

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

## contenido

### artículo original

Ofrecemos en este primer número del año el artículo titulado [Registros de ensayos clínicos y el proyecto DEC-net \(registro europeo de ensayos clínicos en niños\)](#), por Inmaculada Fuentes, Inmaculada Danés y Josep M<sup>a</sup> Arnau de la Fundación Institut Català de Farmacología (Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona).

### 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

[El Consejo Europeo aprueba la propuesta de reglamento de medicamentos de uso pediátrico.](#)

[Actualización del Directorio de CEICs.](#)

### 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 39 - febrero de 2006

## artículo original

# Registros de ensayos clínicos y el proyecto DEC-net (registro europeo de ensayos clínicos en niños)

## Resumen

Aunque recientemente se están promoviendo en Europa acciones reguladoras con la finalidad de favorecer la investigación en población pediátrica, lo cierto es que sigue siendo escasa y es conveniente plantear estrategias que permitan conocer la investigación que se está realizando, promover estudios de interés y garantizar que salgan a la luz pública los resultados de los estudios realizados. En el año 2003 se inició el proyecto denominado *Development of the European register of clinical trials on medicines for children (DEC-net)*, con financiación del Quinto Programa Marco de la Unión Europea y cuyo principal objetivo es crear y nutrir un registro *online* con información esencial sobre ensayos clínicos que se estén realizando en pediatría en los países participantes. Es el primer registro público de ensayos clínicos dedicado exclusivamente a ensayos en población pediátrica y cumple con los criterios propuestos recientemente por el Comité Internacional de Editores de Publicaciones Médicas. Está accesible al público general y se puede consultar en la web del proyecto ([www.dec-net.org](http://www.dec-net.org)). El equipo investigador en España ha recibido el apoyo y colaboración de diversas instituciones así como de promotores independientes y laboratorios farmacéuticos. Actualmente es prioritario mantener la colaboración en la identificación de los estudios, en la que los CEIC pueden ser un actor fundamental.

## Información sobre ensayos clínicos en curso en pediatría

En los últimos años se ha producido un cambio cualitativo importante en las publicaciones y comunicaciones que incluyen recomendaciones sobre terapéutica, de forma que actualmente el apoyo público de una actitud o decisión terapéutica suele basarse en la valoración previa de los estudios disponibles y sus resultados. Sin embargo, este importante cambio cultural tiene aún limitaciones que superar. En pediatría, una de las más relevantes es que la investigación sigue siendo escasa, a pesar de ser necesaria no sólo por razones científicas, sino también con fines de registro y comerciales. Para registrar y comercializar un fármaco se requiere una documentación que asegure que llega al mercado con ciertas garantías sobre su eficacia y perfil de toxicidad; sin embargo, pocas veces se realizan ensayos clínicos en población pediátrica cuando el medicamento está destinado al tratamiento de patologías más frecuentes en adultos. En los primeros tres años de funcionamiento de la Agencia Europea del Medicamento (EMEA), de los medicamentos que autorizó, sólo se aprobaron en niños el 34% de los destinados a enfermedades que podían afectar tanto a adultos como a niños.<sup>1</sup> En cambio, es previsible que el pediatra se plantee con frecuencia el uso de medicamentos no aprobados en esta población. En los últimos años, varios trabajos han puesto de manifiesto que un 25-66% de los niños hospitalizados y un 11-33% de los atendidos en atención primaria reciben fármacos en estas condiciones.<sup>2,3</sup> La utilización de medicamentos en indicaciones o condiciones de uso no autorizadas es también un problema relevante en nuestro medio<sup>4</sup> y preocupa especialmente porque, a pesar de que pueda ser necesaria, se realiza en condiciones de incertidumbre.

Aunque recientemente se están promoviendo en Europa acciones reguladoras con la finalidad de favorecer la investigación en esta población,<sup>5</sup> también es conveniente plantear estrategias que permitan conocer la investigación que se está realizando, promover estudios de interés y garantizar que salgan a la luz pública los resultados de los estudios realizados. El hecho de que finalmente no se publiquen ensayos clínicos cuyos resultados son negativos o desfavorables adquiere especial relevancia en un contexto en que la investigación ya parece insuficiente. Un buen ejemplo reciente de este hecho ha sido la falta de transparencia sobre los resultados de ensayos clínicos con paroxetina en niños y adolescentes con depresión que eran desfavorables al fármaco.<sup>6</sup> Además, también es conocido que investigadores y editores de revistas médicas han tenido tradicionalmente poco interés en la publicación de estudios con resultados negativos.

El sesgo de publicación adquiere más relevancia en un momento en el que la selección de medicamentos y, en definitiva, la salud pública se basan en gran medida en datos de eficacia documentados en ensayos clínicos y metaanálisis (o revisiones sistemáticas) de los mismos. Con la finalidad de intentar evitarlo (entre otros objetivos) surgieron hace varios años iniciativas consistentes en la creación de registros de ensayos clínicos.<sup>7</sup> Estas iniciativas empiezan a tomar mayor interés en septiembre de 2004, tras un manifiesto público del Comité Internacional de Editores de Publicaciones Médicas (ICMJE).<sup>8</sup> Según dicho manifiesto, para que se publique un ensayo clínico en una de sus revistas (*Annals of Internal Medicine*, *JAMA*, *Lancet* y *New England Journal of Medicine*, entre otras), será necesario que, antes de la inclusión del primer paciente, el ensayo conste en un registro público. Esta política se decidió aplicar a ensayos cuyo reclutamiento empezara a partir del 1 de julio de 2005 y, para los iniciados previamente, también se solicita su registro antes de la propuesta de publicación. Este manifiesto no apoya ningún registro concreto, pero define los criterios que debe cumplir un registro para que se considere aceptable y la información mínima que se debería incluir sobre los ensayos. Los criterios son fundamentalmente: accesibilidad electrónica para cualquier usuario de forma gratuita, gestión por una organización no lucrativa y disposición de un sistema de validación de los datos registrados.

### **El proyecto DEC-net como iniciativa independiente europea**

En el año 2002 surgió la idea del proyecto actualmente denominado *Development of the European register of clinical trials on medicines for children* (DEC-net), que obtuvo financiación del Quinto Programa Marco de la Unión Europea.<sup>9,10</sup> El principal objetivo de este proyecto es crear y nutrir una base de datos que sea un registro *online* accesible gratuitamente y con información esencial sobre ensayos clínicos que se estén realizando en pediatría en los países participantes. Se inició su desarrollo en enero de 2003 con la participación de centros de Italia, Francia, Reino Unido y España. Cumple los criterios de aceptabilidad del ICMJE<sup>11</sup> y es el primer registro público de ensayos clínicos dedicado exclusivamente a ensayos en población pediátrica y también el primero multilingüe.

En su primera fase se creó la base de datos de ensayos clínicos, en la que puede registrar información cada uno de los países participantes. Se incluyen datos que permitan identificar el ensayo (título, código local y europeo o EudraCT, si está disponible), así como sobre la patología estudiada, características del diseño del estudio, objetivos y aspectos organizativos como los centros participantes y el investigador principal. También se preve la actualización periódica sobre el desarrollo del estudio y sus resultados: si se han presentado resultados preliminares en congresos o se han publicado en revistas. En paralelo, se fue creando la estructura web a través de la cual se puede acceder a este registro ([www.dec-net.org](http://www.dec-net.org)) y que contiene, además, información sobre investigación en pediatría, como novedades reguladoras, artículos y enlaces de interés.

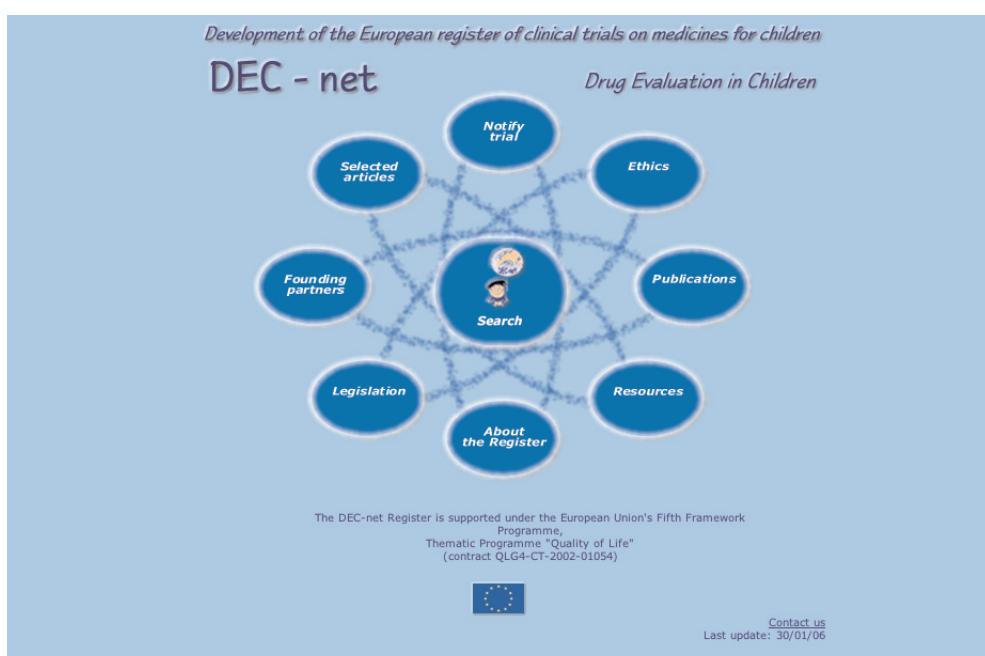
Actualmente se realizan simultáneamente labores de identificación de estudios, solicitud de colaboración y/o apoyo, inclusión de nuevos ensayos en el registro y acciones para dar a conocer su existencia. Para ello, cada país participante realiza las acciones y contactos que considera más oportunos. En España, para la difusión del proyecto y, en algunos casos, solicitud de apoyo o incluso colaboración en la identificación de estudios, se ha contactado con varios organismos o entidades: asociaciones de pediatras (entre ellas la

Asociación Española de Pediatría), farmacólogos clínicos miembros de comités éticos de investigación clínica, la propia Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, el *Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya*, el Centro Cochrane Iberoamericano (que ha dado un apoyo formal al proyecto) y Farmaindustria.

Para cada ensayo identificado, se contacta con el correspondiente promotor, a quien se informa del proyecto y se solicita colaboración. En el registro están incluidos y visibles públicamente aquellos ensayos en los que el promotor ha dado una respuesta favorable. Entre otras opciones, también está prevista la posibilidad de identificación de ensayos clínicos a través de la comunicación de forma espontánea (directamente al centro responsable a nivel nacional, o a través de la utilidad disponible en la web del proyecto). El registro está accesible al público general desde julio de 2004 y dispone de dos sistemas de búsqueda; uno más simple, que se aconseja a personal no sanitario y otro sistema, más avanzado, que se recomienda a médicos y otros profesionales de la salud.

Creemos que un registro de ensayos clínicos en niños (tanto los que se estén realizando como otros ya finalizados) debería ser útil para conocer los estudios que no se publican finalmente y las razones para ello, pero además puede contribuir a planear nuevos estudios, promover la comunicación y colaboración entre investigadores y grupos de investigación, facilitar el acceso y posibilidad de reclutar pacientes en los ensayos clínicos, evitar la duplicación de estudios (especialmente de estudios ya realizados previamente con resultados poco alentadores) e incluso, identificar las necesidades terapéuticas de los niños que siguen desatendidas. La agenda futura de esta iniciativa incluye, además de consolidar el registro, definir las opciones de colaboración con otras iniciativas que ya se están planteando, o se pondrán en marcha, a raíz de la nueva legislación europea para favorecer la investigación sobre medicamentos en pediatría y que tiene una serie de objetivos en común con el proyecto.

El principal factor limitante para que el registro DEC-net sea una realidad útil y de interés es conseguir la colaboración de las distintas partes. Esta colaboración es tan importante en lo que respecta a la identificación de los ensayos en curso como en lo referente a facilitar la información necesaria para el registro. Para lo primero, consideramos prioritario mantener los contactos con la AEMPS y la colaboración de los CEIC. Para lo segundo creemos que es especialmente importante que los promotores, que manifiestan ser los primeros interesados en mejorar la toma de decisiones terapéuticas y la salud de los pacientes, apoyen este tipo de iniciativas y accedan a que una parte de la información de los estudios en curso sea pública.<sup>12</sup>



## Referencias

---

1. Impicciatore P, Choonara I. Status of new medicines approved by the European Medicines Evaluation Agency regarding paediatric use. *Br J Clin Pharmacol* 1999;48:15-18.
2. Conroy S. Unlicensed and off-label drug use. Issues and recommendations. *Pediatr Drugs* 2002;4:353-359.
3. Choonara I, Conroy S. Unlicensed and off-label drug use in children. Implications for safety. *Drug Saf* 2002; 25:1-5.
4. Danés Carreras I, Vallano Ferraz A, de la Cruz Sugrañes G, Juárez Giménez JC, Arnau de Bolós, JM. Utilización de medicamentos y condiciones de uso recomendadas en pediatría. *An Esp Pediatr* 2002;57: 414-419.
5. Propuesta de Reglamento del Parlamento Europeo y del Consejo sobre medicamentos pediátricos y por el que se modifican el Reglamento (CEE) nº 1768/92 del consejo y la Directiva 2001/83/CE y el Reglamento (CE) nº 726/2004. [consultado 9/11/2005]. Disponible en: [http://pharmacos.eudra.org/F2/Paediatrics/docs/\\_2004\\_09/ES.pdf](http://pharmacos.eudra.org/F2/Paediatrics/docs/_2004_09/ES.pdf)
6. SSRI: suicide risk and withdrawal. *Lancet* 2003;361:1999.
7. Rennie D. Trial registration. A great idea switches from ignored to irresistible. *JAMA* 2004;292:1359-1362.
8. De Angelis C, Drazen JM, Frizelle FA, Haug C, Hoey J, Horton R, et al. Clinical trial registration: A statement from the international committee of medical journal editors. *N Engl J Med* 2004;351:1250-1251.
9. Danés Carreras I, Fuentes Camps I, Arnau de Bolós JM, Pandolfini C, Bonati M, Sammons H, Choonara I, Jacqz-Aigrain E. Un registro europeo de ensayos clínicos en niños. *An Pediatr (Barc)* 2004;60:212-214.
10. Bonati M, Pandolfini C, Rossi V, Santoro E, Arnau JM, Danés I, Fuentes I, Castel Llobet JM, Jacqz-Aigrain E, Zarabian S, Choonara I, Sammons H, Steingo J. Public disclosure of clinical trials. <http://bmj.bmjjournals.com/cgi/eletters/329/7457/64#69125>
11. De Angelis C, Drazen JM, Frizelle FA, Haug C, Hoey J, Horton R, et al. Is this clinical trial fully registered? - A statement from the International Committee of Medical Journal Editors. *N Engl J Med* 2005;352:2436-2438.
12. Steinbrook R. Registration of clinical trials - voluntary or mandatory? *N Engl J Med* 2004;351:1820-1822.

---

**Inmaculada Fuentes Camps.** [if@icf.uab.es](mailto:if@icf.uab.es)

**Immaculada Danés Carreras.** [id@icf.uab.es](mailto:id@icf.uab.es)

**Josep M<sup>a</sup> Arnau de Bolós.** [jma@icf.uab.es](mailto:jma@icf.uab.es)

*Fundación Institut Català de Farmacología, Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona*

## revisiones bibliográficas

### metodología

- Kumar A, Soares H, Wells R, Clarke M, Hozo I, Bleyer A, Reaman G, Chalmers I, Djulbegovic B. Are experimental treatments for cancer in children superior to established treatments? Observational study of randomised controlled trials by the Children's Oncology Group. *British Medical Journal* 2005;331:1295-8.

**OBJETIVO:** Establecer con qué frecuencia los nuevos tratamientos para el cáncer en los niños que se evalúan en ensayos clínicos son realmente superiores a los ya existentes, y si el patrón de éxitos y fracasos terapéuticos es coherente con la duda planteada para incluir a los pacientes en estos ensayos.

**MÉTODO:** Se plantea un estudio observacional a partir de los datos de ensayos clínicos del registro del Grupo de oncología pediátrica entre los años 1955 y 1997, e independientemente de su publicación. Se analizó la supervivencia libre de enfermedad, la supervivencia global y la mortalidad relacionada con el tratamiento.

**RESULTADOS:** Se analizaron 126 ensayos clínicos que incluyeron 150 comparaciones de tratamientos sobre un total de 36.567 pacientes. El OR para la supervivencia global con los tratamientos experimentales fue de 0.96 (IC95% 0,89-1,03), lo cual indica que los nuevos tratamientos tienen la misma probabilidad de ser tanto inferiores como superiores al control. Este resultados no se vio afectado por la existencia de un sesgo de publicación, déficits de calidad metodológica del estudio, enfermedad, tipo de tratamiento o comparador utilizados.

**CONCLUSIONES:** Los tratamientos nuevos que se ensayan para el tratamiento del cáncer en niños no acostumbran, en general, a ser superiores a los fármacos de referencia.

### gestión

- Bonati M, Pandolfini C. More on compulsory registration of clinical trials. Complete clinical trial register is already reality for paediatrics. *British Medical Journal* 2005;330:480.

Los autores explican el proyecto DEC-NET, registro internacional de ensayos clínicos (EC) en pediatría que cuenta con el apoyo del Quinto Programa Marco de la Unión Europea, y que es de libre acceso tanto para los usuarios como los profesionales de la salud. Expresan su conformidad con un editorial previo del BMJ en el que se comentan algunas limitaciones del registro ClinicalTrials.gov (se trata de un registro que ofrece la posibilidad de registrar EC solo de un determinado tipo de promotor y no facilita el registro de EC hechos en países en desarrollo).

- Steinbrook R. Financial conflicts of interest and the Food and Drug Administration's advisory committees. *The New England Journal of Medicine* 2005;353:116-8.

Artículo de opinión acerca de los conflictos de intereses de los miembros de los comités asesores de la "Food and Drug Administration" (FDA) que participan en la decisión de aprobación de medicamentos y productos sanitarios. El autor hace alguna propuesta para limitar los conflictos de intereses que pasan por una mayor transparencia.

- Vallance P. Developing an open relationship with the drug industry. *The Lancet* 2005;366:1062-4.

Artículo de sumo interés, que revela una inteligentísima posición de la industria farmacéutica, y constituye un llamamiento a la colaboración con los sistemas de salud para evaluar la efectividad de las nuevas intervenciones en la práctica.

## **bioética**

---

- Wade D T. Ethics, audit, and research: all shades of grey. *British Medical Journal* 2005;330:468-71.

Artículo donde el autor afirma que toda práctica médica necesita una consideración ética, pero mucha gente sólo lo aplica a los estudios de investigación: por ejemplo, muchos CEIC que revisan los estudios de investigación, excluyen de su labor de revisión los estudios que son auditorías. En la práctica, la diferenciación entre estudio de investigación y auditorías se hace mayoritariamente según criterios de procedimiento. A pesar de que la diferenciación es difícil, es necesaria ya que tiene implicaciones importantes (por ejemplo el seguro, la financiación o la necesidad de una revisión externa). La decisión sobre la necesidad de una revisión ética de los estudios clínicos tiene que basarse en la “moralidad” de las acciones, más que según una distinción arbitraria entre investigación y auditorías. El autor analiza los factores que condicionan esta necesidad de revisión ética de los estudios clínicos.

- Abbasi K, Heath I. Ethics review of research and audit. *British Medical Journal* 2005;330:431-2.

En relación con el artículo anterior, el editor del BMJ afirma que la política de esta revista es considerar los méritos de los estudios de investigación, independientemente de distinciones arbitrarias de si son estudios de investigación o auditorías. BMJ tiene su propio comité de ética, y el autor defiende que las revistas deberían tener sus propios mecanismos para opinar sobre la ética de la investigación.

- Martin R. Undue inducement in clinical research. *The Lancet* 2005;366:275-6.

Si un protocolo ha obtenido la aprobación de un comité de ética, no debe haber preocupación por cuestiones como ofrecer incentivos indebidos a los participantes. El debate sobre la corrección de ofrecer incentivos por participar no sería un debate sobre la ética de los incentivos, sino más bien un debate sobre la efectividad de los comités éticos cuando determinan el riesgo de cada protocolo.

Los incentivos se pueden ofrecer de muchas maneras. Puede consistir en pagar dinero u ofrecer bienes a un participante voluntario. Para este tipo de investigación habrá muchos individuos candidatos. Casi cualquier persona competente y con buena salud puede encontrarse en la situación de elegir entre participar o no. Gran parte de las publicaciones sobre incentivos abordan el equilibrio aceptable entre riesgo y beneficio para determinar el pago por participar.

El incentivo también puede consistir en que se ofrecen tratamientos y fármacos, que de otro modo serían inasequibles para los pacientes. Esta situación es muy diferente.

Un tercer tipo de incentivo se sitúa en la frontera entre investigación y tratamiento médico, y a menudo se clasifica un tratamiento médico innovador como investigación. Cuando un paciente ha agotado todos los remedios médicos disponibles, o cuando la enfermedad es insopportable y el paciente no tiene perspectivas de mejoría o de supervivencia, éste puede optar por aceptar tratamientos de eficacia no demostrada. En este caso el incentivo consiste en una mezcla de esperanza desesperada y de deseo altruista de ayudar a futuros pacientes. La participación en este tipo de investigación es necesariamente muy limitada. Posiblemente suponga un incentivo para los investigadores, que verían en ella una oportunidad.

Frente a estos tres tipos de incentivo hay una amplia variedad de potenciales participantes en investigación clínica, con diferentes actitudes y oportunidades para rechazar o aceptar la participación en un estudio. Lo que constituye un incentivo financiero para un voluntario sano puede ser irrisorio para otro. Un paciente sin recursos puede decidir que participa en un ensayo para poder tener acceso a los medicamentos, pero otro que tenga recursos para pagarse el tratamiento puede no desear ser sujeto a la prueba de medicamentos no probados. Existe una enorme variabilidad en la vulnerabilidad de los potenciales participantes en un estudio determinado.

Estas complejidades dificultan mucho el debate sobre los incentivos en la investigación. No se puede ignorar que la revisión por comités éticos no puede filtrar todos los casos de incentivo indebido. Un comité ético no podrá entrevistar a todos y cada uno de los participantes en los protocolos que aprueba, ni examinar las circunstancias sociales de cada individuo, para evaluar su vulnerabilidad frente a los incentivos.

---

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

## noticias

### **El Consejo Europeo aprueba la propuesta de reglamento de medicamentos de uso pediátrico**

El pasado 9 de diciembre, los ministros de sanidad de la Unión Europea aprobaron por mayoría cualificada (Polonia votó en contra) la propuesta de Reglamento del Parlamento Europeo y el Consejo sobre medicamentos de uso pediátrico. Ahora se podrá proceder a la segunda lectura de la propuesta en el Parlamento Europeo, para su entrada en vigor definitiva (para más información, ver la sección de noticias de *ICB Digital* nº 34).

### **Actualización del Directorio de CEICs**

El Ministerio de Sanidad y Consumo ha actualizado el directorio de CEICs acreditados en España (versión junio de 2005; fecha de edición 18/1/06). El documento se puede consultar en la página web del centro Coordinador de Comités.

*ICB Digital* ofrece a sus lectores el acceso directo a este útil documento. ([ceicsacreditadoses06.pdf](#))

## 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*.

**Moderadora:** Mónica Saldaña

[monicasaldanavalderas@yahoo.es](mailto:monicasaldanavalderas@yahoo.es)

**próximo número**

**nº 39**  
febrero de 2006

---