

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

## contenido

### artículo original

Tercer artículo de la serie dedicada al tema de la [Elección del grupo control: tipos de control](#), por el Dr. Marià Sust, Bioestadístico de la Unidad de Bioestadística y Gestión de Datos, y por el Dr. Sebastià Videla, Farmacólogo Clínico del departamento de Investigación Clínica, los dos de Laboratorios Dr. Esteve.

### 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

Estado actual de la [transposición de la directiva de ensayos clínicos](#). Se celebra en Barcelona la 1ª Reunión Nacional 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 18 – diciembre de 2003

**artículo original****Elección del grupo control (3). Tipos de control.****Introducción**

---

En esta tercera nota sobre la directriz ICH-E10 se resume su justificación de la necesidad del grupo control, se comenta su clasificación de los distintos tipos de control y se expone su punto de vista sobre los que se utilizan en los EC comparativos.

**Propósito del grupo control**

---

El grupo control permite discriminar entre los efectos causados por el tratamiento experimental en estudio y los originados por otros factores como, por ejemplo, la regresión a la media, la evolución natural, otros tratamientos, expectativas del paciente, etc.

Si el curso de una enfermedad fuera uniforme y pudiera predecirse a partir de las características de los pacientes, no sería necesario un grupo control para evaluar el efecto de un tratamiento experimental. En la mayoría de las ocasiones no es así y se necesita que el grupo control muestre lo que hubiera pasado a los pacientes si no hubieran recibido el tratamiento experimental o si hubieran recibido otro tratamiento activo.

Para que la comparación entre los resultados de ambos sea equilibrada, el grupo control y el experimental deben ser lo más parecidos posible respecto a todas las características que puedan influir en los resultados, a excepción de los tratamientos en estudio. Se define como sesgo a toda diferencia sistemática (no aleatoria) en algún aspecto del ensayo (diseño, desarrollo, análisis o interpretación) que provoque una estimación del efecto desviada de su valor real. La directriz recuerda que la asignación aleatoria y el enmascaramiento son dos técnicas habituales que se utilizan para minimizar el sesgo. La primera, para evitar diferencias iniciales entre los grupos; y la segunda, para evitar diferencias durante el seguimiento.

**Propósito del grupo control**

---

La directriz ICH-E10 clasifica los grupos control mediante dos criterios: el tipo de tratamiento y el diseño del estudio. Según el tratamiento administrado comenta los controles: positivo (un tratamiento activo de referencia), negativo (el no-tratamiento, o bien un placebo), y dosis-respuesta (dosis o pautas distintas del tratamiento experimental).

Según el diseño del estudio, habla de control concurrente o externo. En el primer tipo, ambos grupos (experimental y control) son elegidos de una misma población y tratados simultáneamente y de igual forma, como parte de un mismo ensayo. En el segundo, se selecciona una población control o bien en distinto momento -control histórico- o bien en otro lugar.

La aplicación simultánea de estos dos tipos de clasificación proporciona los tipos de controles comentados en la directriz. A continuación se exponen los controles concurrentes y se dejan los históricos para la siguiente nota.

## Controles concurrentes

---

1. En los ensayos clínicos con grupo control **placebo concurrente**, los pacientes son asignados a recibir o el tratamiento experimental o un tratamiento inerte de igual apariencia. El objetivo habitual de este tipo de diseño es demostrar superioridad en eficacia del tratamiento experimental frente al placebo. También cita el objetivo de establecer no-diferencias en seguridad/tolerabilidad. El diseño habitual es aleatorizado y doble ciego. Si el tratamiento pudiera revelarse por el reconocimiento de algún efecto farmacológico del tratamiento experimental, conviene valorar a ciegas las respuestas subjetivas.

La diferencia entre el resultado obtenido con placebo y el obtenido con el tratamiento experimental es una medida absoluta del efecto total del tratamiento bajo las condiciones del ensayo.

Para "resolver temas éticos, prácticos o inferenciales", la directriz dedica cierto espacio a comentar una serie de modificaciones que pueden introducirse en los diseños con placebo. Así, habla de los estudios: (1) de adición (*add on*) al tratamiento estándar; (2) de reemplazo (*replacement*) aleatorio tras un periodo de seguimiento con la referencia activa; (3) de retirada aleatorizada (*randomized withdrawal*); y (4) de terminación temprana (*early escape*) mediante medicación de rescate. También comenta la posibilidad de minimizar el tamaño del grupo expuesto a placebo mediante aleatorización no balanceada o la posibilidad de añadir otros grupos controles en el diseño experimental: tres brazos (*three-arm*) o doble control (placebo y activo); varias dosis del tratamiento experimental; diseños factoriales. Por supuesto, recomienda limitar el periodo de lavado con placebo. Es nuestra opinión que este lavado con placebo raramente presenta ventajas metodológicas a la estabilización con tratamiento activo y sí grandes inconvenientes para la relación médico-paciente.

2. En los ensayos clínicos con grupo control **concurrente sin tratamiento**, los pacientes son asignados a recibir o bien el tratamiento experimental o bien ningún tratamiento.

Este tipo de grupo control se parece mucho al anterior, al que sustituye cuando se considera que es difícil o casi imposible mantener el doble ciego; o cuando se tiene confianza en la objetividad de las medidas de eficacia, o simplemente cuando se considera que el conocimiento de los tratamientos

no podrá sesgar los resultados. Conviene mantener el enmascaramiento en las decisiones críticas, como son la asignación al grupo de tratamiento (por ej., mediante una aleatorización centralizada) y la evaluación de la respuesta (por ej., por un evaluador cegado al grupo de tratamiento, o por un comité independiente de monitorización de datos...).

3. En los ensayos clínicos con grupo control **dosis-respuesta concurrente**, los pacientes son asignados a recibir una de varias dosis fijas del tratamiento experimental. El objetivo es establecer la relación dosis-respuesta, bien en eficacia, bien en tolerabilidad. Un estudio dosis respuesta es eficiente cuando permite demostrar una dosis eficaz con un perfil de seguridad aceptable, siempre que el fármaco en estudio presente una relación dosis eficaz progresiva. Las "dosis" podrían hacer referencia a distintas pautas o posologías de tratamiento: 2 frente a 3 veces al día; 3 frente a 7 días de duración, etc.

Usualmente, son estudios aleatorizados y a doble ciego.

Desde el punto de vista metodológico, es recomendable añadir un grupo control placebo (dosis cero) y/o un grupo control activo (tratamiento de referencia): la dosis "cero" con el objetivo de establecer la sensibilidad del estudio (cuadro 1) y el control activo como estándar interno.

#### **Cuadro 1. La inclusión de un grupo placebo evita resultados no interpretables**

Por ejemplo, si las diferentes dosis presentan el mismo efecto ¿todas las dosis son igual de eficaces o de ineficaces?. Además, facilita la estimación del efecto farmacológico absoluto; y puede requerir un menor tamaño muestral.

Por otro lado, puede ser difícil llegar a conclusiones si se reconoce una posible tendencia en la relación dosis-respuesta, pero no esté clara la dosis realmente eficaz, o si la dosis eficaz no es conocida, se pueden obtener resultados inconcluyentes porque se esté delante de dosis ensayadas sub- o supra-terapéuticas.

4. En los ensayos clínicos con grupo control **activo (positivo) concurrente**, los pacientes son asignados a recibir el tratamiento experimental o un tratamiento activo de referencia. Se considera control activo aquel fármaco con eficacia reconocida a una dosis y una posología determinada. La directriz vuelve a recordar que el objetivo del mismo puede ser establecer la eficacia del tratamiento experimental demostrando que es tan (no inferioridad) o más eficaz (superioridad) que el control activo, y también la eficacia o seguridad (relativas) del tratamiento experimental respecto del control activo. Generalmente, se trata de estudios aleatorizados y a doble ciego (si se puede). Entre sus ventajas, está que cabe esperar que la inclusión de un grupo control activo reduzca el número de retiradas del estudio por falta de eficacia. Entre sus inconvenientes, destaca la falta de auto-validación

del diseño, que puede subsanarse incluyendo un grupo placebo adicional (cuadro 2).

### **Cuadro 2.**

Por ejemplo: supóngase que la eficacia se evalúa mediante variables subjetivas. En caso de duda, se tiende a evaluar una respuesta como positiva, aumentando la eficacia de ambos grupos de tratamiento y disminuyendo su diferencia, y así favoreciéndose la conclusión de no-inferioridad o de equivalencia. La inclusión de un control placebo solucionaría este problema.

## **Referencias**

---

ICH adopted Guidelines. Topic E10. Step 4 Note for Guidance on Choice of Control Group for Clinical Trials (CPMP/ICH/364/96 adopted July 2000).

---

**Sebastià Videla** ([svidela@esteve.es](mailto:svidela@esteve.es)) y **Marià Sust** ([msust@esteve.es](mailto:msust@esteve.es)). *Laboratorios Dr. Esteve S.A, Barcelona.*

## revisiones bibliográficas

## metodología

- Villanueva P, Peiró S, Librero J, Pereiró I. Accuracy of pharmaceutical advertisements in medical journals. *Lancet* 2003;361:27-32.

ANTECEDENTES: Dado el efecto del siempre creciente movimiento de la "medicina basada en pruebas" sobre los hábitos de prescripción de los médicos, la industria farmacéutica incorpora referencias bibliográficas de los ensayos clínicos que apoyan sus productos en sus anuncios. Los autores se propusieron evaluar si las referencias a eficacia, seguridad, comodidad y coste de fármacos antihipertensivos e hipolipemiantes incluidas en los anuncios apoyaban realmente las afirmaciones de la propaganda. MÉTODOS: Se evaluaron todos los anuncios de antihipertensivos e hipolipemiantes publicados en seis revistas médicas españolas en 1997, que contuvieran como mínimo una cita bibliográfica. RESULTADOS: Se identificaron 264 anuncios diferentes de antihipertensivos y 23 de hipolipemiantes. Se identificó un total de 125 afirmaciones promocionales con referencias bibliográficas. 79 de las 125 referencias (63%) eran de revistas con factor impacto alto; 84 de las 102 referencias comprobadas (82%) eran de ensayos clínicos controlados. En 45 afirmaciones (44,1%) la afirmación promocional no estaba apoyada por la referencia, en la mayoría de los casos porque el eslógan recomendaba el fármaco en un grupo determinado de pacientes diferente del evaluado en el estudio correspondiente a la referencia. INTERPRETACIÓN: Los médicos deben ser prudentes en la lectura de los anuncios que afirman que un determinado fármaco tiene mayor eficacia, seguridad o comodidad, incluso a pesar de que estas afirmaciones se acompañen de referencias bibliográficas a ensayos clínicos publicados en revistas de prestigio y parezcan basadas en pruebas.

- Soto Álvarez J. Inclusión de análisis farmacoeconómicos en ensayos clínicos: principios y prácticas. *Med Clin (Barc)* 2003;120:227-235.

La incorporación de análisis farmacoeconómicos en los protocolos de ensayos clínicos va a permitir disponer de datos de eficiencia cuando se comercializa un fármaco, momento en el que se negocia el precio y el grado de financiación pública del nuevo medicamento. Igualmente, esta información ayudaría a decidir la incorporación del medicamento en los formularios hospitalarios o las guías de práctica clínica. En el artículo se incluye una lista guía para elaborar y/o valorar análisis farmacoeconómicos incluidos en los protocolos de ensayo clínico (diseño del estudio, evaluación de los costes y de la eficacia, análisis y discusión de los resultados). El autor señala distintas medidas para que estos estudios tengan una mayor credibilidad y puedan utilizarse para tomar decisiones de índole sanitaria:

consultar con los agentes decisores y las autoridades sanitarias los datos que serían necesarios para ellos, hacer ensayos clínicos de tipo más naturalístico, fomentar la creación de grupos de investigadores ajenos a la industria farmacéutica que realizase este tipo de estudios, o la elaboración de recomendaciones oficiales para la realización de análisis farmacoeconómicos en España, como pasa en otros países.

## bioética

---

- James A, Horton R. The Lancet's policy on conflicts of interest. *Lancet* 2003;361:8-9.

Para toda publicación, existe un conflicto de intereses cuando un autor, revisor o editor tiene relaciones con actividades que podrían influir de manera inapropiada sobre sus juicios. Los conflictos de intereses pueden afectar a un individuo o a una institución; pueden ser personales, profesionales o financieros; pueden ser reales (influyen realmente sobre el juicio) o potenciales (pueden afectar el juicio). Con los lazos crecientes entre universidad e industria, la financiación de la investigación médica es cada vez más dependiente del patrocinio comercial y la realización lo es de las CRO. Los conflictos de interés importan porque pueden sesgar el producto de la investigación y poner en duda su integridad. Por ejemplo, pueden impedir la publicación de ciertos resultados, de modo que restringen la libertad académica. Desde principios de 2002 Lancet ha publicado declaraciones de conflictos de interés de los autores. También ha solicitado que cuando se presenten ensayos clínicos para publicación, se envíe también el protocolo, con el fin de que la redacción pueda comprobar que lo que se dice en el artículo responde a lo planificado al inicio del ensayo. A partir de ahora se va a pedir al investigador principal que declare si tuvo acceso completo a todos los resultados del estudio, y si participó en la decisión final de enviar el artículo para publicación. Alrededor de un 70% de la investigación que se envía a Lancet es rechazada sin revisión externa por pares. El artículo incluye una tabla con la política de conflictos de intereses de Lancet, para autores, editores y revisores.

- Lucena MI, Bosch F, Baños JE. Diez años de comités éticos de investigación clínica: los riesgos de la complacencia. *Med Clin (Barc)* 2003; 120:257-260.

Artículo de opinión en el que se exponen los avances que han supuesto la implantación de los CEIC en España sobre la investigación clínica, las limitaciones o problemas afrontados por los CEIC en los últimos años; y por último, y a partir de las opiniones expresadas en un foro de discusión de áreas susceptibles de mejora en el horizonte de la nueva Directiva del Parlamento Europeo (aportadas por los participantes durante el Seminario de Iniciación al Funcionamiento de los Comités Éticos de Investigación Clínica, organizado por la Fundación del Dr. Antonio Esteve en mayo de 2002 en Antequera).

- Williams BF, French JK, White HD, for the HERO-2 consent substudy investigators. Informed consent during the clinical emergency of acute myocardial infarction (HERO-2 consent substudy): a prospective observational study. *Lancet* 2003;361:918-922.

OBJETIVO: El objetivo de este trabajo fue evaluar si los pacientes con infarto agudo de miocardio (IAM) podían comprender información escrita y verbal, y si eran competentes para dar un consentimiento informado de manera autónoma para participar en un ensayo clínico. MÉTODOS: Se estudiaron de manera prospectiva 399 pacientes con IAM en 16 hospitales de Nueva Zelanda y Australia, que eran elegibles para participar en el ensayo clínico HERO-2 [Hirulog (bivalirudina vs heparina) and Early Reperfusion or Occlusion]. Se valoraron la legibilidad de las hojas de información al paciente, el nivel educativo de cada paciente, sus opiniones sobre el procedimiento de obtención del consentimiento, su comprensión de la información verbal y escrita, y su competencia para otorgar el consentimiento a participar. RESULTADOS: Para ser comprendida, la hoja de información al paciente necesitaba 13 años de educación (edad de 18 años), pero sólo 75 de 345 pacientes (22%) tenían un nivel educativo superior a la educación secundaria. Sólo un 18% de los pacientes, leyeron la hoja de información al paciente antes de otorgar o rechazar su consentimiento a participar. Comparados con los pacientes que rechazaron participar, los que dieron su consentimiento tenían mayor tendencia a describir una comprensión buena o parcial de la información suministrada. En una valoración de la competencia de cada paciente para tomar una decisión de manera autónoma, un 52% fueron clasificados en la categoría más baja, y 26 (18%) no eran competentes para otorgar su consentimiento.

- Fylkesnes K, Fylkesnes TK. Informed consent as part and parcel of the scientific inquiry. *Lancet* 2003;361:2171-2172.

Se cita el trabajo de Williams y colaboradores sobre la obtención del consentimiento informado en el ensayo clínico HERO-2, en el que se vio que a pesar de que se cumplió con todos los requisitos legales, pocos pacientes otorgaron su consentimiento de una manera verdaderamente autónoma e informada. Dado que la ciencia es un proceso inacabable, también lo es la ética. De ahí que la noción común de conflicto de intereses entre la conducta ética y la conducta científica se disuelve cuando ambas son consideradas como aspectos del mismo proyecto. Una de las principales preocupaciones en ética consiste en evitar las violaciones de la autonomía de las personas, y con las normas que se aplican en la actualidad es posible que los escándalos del futuro sean cada vez más difíciles de tratar.

## gestión

---

- Rodríguez-Villanueva J, Alsar MJ, Avendaño C, Gómez-Piqueras C, García-Alonso F. Estudios farmacogenéticos: guía de evaluación para Comités Éticos de Investigación Clínica. Fundamentos científicos y marco legal (I). *Med Clin (Barc)* 2003;120:63-67.

"Por el momento no existe ninguna legislación de rango europeo ni nacional que regule específicamente los aspectos relacionados con la genética en el ámbito de la biomedicina. No obstante, existen múltiples recomendaciones, declaraciones y códigos emitidos por distintas organizaciones sobre los aspectos éticos y sociales relativos a la información genética. En todos estos documentos se recogen comentarios y consideraciones sobre los conflictos éticos, legales, sociales y económicos asociados a diversas modalidades de investigación genética, tanto en el campo de la biomedicina como en los otros (p. ej., aplicaciones industriales, modificación de organismos). Si bien se han tenido en cuenta algunas de las reflexiones en ellos contenidas, su análisis pormenorizado supera los objetivos concretos de este trabajo".

---

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

## **Estado actual de la transposición de la directiva de ensayos clínicos**

El 1 de mayo de 2001 entró en vigor la directiva 2001/20/CE del Parlamento Europeo y del Consejo de 4 de abril de 2001 relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas de los Estados miembros sobre la aplicación de buenas prácticas clínicas en la realización de ensayos clínicos de medicamentos de uso humano.

Esta directiva debía ser transpuesta a la legislación española en mayo de 2003 y debe hacerse efectiva en mayo de 2004. Sin embargo, la transposición en España aún no se ha hecho efectiva y el Real Decreto que debe sustituir al vigente Real Decreto 561/1993 está aún en fase de proyecto. En algunos países como Italia ya se ha transpuesto la directiva a la legislación nacional.

Esta directiva ha generado mucha discusión y controversia porque establece la obtención de un dictamen único por estado miembro en los ensayos multicéntricos y todos nos preguntábamos cómo podría llevarse a la práctica este aspecto concreto de la directiva.

Tras muchas elucubraciones y propuestas, la solución que propone el proyecto del Decreto español de ensayos clínicos consiste en la creación de un Centro Coordinador de Comités Éticos de Investigación Clínica (CEICs), dependiente de la Subsecretaría del Ministerio de Sanidad y Consumo cuya función, entre otras, consistirá en coordinar la obtención del dictamen único en los ensayos clínicos multicéntricos. En su versión actual, el proyecto de Real Decreto establece el procedimiento que se describe a continuación, aunque es posible que esta versión sufra cambios hasta su aprobación final por el Consejo de Ministros.

La solicitud de evaluación de un ensayo clínico multicéntrico que se realice en dos o más centros españoles se presentará ante el Centro Coordinador de CEICs. En dicha solicitud se propondrá asimismo un Comité de Referencia, entre los comités participantes en el ensayo, que se responsabilizará de la emisión del dictamen único, teniendo en cuenta el centro del investigador coordinador del ensayo clínico y la concentración en una misma área geográfica de varios centros participantes en el ensayo clínico.

El Centro Coordinador de CEICs designará al Comité de Referencia de acuerdo con el promotor de ensayo y comunicará la admisión a trámite de la solicitud con indicación del Comité de Referencia y del calendario de evaluación. Una vez notificada al promotor la admisión a trámite de su solicitud, éste presentará una copia de toda la documentación válida al Comité de Referencia designado, así como a los demás comités participantes en el ensayo.

El Comité de Referencia dispondrá de un determinado periodo de tiempo para comunicar su dictamen al promotor y al Centro Coordinador de CEICs. Cada comité participante remitirá con tiempo suficiente al Comité de Referencia un informe sobre los aspectos locales del ensayo (idoneidad del equipo investigador, de las instalaciones y necesidad de traducir los documentos del consentimiento informado a un idioma comprensible para los sujetos del ensayo) así como sobre cualquier otro aspecto del ensayo que considere relevante.

Durante el periodo establecido el Comité de Referencia podrá solicitar una sola vez información complementaria al promotor, en cuyo caso se interrumpirá el transcurso del plazo de evaluación hasta que se reciba la información solicitada. Esta información complementaria se presentará también a los demás comités participantes para que remitan al Comité de Referencia su informe final motivado sobre la idoneidad de la participación del centro correspondiente. Estos informes deberán ser tenidos en cuenta por el Comité de Referencia para la emisión del dictamen único, pero sólo tendrán carácter vinculante respecto de los aspectos locales.

Finalmente, el Comité de Referencia notificará su dictamen único al promotor, a los CEICs participantes, y al Centro Coordinador de CEICs que, a su vez, lo comunicará a la Agencia Española del Medicamento.

## **1ª Reunión Nacional de CEICs**

---

El pasado 16 de octubre tuvo lugar en Barcelona la denominada "1ª Reunión Nacional de CEICs" organizada por la Fundación AstraZeneca y por la Universitat Pompeu Fabra en colaboración con la Agencia Española del Medicamento, el Instituto de Estudios de la Salud y la Generalitat de Catalunya.

La asistencia a la reunión fue muy numerosa (226 asistentes, según la Fundación AstraZeneca), fundamentalmente miembros de comités (presidentes, secretarios y vocales), entre los cuales se encontraban farmacéuticos, farmacólogos clínicos y médicos especialistas clínicos de todas las Comunidades Autónomas.

Los temas expuestos en la reunión fueron diversos: aspectos éticos de la evaluación de ensayos clínicos, estudios post-autorización y evaluación de estudios con nuevas terapias (génica y celular). También tuvo lugar una mesa redonda donde se reflejaron las experiencias de diferentes comités. Sin lugar a dudas, el tema que despertó más interés y generó más debate fue la nueva Directiva comunitaria de EECC y la modificación del Real Decreto, expuesto por el Dr. García Alonso, Director General de Farmacia y Productos Sanitarios del Ministerio de Sanidad.

En su exposición, el Dr. García Alonso se refirió fundamentalmente al dictamen único por estado miembro para los ensayos clínicos multicéntricos establecido por la Directiva y, en concreto, a la creación del Comité Coordinador de Comités Éticos de Ensayos Clínicos y a la figura del "Comité de referencia". Todo ello generó numerosas dudas en los asistentes ante la inminente puesta en marcha (mayo del próximo año) de este procedimiento, especialmente en lo que se refiere al reconocimiento mutuo entre comités y a los aspectos prácticos del nuevo procedimiento.

Muchas de estas dudas quedaron en el aire y en la mayoría de los comités parece existir una cierta inquietud y preocupación ante el dictamen único por las novedades administrativas que conlleva. La necesidad de coordinación entre los comités puede entenderse también como una dificultad añadida.

Por último, todos los asistentes coincidieron en la necesidad de celebrar nuevas ediciones de esta reunión.

La Fundación AstraZeneca tiene previsto enviar una encuesta a los asistentes a la reunión para conocer la valoración de la misma.

## 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**

[msaldana.hpth@salud.madrid.org](mailto:msaldana.hpth@salud.madrid.org)

próximo número

**nº 18**

diciembre de 2003

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

---

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