ser previa, independiente de los resultados: debe seguirse fielmente un protocolo con un único objetivo y con un análisis principal claramente definidos.

Tipos de controles en los estudios casos y controles

Los controles deben ser representativos de la misma población de los casos y comparables a éstos en el sentido de que su nivel de exposición al factor no altere su probabilidad de ser seleccionados.

Si se seleccionan de la población general son más representativos, pero requieren más recursos y las respuestas podrían ser menos precisas. Si se seleccionan de la población demandante (atención primaria o ingresada en hospital) son más económicos, muestran mayor participación y se hace menor el sesgo de memoria, pero la exposición al factor puede ser mayor o menor que en la población (sesgo de selección). Para disminuir la posibilidad de que la exposición al factor esté sesgada, se suele aconsejar un mayor número de controles, hasta un máximo de 5.² El cuadro 2 muestra dos ejemplos de sesgos.

Cuadro 2. Dos ejemplos de sesgos en estudios de casos y controles

- (1) Al estudiar la relación entre consumo de fármacos y presencia de cáncer de páncreas, es más probable que los pacientes que han presentado la enfermedad recuerden con mayor detalle todos los fármacos consumidos, que los del grupo control (sesgo de memoria).
- (2) Al analizar la aparición de gastroenteritis durante el primer año de vida según la lactancia materna (expuestos: tres o más meses; y no expuestos, menos de tres meses) el entrevistador, para favorecer la obtención de asociación (sesgo del entrevistador), podría, en un sujeto con exposición límite (en torno a los tres meses), tender a incluirlo como no expuesto si se tratara de un caso, o como expuesto si se tratara de un control.

En los estudios de farmacoepidemiología es frecuente la utilización de grandes bases de datos provenientes de consultas de atención primaria, mutuas aseguradoras, u otros, que han sido previamente validadas para su utilización en investigación. De estas bases de datos se extraen los pacientes que cumplen con los criterios de definición de caso, y se emparejan con los controles. Si la base de datos contiene todas las variables relevantes, un modelo multivariante de regresión permitirá controlarlas.^{3,4}

Recomendaciones de la directriz en la elección del grupo control

La directriz proporciona dos esquemas útiles para dirigir la discusión sobre la elección del grupo control en un desarrollo concreto.

Así, presenta una tabla que recuerda que en un mismo EC puede usarse más de un tipo de control y da consejos sobre cuál incluir en función de la finalidad del EC. Esta tabla se puede resumir perfectamente en los siguientes tres consejos: si el objetivo es proporcionar una medida absoluta del efecto, el estudio deberá incluir un grupo placebo; si el objetivo es comparar terapias, deberá incluir un control activo; y si el objetivo es establecer una relación entre la dosis y la respuesta, deberá incluir varias dosis del tratamiento en estudio.

Finalmente, presenta una figura con un diagrama de flujo sobre las diferentes opciones de grupo control que aparecen en función de las tres preguntas cruciales que, previamente, deben haber sido valoradas: (1) ¿existe un tratamiento de eficacia demostrada?; (2) este tratamiento, ¿evita mortalidad o morbilidad irreversible?; y (3) ¿existe sólida evidencia histórica de EC con sensibilidad a los efectos del tratamiento?.

Referencias

1. Orozco Beltrán D, Quirce Andrés F. Estudios analíticos en la práctica clínica. En: Gómez de la Cámara A. Manual de medicina basada en la evidencia. Madrid. *Jarpyo Editores, S.A.* 1998;115-129.
 2. Pérez Gutthann S, García Rodríguez LA, Castellsagué J, Duque Oliart A. Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism: population based case-control study. *BMJ* 1997;314:796.
 3. Cobo E. Inclusión de variables en modelos multivariantes. *Med Clin (Barc)* 2002;115:230-7.
-

Carlos Brotóns. Coordinador científico, CAP Sardenya/Asociación de Investigación clínica (AIC).

cbrotons@eapsardenya.net

revisiones bibliográficas**metodología**

- Song F, Altman DG, Glenny A-M, Deeks JJ. Validity of indirect comparison for estimating efficacy of competing interventions: empirical evidence from published meta-analyses. *BMJ* 2003;326:472-5.

Para establecer la validez de las comparaciones indirectas ajustadas para estimar la eficacia de determinadas intervenciones, los autores confrontaron las comparaciones directas de los ensayos clínicos con una comparación indirecta ajustada a partir de su efecto relativo frente a un comparador común. Los resultados mostraron que a menudo, aunque no siempre, ambos resultados se ajustan bastante. Cuando los ensayos clínicos no proporcionan suficiente evidencia, estas comparaciones indirectas proporcionan información adicional muy útil. Su validez dependerá de la validez interna y la similitud de los ensayos incluidos. Muy interesante.

- McAlister FA, Straus SE, Sackett DL, Altman DG. Analysis and reporting of factorial trials. A systematic review. *JAMA* 2003;289:254553.

Aunque los ensayos clínicos de diseño factorial son frecuentes, todavía no se han establecido de manera sistematizada unas recomendaciones para su análisis y la presentación de los resultados.

MÉTODO: Se identificaron unos 40 ensayos factoriales desde enero de 2000 a junio de 2002 y dos investigadores independientes analizaron sus contenidos para elaborar un listado de variables sobre la validez de los resultados de cada uno de ellos.

RESULTADOS: La sensibilidad de la búsqueda electrónica de los estudios fue de un 76%. De los 44 ensayos identificados, 36 (82%) utilizaron este diseño por motivos de eficiencia (probar 2 intervenciones en una misma población), y 8 (18%) para establecer el aumento del beneficio de combinar dos tratamientos. Todos los ensayos excepto uno presentaron los efectos de un tratamiento mediante la comparación de todos los pacientes que recibían el tratamiento "A" frente a todos los pacientes que no lo recibían. Veintinueve de los 44 ensayos (66%) presentaron los datos de cada uno de los grupos de tratamiento por separado; 26 (59%) presentaron la evaluación de interacciones entre tratamientos. Sólo 2 de 31 (6%) de las comparaciones mostraron una interacción significativa entre 2 opciones terapéuticas.

CONCLUSIONES: La interpretación cuidadosa de los ensayos factoriales depende de la presentación transparente de los datos de cada tratamiento.

bioética

- Gross CP, Gupta AR, Krumholz HM. Disclosure of financial competing interests in randomised controlled trials: cross sectional review. *BMJ* 2003;326:526-7.

Las relaciones financieras entre las industria farmacéutica, los investigadores y las instituciones académicas son cada vez de mayor complejidad. Las revistas médicas han utilizado la declaración como el principal mecanismo para manejar estos conflictos. En 1997 se publicaron unos requerimientos uniformes para los manuscritos enviados a las revistas biomédicas como guía en este proceso. Los autores publican los resultados de un estudio transversal que revisa los ensayos clínicos controlados publicados en cinco revistas médicas con elevado factor de impacto para valorar la adherencia a los requerimientos de declaración de intereses de 1997 y documentar la naturaleza específica de los intereses declarados.

- Miller FG, Rosenstein DL. The therapeutic orientation to clinical trials. *N Engl J Med* 2003;348:1383-6.

La práctica clínica tiene como objetivo dar el mejor cuidado posible a un paciente concreto. La investigación clínica, tiene como objetivo responder a preguntas científicamente relevantes, y mediante la evaluación de un grupo de pacientes, obtener un conocimiento generalizable a futuros pacientes. No obstante, se constata que es frecuente la interpretación de los ensayos clínicos como una opción terapéutica para el paciente, tanto por parte de los investigadores como de los pacientes. Este hecho puede ocasionar conflictos éticos en el marco de la relación médico/investigador y paciente/sujeto: por ejemplo, puede condicionar el proceso del consentimiento informado del paciente, o la valoración de la relación beneficio/riesgo de la participación del mismo en el ensayo. Los autores sugieren posibles estrategias para superar esta situación: por un lado apuntan la posibilidad de una compensación económica moderada a los pacientes/sujetos que participan en un ensayo clínico para simbolizar que el ensayo clínico es una actividad distinta a su atención médica habitual. Por otro lado, el investigador debería diferenciar claramente las intervenciones que se hacen como práctica clínica habitual o bien se hacen por el hecho de estar en una investigación.

- Garattini S, Bertele V, Bassi LL. How can research ethics committees protect patients better? *BMJ* 2003;326:1199-1201.

El desarrollo y la comercialización de los fármacos se ha convertido en un gran negocio. Los comités éticos de investigación (CEIC) son un componente esencial de un sistema que deberían, ante todo, proteger a los pacientes, así como a la salud pública mediante una evaluación crítica del contenido científico y ético de los ensayos clínicos. Los autores de este artículo reflexionan sobre cuatro aspectos éticamente fundamentales que los CEIC deben examinar con detalle y de manera crítica: 1) el uso de placebos, 2) los ensayos de equivalencia, 3) los comparadores y las dosis, y 4) las variables de estudio.

CONCLUSIONES: Una gran mayoría de protocolos de ensayos clínicos contienen elementos que no consideran como parte importante el interés del paciente, e incluso pueden ir en su contra. Estos protocolos no deberían aprobarse, dado que las consideraciones económicas se han convertido en algo más importante que el objetivo real de los ensayos clínicos. Tal como establece la declaración de Helsinki, "el objetivo principal de la investigación médica con humanos es mejorar los procedimientos profilácticos, diagnósticos y terapéuticos".

gestión

- Rodés J, Trilla A. Investigación clínica: del laboratorio al paciente. *Med Clin (Barc)* 2003;121:189-91.

"...Los ensayos clínicos constituyen el segundo grupo dentro de la investigación clínica, caracterizados por la inclusión habitual de un gran número de pacientes, y cuyo desarrollo puede ser unicéntrico o multicéntrico [...] La investigación biomédica clínica en España puede entrar en crisis si no se asegura una financiación adecuada y no se contempla la posibilidad de que los médicos y otros profesionales sanitarios reciban formación adecuada en investigación, y dispongan de tiempo adecuadamente protegido para investigar. También entrará en crisis si los hospitales e instituciones sanitarias no consideran la investigación como un producto más de su actividad y no adaptan sus estructuras a otras más adecuadas, que faciliten la atención integral a los pacientes y la colaboración directa entre varios especialistas. Para evitar esta crisis, los organismos públicos y privados que financian la investigación sanitaria en España deben dar soporte a aquellas instituciones con programas de investigación clínica creíble, bien establecidos y de calidad contrastada".

Inma Fuentes, Roser Llop, Pilar Hereu. *Fundació Institut Català de Farmacologia. Barcelona*

noticias**Reunión del European Forum for Good Clinical Practice**

Los días 11 y 12 de diciembre tuvo lugar en Londres una reunión organizada por el Foro Europeo de Buenas Prácticas Clínicas (*European Forum for Good Clinical Practice* o EFGCP) y la Agencia Europea del Medicamento (EMEA).

El objetivo de la reunión fue examinar la normativa legal y reguladora actualmente vigente relacionada con la ética de la investigación clínica, esto es, la Directiva 2001/20/EC y la "*Detailed guidance on the application format and documentation to be submitted in an application for an Ethics Committee opinion on the clinical trial on medicinal products for human use*" y revisar los procedimientos de evaluación ética de diferentes países de la Unión y de futuros miembros de la misma a la luz de la nueva normativa.

Algunos de los temas tratados en la reunión fueron la Directiva 2001/20/EC y su implantación, los retos de la evaluación ética (seguimiento, acontecimientos adversos), aspectos europeos e internacionales de la evaluación ética y la importancia creciente de la farmacogenética en la evaluación ética de los ensayos clínicos.

Dado el carácter internacional de la reunión, entre los ponentes hubo representantes de la Asociación Médica Mundial y de distintas compañías farmacéuticas y agencias reguladoras (Suecia, Holanda, EMEA) y representantes de comités éticos del Reino Unido, Dinamarca, Finlandia, Bélgica, España, República Eslovaca, República Checa, Bulgaria y Letonia.

La conclusión general de la reunión puede resumirse en la necesidad de impulsar programas comunes de formación para miembros de comités y de sistemas y procedimientos de acreditación e inspección de comités éticos comunes a toda Europa.

Para acceder a más información sobre esta reunión, o sobre el propio EFGCP y sus actividades, recomendamos visitar su página web www.efgcp.org.

foros de ICB digital

Las normas de esta sección se encuentran en [foros de ICB digital](#). Para proponer un foro al Comité de redacción se ruega utilizar el formulario [propuesta de foro de ICB digital](#). Una vez aceptado por el Comité de redacción, *ICB digital* publicará el planteamiento de los foros propuestos. Para enviar un mensaje a un determinado foro, pulsar [foros de ICB digital: formulario para mensaje](#). La información actualizada de cada foro, que comprende todos los mensajes que se reciban, puede consultarse en [foros de ICB digital: foros activos](#). Una vez completado el foro, el resumen del mismo y las conclusiones que se hayan obtenido, serán publicadas en *ICB digital*.

Moderador: Mónica Saldaña

msaldana.hpth@salud.madrid.org

próximo número

nº 19

enero de 2004

Elección del grupo control (5). Consideraciones éticas

Joan Mercadal¹ y Erik Cobo². ¹Asociación de Investigación Clínica-Site Management Organisation. ²Departamento de Estadística e Investigación Operativa. Universitat Politècnica de Catalunya. Barcelona.