

<b>nº actual</b>	<b>nºs anteriores</b>	<b>información</b>	<b>organigrama</b>	<b>suscripción</b>	<b>patrocinadores</b>
<b>normas</b>	<b>cartas</b>	<b>consultas</b>	<b>foros</b>	<b>enlaces</b>	<b>inicio</b>

## contenido

### **artículo original**

José-Ramón Ara Callizo, en su calidad de médico con ejercicio hospitalario, reflexiona sobre un importante problema que, sin duda alguna, afecta al ensayo clínico: el **Manejo de los conflictos de intereses en la investigación médica. Visión desde la clínica**.

### **revisiones bibliográficas**

En esta sección, a cargo de Inma Fuentes y Roser Llop, se resumen algunos artículos recientes sobre la **metodología**, la **bioética** y la **bioestadística** del ensayo clínico. También se exponen las últimas **novedades editoriales**.

### **legislación y normativas**

María Jesús Fernández Cortizo informa acerca del **Real Decreto por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano** y acerca del **Real Decreto por el que se modifica y desarrolla la estructura orgánica básica del Ministerio de Sanidad y Consumo**.

### **próximo número**

**nº 09 – 4 de noviembre de 2002**

© SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA CLÍNICA  
[boletin@icbdigital.org](mailto:boletin@icbdigital.org)

**artículo original**

## Manejo de los conflictos de intereses en la investigación médica. Visión desde la clínica

La creciente interrelación entre la actividad médica asistencial (práctica clínica) y la investigación médica con pacientes (investigación clínica) viene favorecida por la gran analogía existente entre el método clínico y el método científico. El médico, al aplicar el método clínico en su actividad asistencial parte de unos hechos (síntomas y signos) para generar hipótesis explicativas del malestar del paciente, hipótesis que tratará de verificar o de refutar con una serie de pruebas que aporten la mayor exactitud posible. En la investigación clínica, el proceder es muy similar en términos generales: existen unos hechos, se formulan unas hipótesis y se diseña un procedimiento que permita poner a prueba dichas hipótesis. ¿Cuáles son las diferencias? Fundamentalmente dos: que en la investigación clínica el método está sujeto a unas normas más explícitas para reducir en lo posible el error en la obtención del conocimiento, y en segundo lugar, que en la práctica clínica el paciente es sujeto y objeto de la investigación, es decir, el paciente soporta las cargas de la investigación a la vez que es el receptor de sus beneficios. En cambio, en la investigación clínica el paciente es fundamentalmente sujeto de investigación, ya que se trata de obtener conocimiento generalizable, de aplicación más allá de los propios sujetos en los que se están obteniendo los datos. Esta proximidad metodológica favorece y explica la frecuente coexistencia de práctica clínica e investigación clínica, coexistencia que puede originar problemas éticos por los distintos roles que desarrollan médicos y pacientes en dichas circunstancias. Revisaremos algunos de estos problemas a través de los denominados «conflictos de intereses».

### **Concepto de conflicto de intereses**

En opinión de Thompson,<sup>1</sup> se origina un conflicto de intereses cuando el juicio profesional en relación a su interés primario, tal como puede ser el bienestar del paciente para el clínico, o la validez de la investigación para el investigador, se ve influenciado indebidamente por un interés secundario, como puede ser un provecho económico o un afán de notoriedad.

Conviene que delimitemos bien los elementos de esta definición:

- *Juicio profesional:* se refiere al proceso de ponderación y toma de decisiones en base a la capacitación propia de su profesión.
- *Interés primario:* es el que viene determinado por los deberes profesionales, que como ya hemos adelantado, en el caso del médico es el bienestar del paciente, y en el caso del investigador la obtención de conocimiento válido generalizable.

- *Interés secundario:* se trata de otro tipo de intereses que puede tener el médico o el investigador en su actuación, que no tienen por qué ser ilegítimos en sí mismos, por ejemplo avanzar en su carrera académica, o que incluso pueden ser de índole altruista, por ejemplo cómo conseguir fondos para ulteriores investigaciones sobre enfermedades «huérfanas».<sup>2</sup> El problema es que estos intereses secundarios pueden adquirir un grado problemático de influencia en la toma de decisiones.

### **¿Qué es necesario para que se dé un conflicto de intereses?**

En el medio legal anglosajón, el término «*conflicto de intereses*» se utiliza primariamente en conexión con el término «*fiduciario*». El fiduciario es aquel profesional que posee algún tipo de poder, basado en su capacitación especializada, que debe ser usado para el beneficio de otro. Una relación fiduciaria supone dependencia y confianza, y está sujeta a los más altos estándares de conducta.<sup>3</sup> En este sentido, la relación médica es un tipo de relación fiduciaria, en la cual el profesional médico ostenta un poder que deberá utilizar para promover el bienestar del paciente.<sup>4</sup>

Para que exista un conflicto de intereses, deberá de existir un tipo de relación fiduciaria, como puede ser la relación médica, la relación docente, la relación investigadora..., con un interés primario claramente definido, que es el que debe dirigir la toma de decisiones. Se establecerá el conflicto cuando en el proceso decisional entran a considerarse uno o varios intereses secundarios (prestigio personal, reconocimiento académico, promoción, incentivos económicos), que pueden determinar acciones alejadas o contrarias a los intereses profesionales primarios. Y hay que tener en cuenta que estos intereses en conflicto no son nunca equivalentes desde un punto de vista ético, ya que la relación profesional entre el médico y el enfermo o entre el investigador médico y los enfermos está fundamentada, tiene su razón de ser, precisamente, en sus intereses primarios.<sup>1</sup>

### **¿Por qué es problemático que se dé un conflicto de intereses?**

La presencia de un conflicto de intereses no supone por si misma que se producirá un desenlace incorrecto éticamente, pero es evidente que incrementa su posibilidad. Además, el que la sociedad constate la existencia de conflictos de intereses no correctamente manejados, mina su confianza tanto en la asistencia médica como en la investigación clínica, y es evidente que la viabilidad futura de la investigación clínica depende de esta confianza.<sup>5-7</sup>

### **¿Cuáles son los principales conflictos de intereses a los que debemos enfrentarnos los clínicos?**

Distinguiremos dos niveles. En el primero los conflictos se derivan de la propia posición del médico como clínico y como investigador, ya que estamos ante dos roles con intereses primarios diferentes que pueden entrar en conflicto. En un segundo nivel, más allá del conflicto básico entre las obligaciones primarias de los roles clínico e investigador, analizaremos

los conflictos entre estas obligaciones básicas y otros intereses o motivaciones que puede tener el clínico investigador.

**1. El médico como clínico e investigador.** El clínico es un médico cuya obligación primaria es la salud del paciente concreto que atiende. El interés primario del investigador se orienta hacia la consecución de conocimiento científico válido, conocimiento generalizable, que en algunos casos originará beneficio principalmente a futuros pacientes.<sup>8</sup> Como vemos, se trata de intereses, inicialmente, no coincidentes, que, sin embargo, coexisten en el investigador clínico.

Este conflicto de intereses puede traducirse en una práctica clínica inadecuada, por ejemplo, si el manejo del paciente y sujeto de investigación no alcanza, al menos, el nivel de cuidados estándar para el proceso morboso que padece.

Por supuesto, en los ensayos clínicos de fase III, el potencial efecto terapéutico sobre los propios pacientes sujetos de la investigación suele ser significativamente superior que en los ensayos clínicos de fase I, en los que predomina el interés por alcanzar conocimiento científico. Sin embargo, este potencial efecto beneficioso de algunos ensayos clínicos para los propios pacientes sujetos de la investigación puede ser fuente de equívocos. Appelbaum<sup>9</sup> acuñó el término «equívoco terapéutico» para describir la tendencia de los pacientes a creer que los procedimientos de la investigación han sido diseñados para su beneficio, aún a pesar de que conste en los formularios de consentimiento informado y en las entrevistas con el médico que alguno de estos procedimientos se han concebido sólo con interés científico. Esta tendencia puede verse reforzada al ser el mismo médico que le trata habitualmente, el que le ofrece la participación en la investigación. Además, el propio clínico investigador puede haber asumido este «equívoco terapéutico». Por su propia formación y ejercicio profesional como clínico tiene una actitud orientada hacia el beneficio del paciente concreto, lo que provoca una especie de «disonancia cognitiva» en la que se hace un esfuerzo por tratar de resolver el conflicto entre beneficio del paciente y conocimiento científico con riesgo para el mismo paciente, mediante la adopción de una «orientación terapéutica» de la investigación clínica en general así como en la justificación de procedimientos de investigación, cuando la principal motivación no es ciertamente terapéutica sino científica.<sup>10</sup>

Se pone como ejemplo los ensayos clínicos de fase I en oncología. Así se inician en personas las pruebas de moléculas que han resultado prometedoras en estudios preclínicos. Para los enfermos en los que ha fracasado el tratamiento estándar participar en estos estudios puede ser la última esperanza.<sup>11</sup>

Independientemente de que en estos casos pudiera existir algún beneficio para el enfermo, lo que médico y paciente tienen que entender y asumir es que se trata de estudios con la finalidad primaria de obtener conocimiento generalizable, y evitar el «equívoco terapéutico» que pone en duda la validez del consentimiento informado y contribuye a una potencial explo-

tación de los pacientes en nombre de la ciencia y del beneficio de enfermos futuros.<sup>10</sup>

**2. El investigador clínico como persona.** Es evidente que, como todas las personas, el clínico investigador actúa para satisfacer necesidades, y en su caso, se trata especialmente de necesidades económicas, de estima (reconocimiento académico, profesional, social) y de autorrealización. Se reconoce que, aunque todas estas motivaciones entran en juego en la investigación clínica, son las económicas las que tienen una influencia más general, más fácilmente medible y controlable. A este respecto conviene recordar que la financiación de la investigación médica en nuestro país corre a cargo fundamentalmente de la industria farmacéutica.

El interés primario de una empresa farmacéutica es la obtención de beneficios, por lo que sus decisiones se basan fundamentalmente en las posibles ventas y costes de sus productos;<sup>12</sup> estas empresas poseen eficaces técnicas de venta e incentivación, que trasladadas al campo de la investigación médica pueden propiciar el desarrollo de conflictos de intereses en los clínicos investigadores.

Y existen evidencias suficientes de que parte de estos conflictos de intereses dan lugar a conductas inapropiadas, tanto desde el punto de vista médico como científico.<sup>13</sup> Esta conducta inapropiada se ha puesto de manifiesto prácticamente en todos los niveles de la investigación clínica.<sup>14</sup>

- *En relación con las cuestiones a examinar.* Los patrocinadores se centran obviamente en estudios que les puedan reportar beneficios, y abundan los estudios que comparan fármacos muy similares, caros y de amplio uso, para lograr su aprobación y posicionamiento en el mercado.<sup>15</sup>
- *Diseño de los estudios.* Lisa Bero y Drummond Rennie investigaron cómo el diseño del estudio de un fármaco puede introducir sesgos, revisando estudios publicados entre enero de 1966 y abril de 1994. Encontraron que los defectos en el diseño casi siempre favorecieron al fármaco nuevo en comparación con el producto en competencia.<sup>16</sup>

Rochon y cols. en una revisión de ensayos clínicos sobre AINEs publicados entre 1987 y 1990 observaron que sólo el 2,1% de los sujetos incluidos tenían una edad igual o superior a 65 años, y menos del 0,1% eran mayores de 75 años, cuando estos fármacos son más usados y tienen más efectos secundarios en estos grupos de edad.<sup>17</sup>

- *Inclusión de pacientes.* Ciertamente, las grandes inversiones que realiza la industria farmacéutica en la investigación de nuevos fármacos exige acortar en lo posible los tiempos hasta su comercialización. El pago a los investigadores por la inclusión de cada paciente puede facilitar la inclusión indebida cuando las cantidades fijadas son elevadas.<sup>18</sup>
- *Ánalisis de los datos.* El hecho de que los datos generalmente son guardados por la industria farmacéutica, de forma que los investigadores pueden recibir sólo una parte de ellos, despierta dudas acerca

de la disponibilidad pública del conjunto de los resultados, y de que en ocasiones, se pongan en circulación únicamente los resultados más favorables.<sup>14,16,19,20</sup>

Stelfox y colaboradores, revisaron 70 artículos sobre el uso de los antagonistas de los canales del calcio para tratar la HTA, publicados entre 1995 y 1996. Preocupaba la seguridad de estos fármacos y la posible influencia de las relaciones entre la industria farmacéutica y los investigadores en la valoración de estos posibles efectos secundarios no deseados. Todos menos uno de los autores de artículos apoyando el uso de los antagonistas de los canales del calcio (96%) habían recibido fondos de la industria farmacéutica, comparado con el 60% de los autores que se manifestaban neutrales y el 37% de los que criticaban la seguridad de estos fármacos.<sup>21</sup>

Otra revisión evaluó los resultados de 56 estudios patrocinados por la industria farmacéutica sobre AINEs, publicados entre 1987 y 1990. En todos los casos se encontró que el fármaco del patrocinador era igual o más efectivo que el fármaco de comparación, y en general con menor toxicidad, pretensiones de superioridad que, sobre todo en lo que respecta al perfil de efectos secundarios, no se apoyaba en los datos del ensayo, planteando dudas a los autores de la revisión acerca de la posibilidad de que se tratara de publicaciones selectivas o con una interpretación sesgada de los resultados.<sup>22</sup>

- *A nivel de la publicación de los resultados.* Sobre este asunto existe una extensa bibliografía, tanto a nivel de casos individuales,<sup>23,24</sup> como de revisiones y encuestas.<sup>25-28</sup>

Resulta obvio que para los investigadores académicos la publicación en una revista de prestigio es la culminación de su trabajo, sin embargo, para el patrocinador farmacéutico lo esencial es la aprobación de uso de su fármaco, y la publicación lo será si eso favorece de alguna manera la prescripción del producto.

Bodenheimer relata que seis de los investigadores entrevistados en su encuesta citaron casos de artículos cuya publicación fue parada o se alteró su contenido por la compañía patrocinadora.<sup>14</sup> En una revisión de protocolos de ensayos clínicos presentados a evaluación por el Comité Ético de Investigación Clínica en el periodo 1997-1999 realizada en nuestro hospital, se vulneraba o limitaba el derecho de publicación de los resultados en porcentajes del 34% al 49%.<sup>26</sup>

Y, por supuesto, no se conocen las cifras reales de ensayos clínicos finalizados con resultados no favorables a la industria farmacéutica patrocinadora, que no han sido publicados, con lo que ello supone de menosprecio a los pacientes que han colaborado de una forma altruista en dichos estudios y a los que en el futuro pueden ser incluidos en estudios similares.

- *Actividades relacionadas con la investigación.* Las relaciones entre los investigadores y la industria se amplían con diversos convenios económicos en los que los investigadores actúan como consultores, conferenciantes, e incluso promotores de la utilización de fármacos. De esta forma se consigue una buena disposición, en general, de los investigadores hacia las actividades relacionadas con dicha industria patrocinadora.<sup>15</sup> El problema es incluso mayor para los estudios farmacoeconómicos, que han proliferado para adaptarse a los nuevos requerimientos de los sistemas públicos y de la medicina gestionada en los EEUU. Estos estudios, que podían constituir un marco apropiado para la toma de decisiones sobre distribución de recursos, gozan de un escepticismo general ya que parecen muy a menudo sesgados por intereses comerciales.<sup>29-31</sup> El mismo problema se está detectando entre los grupos de expertos que elaboran las guías de práctica clínica, lo que pone en duda la credibilidad de estos documentos que deberían dirigir la buena práctica clínica.<sup>32,33</sup>

### **¿Qué hacer ante los conflictos de intereses?**

Hemos visto una serie de cuestiones que afectan al médico en su doble papel de clínico e investigador y al médico como persona. ¿Quiere esto decir que toda la investigación que se realiza en el ámbito clínico o que la colaboración con la industria farmacéutica en la investigación son en sí mismas éticamente cuestionables? No. El médico puede y debe conjugar sus obligaciones con el paciente, del que es responsable, con la obtención de conocimiento que pueda mitigar el sufrimiento de otras personas, siempre respetando los derechos de los pacientes actuales. Por otra parte, es una realidad patente que la participación de la industria farmacéutica en la investigación médica es una de los principales causas del nivel de conocimiento y bienestar actuales en el campo de la salud. Entonces, ¿dónde está el problema? Sin pretender una respuesta definitiva, hay que apuntar estos hechos, que parecen muy significativos a la hora de explicar la generación de conflictos de intereses en este ámbito:

1. Los clínicos investigadores no conocen y quizá no asumen, sus obligaciones primarias como profesionales, con una formación en ética y metodología científica cuestionable.
2. En los últimos años se han producido diversos cambios: se ha pasado de una situación en la que los investigadores eran los que diseñaban y analizaban los estudios, eran propietarios de los datos, escribían los trabajos y controlaban su publicación, a una situación en la que las compañías patrocinadoras controlan prácticamente todos estos aspectos de la investigación.

A este respecto, hay que reconocer que la autorregulación por los profesionales médicos se ha revelado como claramente insuficiente para controlar las prácticas éticamente incorrectas en la investigación clínica,<sup>34</sup> pero no parece que el control de la investigación por entidades directamente interesadas en los resultados sea la mejor solución. Por ello, para facilitar el correcto manejo de los conflictos de intereses, de forma que la coexistencia entre práctica asistencial e investigación clínica sea éticamente

correcta y científicamente provechosa se han aportado las siguientes recomendaciones:<sup>8,10,16,35-37</sup>

1. El clínico investigador debe poseer formación específica en los aspectos éticos del quehacer profesional como clínico y como investigador, de manera que diferencie ambos roles y las implicaciones éticas de cada uno de ellos. Así mismo debe disponer de la suficiente capacitación en metodología científica.
2. Los investigadores deben diseñar y analizar sus propios trabajos, escribir sus propios artículos y decidir acerca de su publicación.
3. En las investigaciones de fármacos con potencial terapéutico, para evitar el denominado «equívoco terapéutico», debería preverse que fuera otro médico del equipo el que ejerciera como médico investigador y se encargara de informar al paciente, incluirlo en el ensayo si cumplía los criterios fijados y hacer el seguimiento del mismo durante la investigación. La existencia de conflictos de intereses se debe revelar tanto a los pacientes que se pretendan incluir en la investigación como a las revistas donde se publiquen los resultados.
4. Se deben instaurar registros obligatorios y de acceso público para los ensayos clínicos desde el momento de su inicio y para los resultados finales.
5. Las instituciones (Hospitales, CEIC) deberían consensuar unas políticas comunes de supervisión y control, partiendo de las normas ya existentes.

## Conclusión

---

La investigación clínica es una tarea necesaria ya que sustenta gran parte de los avances que se realizan en el campo de la salud. Es también una tarea posible<sup>38</sup> que exige adecuar los requerimientos de la ciencia a las necesidades actuales de nuestros pacientes y no al revés. Estar atentos y saber reconocer los conflictos de intereses que se producen será el primer paso para su correcta resolución.<sup>39</sup> De ello depende la confianza de la sociedad en la investigación médica y por tanto, su viabilidad futura.

**Nota.** El presente trabajo se presentó parcialmente en Madrid el 28 de febrero de 2002 en la reunión «Ética e investigación clínica» organizada de forma conjunta por la Asociación de Bioética Fundamental y Clínica y por la Asociación de Medicina de la Industria Farmacéutica Española.

## Referencias

---

1. Thompson DF. Understanding financial conflicts of interest. *N Engl J Med.* 1993; 329: 573-6.
2. Lemmens T, Singer PA. Bioethics for clinicians : 17. Conflict of interest in research, education and patient care. *CMAJ* 1998; 159: 960-5.
3. Rodwin MA. Strains in the fiduciary metaphor: divided physician loyalties and obligations in a changing health care system. *Am J Law Med* 1995; 21: 241-57.
4. Lo B. *Resolving ethical dilemmas. A guide for clinicians.* 2nd edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000.

5. Kelch RP. Maintaining the public trust in clinical research. *N Eng J Med* 2002; **346**: 285-7.
6. De Angelis CD. Conflict of interest and the public trust. *JAMA* 2000; **284**: 2237-8.
7. Mastroianni A, Kahn J. Swinging on the pendulum. Shifting views of justice in human subjects research. *Hastings Cent Rep* 2001; **31**: 21-8.
8. Morin K, Rakatansky H, Riddick FA, Morse LJ, O'Bannon JM, Goldrich MS, et al. Managing conflicts of interest in the conduct of clinical trials. *JAMA* 2002; **287**: 78-84.
9. Appelbaum PS, Roth LH, Lidz CW, Benson P, Winslade W. False hopes and best data: consent to research and the therapeutic misconception. *Hastings Cent Rep* 1987; **17**(2): 20-4.
10. Miller FG, Rosenstein DL, DeRenzo EG. Professional integrity in clinical research. *JAMA* 1998; **280**: 1449-54.
11. Bakke OM, Carné X, García Alonso F. *Ensayos clínicos con medicamentos*. Barcelona: *Doyma* 1994.
12. Perkins L. Pharmaceutical companies must make decisions based on profit. *West J Med* 2001; **175**: 422-3.
13. Kassirer JP. Financial conflict of interest: An unresolved ethical frontier. *Am J Law Med* 2001; **27**: 149-62.
14. Bodenheimer T. Uneasy alliance. Clinical investigators and the pharmaceutical industry. *N Eng J Med* 2000; **342**: 1539-44.
15. Angell M. Is academic medicine for sale? *N Eng J Med* 2000; **342**: 1516-8.
16. Bero LA, Rennie D. Influences on the quality of published drug studies. *Int J Technol Assess Health Care* 1996; **12**: 209-37.
17. Rochon PA, Fortin PR, Dear KB, Minaker KL, Chalmers TC. Reporting of age data in clinical trials of arthritis. Deficiencies and solutions. *Arch Intern Med* 1993; **153**: 243-8.
18. Shimm DS (1997). Clinical trial enrollment may create conflict for clinicians. *Medicine & Behavior*. Recuperado el 03/ 05/2002 de [www.medinfosource.com/mb/mb991230.html](http://www.medinfosource.com/mb/mb991230.html)
19. Psaty BM, Weiss NS, Furberg CD, Koepsell TD, Siscovick DS, Rosendaal FR. Surrogate end points, health outcomes, and the drug-approval process for the treatment of risk factors for cardiovascular disease. *JAMA* 1999; **282**: 786-90.
20. Temple R. Are surrogate markers adequate to assess cardiovascular disease drugs? *JAMA* 1999; **282**: 790-5.
21. Stelfox HT, Chua G, O'Rourke, Detsky AS. Conflict of interest in the debate over calcium-channel antagonists. *N Eng J Med* 1998; **338**: 101-6.
22. Rochon PA, Gurwitz JH, Simms RW, Fortin PR, Felson DT, Minaker KL, et al. A study of manufacturer-supported trials of nonsteroidal antiinflammatory drugs in the treatment of arthritis. *Arch Intern Med* 1994; **154**: 157-63.
23. Rennie D. Thyroid storm. *JAMA* 1997; **277**: 1238-43.
24. Olivieri NF, Brittenham GM, McLaren CE, Templeton DM, Cameron RG, McClelland RA, et al. Long-term safety and effectiveness of iron-chelation therapy with deferasirox for thalassemia major. *N Eng J Med* 1998; **339**: 417-23.
25. Blumenthal D, Campbell EG, Anderson MS, Causino N, Louis KS. Withholding research results in academic life science. Evidence from a national survey of faculty. *JAMA* 1997; **277**: 1224-8.

26. Pérez-Echeverría MJ, Ramos Millán T, González Celada A, CAE y CEIC. Análisis de los aspectos bioéticos en los ensayos clínicos. Comunicación al IV Congreso Nacional de la Asociación de Bioética Fundamental y Clínica. Bilbao, 4 de noviembre de 2000.
27. Eliasson M, Bergqvist D. Research results should be freely accessible. Case reports demonstrate obstacles to contact with drug industry. *Lakartidningen* 2001; 98: 3913-6.
28. Chalmers I. Underreporting research is scientific misconduct. *JAMA* 1990; 263: 1405-8.
29. Evans R. Manufacturing consensus, marketing truth: guidelines for economic evaluation. *Ann Intern Med* 1995; 123: 59-60.
30. Coyle D, Drummond M. Does expenditure on pharmaceuticals give good value for money? Current evidence and policy implications. *Health Policy* 1993; 26: 55-75.
31. Friedberg M, Saffran B, Stinson TJ, Nelson W, Bennett CL. Evaluation of conflict of interest in economic analysis of new drugs used in oncology. *JAMA* 1999; 282: 1453-7.
32. Lenzer J. Alteplase for stroke: money and optimistic claims buttress the “brain attack” campaign. *BMJ* 2002; 324: 723-9.
33. Choudhry NK, Stelfox HT, Detsky AS. Relationships between authors of clinical practice guidelines and the pharmaceutical industry. *JAMA* 2002; 287: 612-7.
34. Korn D. Conflicts of interest in biomedical research. *JAMA* 2000; 284: 2234-7.
35. Davidoff F, DeAngelis CD, Drazen JM, Nicholls MG, Hoey J, Horton R, et al. Sponsorship, authorship, and accountability. *N Engl J Med* 2001; 345: 825-7.
36. Rosenberg RN, Aminoff M, Boller F, Sorenson PS, Griggs RC, Hachinski V, et al. Reporting clinical trials. Full access to all the data. *Neurology* 2002; 58: 347-8.
37. Lo B. Addressing ethical issues. En: Hulley SB, Cummings SR, Browner WS, Grady D, Hearst N, Newman TB (eds). *Designing clinical research*. 2nd edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001: 215-30.
38. Levine RJ. El ensayo clínico y el médico como agente doble. *ICB* 1996; nº 19: 9-12.
39. Camí J. Conflicto de intereses e investigación clínica. *Med Clín (Barc)* 1995; 105: 174-9.

---

**José-Ramón Ara Callizo.** Servicio de Neurología. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

Correo electrónico: [jrara@able.es](mailto:jrara@able.es)

**revisiones bibliográficas****metodología**

- Grandes G. ¿Por qué tan pocos ensayos clínicos en atención primaria? *Aten Primaria* 2002; 29:97-100.

<«Mientras que uno de cada seis artículos originales publicados en la revista *New England Journal of Medicine* en los últimos seis años fue un ensayo controlado aleatorio, este diseño sólo se utilizó en un 7% de los artículos publicados en *The British Journal of General Practice*, y sólo en un 2% de los de *Atención Primaria*. Dado que éste es el diseño más válido para evaluar la eficacia de un nuevo tratamiento, su escaso uso en atención primaria puede reflejar el desánimo de los médicos de familia a la hora de enfrentarse a las dificultades metodológicas de este tipo de estudios».>

- Conroy S. Unlicensed and off-label drug use: issues and recommendations. *Pediatr Drugs* 2002; 4:353-59.

<Estudios realizados en distintos países muestran que la utilización de fármacos en niños en condiciones no aprobadas es frecuente, tanto en hospitales como en atención primaria. Esta situación se produce incluso con fármacos de uso muy común en pediatría y cuyo lugar en terapéutica no se cuestiona. El problema de fondo radica en que si no están autorizados se debe mayoritariamente a la falta de ensayos clínicos que ofrezcan suficientes «garantías» de eficacia y seguridad. En esta revisión se describen los principales problemas que puede suponer el uso de fármacos en niños en condiciones no aprobadas, como por ejemplo la falta de formulaciones apropiadas, administración de dosis inadecuadas, efectos indeseados, errores de medicación, etc. Asimismo, se analizan las distintas medidas que se han adoptado en Estados Unidos y más recientemente en Europa para modificar esta situación de «desventaja» respecto a la población adulta. Entre las iniciativas europeas destacan: (a) la publicación, por parte de la EMEA, de unas guías para la investigación de fármacos en niños; (b) la creación de una red de investigadores expertos en pediatría para la investigación de fármacos en niños (ENDIC) y (c) la creación, por parte del CSM británico, de grupos de trabajo que aseguren que la población pediátrica sea tenida en cuenta en los procesos de regulación.>

- Hey E. Clinical trials: when to start and when to stop. *Lancet* 2002; 359:1449.

<Una pregunta difícil de contestar es cuándo es necesario detener un ensayo clínico. Muchos creen que tan pronto como aparezca un

hallazgo estadísticamente significativo, pero esta estrategia ha dado muchos resultados falsos positivos. Diversas estrategias para la prevención de la hemorragia intraventricular en caso de prematuridad han sido evaluadas, y para todos ellas hay ensayos clínicos que demuestran su eficacia. Desdichadamente, los avances terapéuticos modestos raramente se basan en los resultados de un solo ensayo clínico de pequeño tamaño. Sólo con la indometacina ocurrió que ensayos clínicos con mayor número de pacientes confirmaron que la profilaxis precoz da lugar a una disminución pequeña pero consistente de la incidencia de hemorragia grave, aunque esta disminución tiene un impacto modesto sobre el riesgo de muerte y de incapacidad. Ahora se está comenzando a estudiar el ibuprofeno, otro inhibidor de las prostaglandinas: tiene la misma eficacia que la indometacina para cerrar el ductus (con dos citas bibliográficas). A veces, los clínicos, al igual que el público general, se entusiasman cuando se anuncia alguna «innovación» para una enfermedad sin tratamiento. La modificación de la práctica es un proceso más lento una vez se ha alcanzado un consenso sobre el tratamiento de un problema concreto, y el estudio de lo que hace que los clínicos adopten o no adopten una nueva estrategia todavía está en su infancia. Actualmente muchos estarían de acuerdo con Richard Doll cuando dijo que estos ensayos sólo deben ser detenidos cuando «los resultados del ensayo, combinados con algún otro tipo de nueva prueba que haya sido publicada desde el inicio del ensayo, serían suficientes para provocar una modificación de la práctica si se notificaran a la profesión en general». Y, como dice, «para eso no hay ningún valor de peso específico que sea "el" adecuado». La experiencia relatada por Gourney (*Lancet* 2002; 359: 1486-8) debe ser interpretada en este contexto. En esta ocasión se interrumpió un ensayo antes de que se produjera un exceso estadísticamente significativo de la incidencia de acontecimientos adversos en uno de los grupos. Los investigadores podrían ser criticados por publicar estos hechos antes de que un artículo completo sobre los principales resultados del estudio fuera publicado. Los efectos adversos notificados fuera de contexto pueden causar confusión grave. Los acontecimientos adversos descritos pudieron haber ocurrido por azar, dada la conocida labilidad de los vasos sanguíneos pulmonares en los prematuros; en consecuencia, una verdadera relación de causalidad podría pasar desapercibida con facilidad. Pero hasta ahora no se había descrito este problema con la indometacina, y se sabe además que indometacina e ibuprofeno no afectan del mismo modo los flujos sanguíneos cerebral, renal y mesentérico. En este momento se produce un máximo de concentraciones de prostaglandinas, lo que daría plausibilidad a los problemas descritos en el citado trabajo de Gourney.>

## **bioética**

---

- Aleksa K, Koren G. Ethical issues in including pediatric cancer patients in drug development trials. *Pediatr Drugs* 2002; 4: 257-65.

< «Dado que la biología, farmacología y toxicología del cáncer en pediatría son tan diferentes a las del adulto, es imposible extrapolar la expe-

riencia del adulto; de cualquier manera, realizar estudios en niños con cáncer es ética y clínicamente muy complejo. Esto es especialmente válido en ensayos de fase I, orientados a la búsqueda de dosis de nuevas estrategias, donde las oportunidades de curación en los niños que han fracasado al tratamiento estándar son entre marginales e inexistentes. Por lo tanto, los niños pueden ser expuestos a riesgos y molestias que pueden no estar equilibrados con los beneficios potenciales. Esta situación, que es difícil para el consentimiento de los adultos, es mucho más compleja cuando el padre da el consentimiento como apoderado». El objetivo de esta revisión es tratar de encontrar procedimientos para que en el futuro puedan realizarse ensayos clínicos que permitan que los niños reciban el mejor tratamiento y cuidado posible.>

- Partridge AH, Winer EP. Informing clinical trial participants about study results. *JAMA* 2002; 288: 363-5.

< «Después de la finalización de un ensayo clínico, los participantes habitualmente no son informados sobre los resultados agregados del estudio, a menos que esta información pueda influenciar en sus futuros cuidados. Sin embargo, algunas experiencias anecdoticas sugieren que muchos pacientes que participan en ensayos clínicos están interesados en la experiencia de los otros pacientes incluidos en el estudio y en conocer los resultados del estudio. Recientemente, una conferencia de consenso recomendó que los resultados de los ensayos clínicos deberían hacerse accesibles a los participantes y sugirieron que proporcionar los resultados a los participantes, tanto los negativos como positivos, se debería considerar una “norma ética”. En la actualidad, existe una clara disparidad entre esta recomendación y lo que ocurre habitualmente. Este artículo examina las implicaciones de ofrecer los resultados a los participantes de un estudio y los pasos necesarios antes de que los resultados puedan ser proporcionados de manera rutinaria. Se utilizan como ejemplo ensayos clínicos de tratamientos para el cáncer, aunque las cuestiones pueden extrapolarse a muchos tipos de investigación clínica.»>

## **bioestadística**

---

- Halpern SD, Karlawish JH, Berlin JA. The continuing unethical conduct of underpowered clinical trials. *JAMA* 2002; 288: 358-62.

< A pesar de las largas críticas de la realización de ensayos clínicos con poco poder estadístico, la práctica no sólo sigue siendo ampliamente extendida, sino que también ha hecho acopio de un incremento de ayudas. Pacientes y voluntarios sanos continúan participando en investigación que puede ser de limitado valor clínico. En este artículo se revisan algunos argumentos y se justifican dos situaciones en las que se puede considerar ética la realización de ensayos de bajo poder estadístico: en los casos de enfermedades raras con el objetivo de combinar los resultados de los pequeños ensayos en una meta-análisis prospectiva y en las fases iniciales del desarrollo de nuevos tratamientos, para obtener

estimadores que permitan plantear hipótesis de ensayos en fases de desarrollo más avanzadas con un poder estadístico.>

## **gestión**

---

- Dickert N, Emanuel E, Grady C. Paying research subjects: an analysis of current policies. *Ann Intern Med* 2002; 136: 368-73.

<En Estados Unidos, al contrario de lo que ocurre en la gran mayoría de países, el pago a los sujetos que participan en una investigación es una práctica común que se realiza desde hace largo tiempo. Establecer cuánto, cuándo y cómo se debe pagar a los sujetos sigue originando controversias. En el presente artículo se realiza una evaluación de diversas organizaciones de investigación de Estados Unidos y se analizan descriptivamente los contenidos de las políticas y normas que existen sobre las cantidades y circunstancias que deben guiar a la toma de decisiones.>

## **novedades editoriales**

---

Información proporcionada por Díaz de Santos ([sab@mail2.diazdesantos.es](mailto:sab@mail2.diazdesantos.es))

- Anderson IM, Reid IC. *Fundamentals of clinical psychopharmacology*. Londres, Martin Dunitz, 2002 (156 páginas, 46,91 euros).
- Dipiro JT. *Pharmacotherapy: a pathophysiologic approach*. 5<sup>a</sup> edición. Berkshire, McGraw-Hill, 2002 (2668 páginas, 194,00 euros).
- Kalant H, Roschlau WHE. *Principios de farmacología médica*. 6<sup>a</sup> edición. Corby, Oxford University Press, 2002 (956 páginas, 70,62 euros).

---

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

**legislación y normativas****Real Decreto 711/2002, de 19 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano**

Este documento (B.O.E. de 20 de julio de 2002, nº 173, páginas 26876-26882) desarrolla el capítulo VI del título II de la Ley 25/1990, del Medicamento, relativo al Sistema Español de Farmacovigilancia y traspone la Directiva 2000/38/CE de la Comisión, de 5 de junio de 2000 sobre Farmacovigilancia. Con ello se pretende contar con un texto único que desarrolle el Sistema Español de Farmacovigilancia y recoja, así mismo, las orientaciones de la Comisión Europea sobre recopilación, comprobación y presentación de informes sobre reacciones adversas. Para los promotores de estudios post-autorización, merece especial atención el capítulo V, en cuyo artículo 18, apartado 2, se prevé que «Los estudios post-autorización de tipo observacional se llevarán a cabo de acuerdo con las condiciones que establezcan las administraciones sanitarias en el ámbito de sus competencias». Puede consultarse en la página web de la Agencia Española del Medicamento: [www.agemed.es](http://www.agemed.es). Actualmente está en tramitación una circular que desarrolla el Real Decreto en cuestión.

**Real Decreto 840/2002, de 2 de agosto, por el que se modifica y desarrolla la estructura orgánica básica del Ministerio de Sanidad y Consumo**

Este Real Decreto, publicado en el B.O.E. de 3 de agosto de 2002, nº 185, páginas 28856-28864, puede consultarse en la página web del Ministerio de Sanidad y Consumo [www.msc.es](http://www.msc.es).

**María Jesús Fernández Cortizo.** *Agencia Española del Medicamento*

**próximo número**

**nº 09**

4 de noviembre de 2002

*¿Qué es un megaensayo?*

---

Gonzalo Hernández, Cristina Díaz. *División Médica. Pfizer S.A Alcobendas (Madrid).*