

<a href="#">nº actual</a>	<a href="#">nºs anteriores</a>	<a href="#">información</a>	<a href="#">organigrama</a>	<a href="#">suscripción</a>	<a href="#">patrocinadores</a>
<a href="#">normas</a>	<a href="#">cartas</a>	<a href="#">consultas</a>	<a href="#">foros</a>	<a href="#">enlaces</a>	<a href="#">inicio</a>

## contenido

### **editorial**

Alfonso Carvajal dedica esta editorial a un tema trascendente: [El compromiso del farmacólogo clínico](#). Debe leerse.

### **artículo original**

[Comités éticos locales versus comités regionales. ¿Dictamen único?](#): Cristina Viayna y Ramón López exponen su experiencia en la tramitación de las autorizaciones de un ensayo clínico multicéntrico.

### **artículo original**

En los próximos números de *ICB digital* se publicarán una serie de artículos sobre la [Elección del grupo control](#). En la [Presentación](#), los autores de dichos artículos exponen la forma en que desarrollaran este importante aspecto del ensayo clínico.

### **revisiones bibliográficas**

Resúmenes de artículos recientes sobre la [metodología](#), la [bioética](#) y la [bioestadística](#) del ensayo clínico. Esta sección está a cargo de Inma Fuentes y de Roser Llop. También se reseñan las últimas [novedades editoriales](#).

### **noticias**

A.E.F.I. y AMIFE organizan en Madrid el cuarto curso sobre [Metodología y gestión del ensayo clínico](#). Dos reuniones organizadas por la Fundación de Ciencias de la Salud: el [VI Ateneo de bioética](#) y el [Advanced Euro-American course in bioethics](#).

### **próximo número**

**nº 12 – 17 de febrero de 2003**

**editorial**

## El compromiso del farmacólogo clínico

He leído un artículo de KJ Rothman, uno de los *padres* de la epidemiología moderna, y del que fui alumno en un curso de verano en EE.UU. hace unos años, en el que se plantea si la misión de la epidemiología debe incluir también la erradicación de la pobreza (*Should the missión of epidemiology include the eradication of poverty? Lancet 1998; 352:810-3*). Esto, que a primera vista parece un objetivo vago e inalcanzable, se me antoja ahora un planteamiento radical y necesario en cuanto efectivamente la pobreza, que nos envilece a todos, es la causa de una gran parte de las enfermedades. De esta forma la pregunta que da título a ese artículo podría estar dirigida no solo a la epidemiología y a los epidemiólogos sino también a la medicina entera y a todos los médicos. La lejanía con que aparecen los grandes objetivos parece excluir nuestro compromiso y nuestro esfuerzo; también parece que tales empresas no nos conciernen y son más propias de la política y de los políticos. Particularmente creo que la ciencia ha de estar comprometida y no veo otra forma de hacerlo sino la del compromiso de aquellos que la sirven. La reciente muerte de Ariëns nos hace más próximo su ejemplo: su determinación en la búsqueda de moléculas más selectivas para evitar los efectos adversos y, más adelante en su vida, su lucha por un medio ambiente más saludable representan un ejemplo cercano de compromiso.

Como farmacólogos este compromiso posee unas características particulares: los medicamentos son un bien escaso y repartido de forma desigual, existen donde hay mercado. De acuerdo con las cifras que ha suministrado la Organización Mundial de la Salud (OMS) en el año 2002, un tercio de la población mundial (2000 millones de habitantes) no tiene acceso a los medicamentos esenciales. Con ser un dato sobrecogedor, no queda claro de qué forma podemos remediar esta situación. No cabe duda sin embargo que, como en el caso anterior de la pobreza, al menos hay que tenerlo presente; en realidad ambos problemas son el mismo: no se accede a los medicamentos porque se es pobre. Otro problema con el que nos encontramos, en este caso más próximo, es el del mal uso de los medicamentos. Según la OMS (año 2002), más del 75% de los antibióticos que se prescriben en todo el mundo se hace de manera inadecuada y, además, sólo el 50% de los pacientes toman la medicación de forma correcta. Se da así la paradoja de que lo que la ciencia produce puede ser utilizado, llegado el caso, sin criterio científico alguno. Así, el mal uso y la injusticia son los males que se asocian con los medicamentos en nuestro tiempo y exigen no sólo la aplicación de la razón sino también de la moral. El tránsito de la razón a la sinrazón no es algo nuevo, Goya fue capaz de ilustrarlo en un aguafuerte «El sueño de la razón produce monstruos». También Mefistófeles en el

Fausto de Goethe observa que la razón sola, sin compañía, sólo ha servido al hombre «para ser más bestial que toda bestia».

Merece la pena invocar alguno de los preceptos del código que propone la Sociedad de Farmacología Clínica Española y que podría ser adoptado sin esfuerzo desde otras perspectivas; según estos preceptos estamos obligados, entre otras cosas, a procurar que los medicamentos se utilicen conforme a los conocimientos científicos existentes, a que la investigación se haga con criterios científicos y de necesidad terapéutica y a que la información sea imparcial. La farmacología necesita un compromiso. Ya lo dijo Emile Littré (1801-1881), «*toute science doit devenir sociale*».

---

**Alfonso Carvajal.** *Instituto de Farmacoepidemiología. Universidad de Valladolid*

**artículo original**

## Comités éticos locales versus regionales. ¿Dictamen único?

La revisión previa y opinión favorable (aprobación) del protocolo de un estudio por parte de un Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) es un requisito obligatorio antes de empezar cualquier ensayo clínico (EC).

Aparte del informe favorable del CEIC del centro, la solicitud a la Agencia Española del Medicamento (AEM) de autorización de un EC debe acompañarse del protocolo, del compromiso del investigador y de la conformidad de la dirección del centro.<sup>1</sup> En el caso de EC multicéntricos, una vez el EC está autorizado para un centro, basta con disponer del compromiso del investigador, informe favorable del CEIC, conformidad de la dirección del centro y notificación a la AEM, para poder iniciar el ensayo. La obtención de estos tres documentos es secuencial, de modo que el tiempo transcurrido desde el momento en que un promotor decide realizar un ensayo en un determinado centro es la suma de los tiempos de consecución de cada uno de ellos.

El proceso de obtención del informe favorable del CEIC, así como la obtención de la conformidad de la dirección del centro, tiene una repercusión importante sobre los tiempos de desarrollo de los estudios de investigación clínica. El tiempo empleado en la obtención del informe favorable del CEIC se descompone en el tiempo de envío de la solicitud por parte del promotor, el tiempo desde el envío de la solicitud hasta que el CEIC evalúa el protocolo y el tiempo hasta que emite el informe favorable. En caso de que el EC no sea aprobado, habrán que sumarse los tiempos derivados de la solicitud, respuesta y evaluación de aclaraciones. El tiempo de envío de la solicitud dependerá de los requisitos del CEIC, y consecuentemente, de los recursos del promotor para gestionar la cantidad y diversidad de documentación exigida. A partir de este momento, el tiempo transcurrido hasta iniciar un ensayo dependerá de la agilidad y funcionamiento de los CEIC, en cuanto a frecuencia de reuniones, carga de protocolos, tiempos de respuesta, tiempos de elaboración del informe favorable, etc.

Por otro lado, una vez obtenido el informe favorable, el tiempo de obtención de la conformidad de la dirección del centro dependerá de la agilidad de la gerencia del centro y de su comunicación con el CEIC.

Existen dos tipos de CEIC de acuerdo con su ámbito de actuación y funcionamiento. Por un lado, los CEIC de ámbito local, que tienen competencia sobre los ensayos que se realizan en el centro al que pertenecen y sobre centros cercanos que, por dimensión, no disponen de CEIC propio. Por otro lado, los CEIC de ámbito regional, que tienen competencia para evaluar todos los ensayos que se realizan en la comunidad autónoma a la que pertenecen. Los CEIC regionales o autonómicos se constituyeron con el pro-

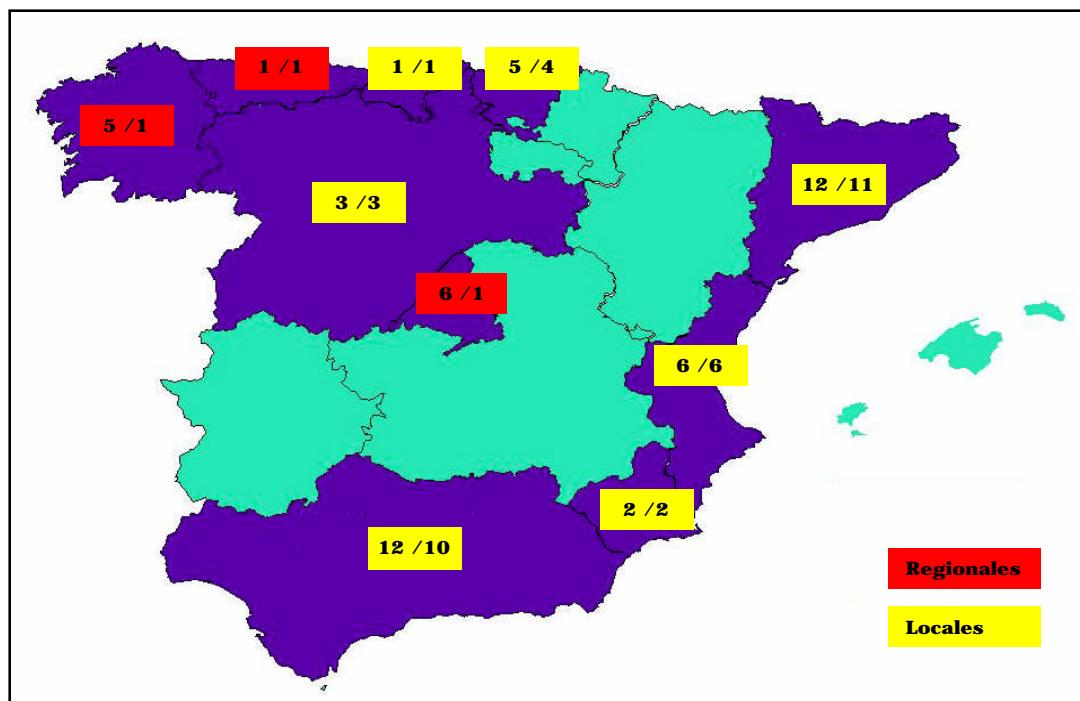
pósito de homogenizar criterios en la evaluación de los protocolos de ensayos clínicos multicéntricos, agilizar los trámites burocráticos y reducir los tiempos de evaluación y respuesta.<sup>2,3</sup> Cabe destacar la existencia de CEIC de ámbito regional (dados que son el único CEIC de la comunidad autónoma) pero de funcionamiento local.

El objetivo de este estudio fue evaluar el proceso de la obtención de la aprobación de los CEIC en España y establecer comparaciones entre CEIC locales y regionales en relación a parámetros administrativos, económicos, de tiempos y de aclaraciones de un ensayo clínico fase III.

## **Material y métodos**

El estudio fue de carácter prospectivo. Los datos se recogieron desde enero de 2001 hasta mayo de 2002. Durante el período de enero a noviembre 2001 se envió la solicitud de evaluación a diferentes CEIC de un ensayo clínico multicéntrico, controlado, comparativo, doble-ciego, randomizado de fase III.

Se realizaron las solicitudes a 40 CEIC para la realización del ensayo en 53 hospitales de 10 comunidades autónomas. De los 40 CEIC, 2 eran de ámbito de actuación y funcionamiento regional y 38 local. De los 53 hospitales, 32 disponían de CEIC local en el propio hospital, 6 disponían a la vez de CEIC local y de CEIC regional de la comunidad autónoma, 6 sólo disponían de CEIC regional y 9 no disponían de CEIC local ni regional, de modo que habían de ser tutelados por un CEIC de otro hospital de la comunidad autónoma. La distribución geográfica de hospitales y CEIC se muestra en la figura 1.



**Figura 1. Distribución geográfica de la muestra (centros/CEIC)**

Para cada hospital y CEIC se registraron todos los contactos mantenidos e incidencias (llamadas telefónicas, correo, fax y correo electrónico) con su correspondiente fecha. De esta manera se definieron diferentes variables para estudiar parámetros administrativos, económicos, sobre plazos y sobre aclaraciones.

A nivel administrativo se estudió la facilidad/dificultad de identificación y obtención de los datos de contacto de los CEIC y la documentación requerida cualitativa y cuantitativamente. A nivel económico se valoró el coste de las tasas de evaluación y los costes de documentación y servicios de mensajería. A nivel de plazos, se estudiaron siete tiempos, en días, diferentes:

- **Tiempo solicitud-reunión.** Desde que se envía la solicitud de evaluación hasta que el CEIC se reúne para evaluar el ensayo.
- **Tiempo solicitud-respuesta.** Desde que se envía la solicitud de evaluación hasta que el CEIC comunica una respuesta, sea vía telefónica, fax, correo, etc.
- **Tiempo respuesta aclaraciones promotor.** Desde que el promotor recibe las aclaraciones solicitadas por el CEIC hasta que envía la respuesta.
- **Tiempo solicitud-aprobación.** Desde que se envía la solicitud de evaluación hasta que el CEIC comunica la aprobación del ensayo, sea vía telefónica, fax, correo, etc., restando el tiempo que tarda el promotor en contestar a la solicitud de aclaraciones (tiempo respuesta aclaraciones promotor), en caso de haberlas.
- **Tiempo aprobación-documento.** Desde que el CEIC comunica la aprobación del ensayo hasta que se recibe el documento de aprobación según el RD 561/1993.
- **Tiempo solicitud-inicio.** Desde que se envía la solicitud de evaluación hasta que el promotor está en condiciones de empezar el ensayo.
- **Tiempo aprobación-inicio.** Desde que el CEIC comunica la aprobación del ensayo hasta que el promotor está en condiciones de empezar el ensayo, o sea, hasta que se dispone del compromiso del investigador, aprobación del CEIC y conformidad de la dirección del centro.

Los tiempos relacionados con el inicio del ensayo no dependen exclusivamente del CEIC, ya que, una vez aprobado, el tiempo en iniciarse el ensayo depende de la gerencia del centro. Así pues, para esta variable, la muestra correspondía a los 53 hospitales. El resto de tiempos se calcularon en base a la muestra de 40 CEIC.

En relación a las aclaraciones solicitadas, se estudió la cantidad y el tipo.

El análisis estadístico se realizó en todos los CEIC y hospitales a los que se les envió la solicitud. Se aplicaron técnicas descriptivas sobre los parámetros administrativos, económicos, de plazos y de aclaraciones, detallando frecuencias y medidas de tendencia central (medianas) y dispersión (rangos). Los datos se trataron mediante el paquete estadístico Minitab® 13.

## Resultados

---

**Aspectos administrativos.** La identificación y obtención de datos de contacto global de los CEIC fue difícil. La información disponible era incompleta o no estaba actualizada. De forma individual, 4 CEIC disponían de página web con información completa y actualizada acerca de datos de contacto, próximas reuniones, requisitos, etc.

Se requirieron hasta 37 documentos diferentes, 7 de ellos estándar (solicitud, protocolo, cuaderno de recogida de datos (CRD), manual del investigador, memoria económica, certificado/póliza de seguros y compromiso del investigador), 19 relacionados con el promotor (tabla 1) y 11 relacionados con el equipo investigador (tabla 2).

---

**Tabla 1. Documentos requeridos relacionados con el promotor**

---

- Resumen protocolo
  - Justificante pago tasas
  - Resumen que pueda ser entendido por el personal no sanitario
  - Protocolo en soporte informático
  - Hoja de información al paciente con especificaciones (idioma, estructura)
  - Justificación del promotor
  - Artículos más significativos incluidos en las referencias bibliográficas
  - Compromiso del promotor que la versión que se envía al CEIC es la misma que a la AEM
  - Ficha técnica / bibliografía
  - Modelo de contrato
  - Compromiso del promotor de renovar el seguro con el fin que cubra todo el ensayo
  - Documento de conformidad con el contrato
  - Certificado de póliza seguro según especificaciones
  - Aprobación de la AEM
  - Índice de la documentación entregada
  - Política de publicaciones
  - Poderes notariales
  - Modelo de tarjeta de identificación del paciente
  - Relación de centros e investigadores participantes en la provincia
- 

En relación a la cantidad de documentación solicitada, se emplearon en total 43.710 folios (lo que supone unos 806 folios por centro), 41.196 destinados a CEIC locales (1.005 folios/centro) y 2.784 destinados a CEIC regionales (232 folios/centro). La mayoría de folios enviados (39.754) correspondieron a 323 protocolos, 219 CRD y 189 manuales del investigador.

**Tabla 2. Documentos requeridos relacionados con el investigador**

- Autorización del jefe de servicio
- Justificación del investigador de la capacidad de archivar documentación durante 15 años
- Relación de colaboradores
- Compromiso del investigador de notificar las reacciones adversas al CEIC
- Currículum vitae del investigador principal y colaboradores
- Compromiso del investigador de comunicar inicio y fin del ensayo al CEIC
- Compromiso de los servicios colaboradores
- Justificación del investigador de su adhesión al ensayo
- Evaluación de la sobrecarga asistencial por parte del investigador principal
- Declaración pruebas extraordinarias
- Informe situación actual ensayos clínicos en el servicio

**Aspectos económicos.** Las tasas de evaluación de protocolos pagadas ascendieron a 16.900,98 euros (2.812.086 ptas.), lo que supuso un desembolse de 318,89 euros (53.058 ptas.) por centro en el que se deseaba realizar el ensayo. A los CEIC locales se les pagó un total de 16.251,04 euros (386,93 euros/centro) y a los regionales 649,94 euros (59,08 euros/centro). A los costes derivados de estas tasas, deberían añadirse los derivados de las solicitudes (folios, copias y envíos), que se aproximaron a los tres mil euros.

En total, la gestión de la evaluación del estudio para su realización en 53 hospitales supuso un coste aproximado de 20.000 euros. No obstante, esta cantidad no incluía los recursos empleados por el promotor en relación a personas, tiempo o subcontratación de Clinical Research Organizations (CRO) para la gestión de la documentación.

**Tiempos.** El tiempo mediano transcurrido desde la remisión de la documentación hasta la aprobación fue de 71 días (intervalo 12-302, perteneciendo ambos valores a CEIC locales), y el tiempo hasta el inicio del ensayo fue de 154,5 días [intervalo 37 (local)-372 (regional)]. La tabla 3 muestra los diferentes tiempos transcurridos en global, en CEIC locales y en CEIC regionales. Cuatro CEIC locales tardaron más de 4 meses en reunirse (137, 151, 198 y 271 días) y cinco sobrepasaron los 5 meses para aprobar el protocolo.

**Tabla 3. Días transcurridos\* en diferentes etapas de la obtención de la aprobación del CEIC y la conformidad de la dirección del centro**

	<b>CEIC</b>	<b>CEIC local</b>	<b>CEIC regional</b>
Solicitud - reunión	29,5 (8-271)	30,5 (8-271)	21,5 (17-26)
Respuesta aclaraciones	9 (0-60)	9 (0-60)	15,5 (8-23)
Solicitud - respuesta	42 (15-272)	43 (15-272)	29 (24-34)
Solicitud - aprobación	71 (13-302)	71 (13-302)	58,5 (43-74)
Aprobación - documento	34 (4-205)	35 (4-205)	4 (4-4)
Solicitud - inicio	154,5 (37-372)	126 (37-355)	216 (101-372)
Aprobación - inicio	58 (4-321)	51 (4-207)	139 (12-321)

\* Medianas e intervalos

El tiempo mediano transcurrido entre la aprobación y la recepción del documento de aprobación fue inferior en los CEIC regionales (4 días). En los CEIC locales fue de 35 días, siendo superior a 2 meses (60 días) en diez ocasiones (30,3%).

Los plazos relacionados con el inicio del ensayo se calcularon para cada centro. El tiempo mediano desde la remisión de la solicitud hasta estar en disposición de empezar el ensayo fue superior en los centros con CEIC regional que en los centros con CEIC local (216 frente a 126 días). En doce centros (26,1%) se tardó más de 8 meses en conseguir la documentación previa a la realización del ensayo, perteneciendo cuatro de ellos a CEIC regionales. En dos centros, pertenecientes a CEIC regionales, se tardó más de un año.

El tiempo mediano desde que el ensayo fue aprobado hasta que se obtuvo la documentación necesaria para empezar fue casi el triple en los centros tutelados por CEIC regionales (139 frente a 51 días).

**Aclaraciones.** La mayoría de los CEIC (67,5%) solicitaron aclaraciones. Tres CEIC (locales) de los que solicitaron aclaraciones, rechazaron el ensayo y un hospital no dio la conformidad de la dirección del centro.

Se solicitaron en total 82 aclaraciones, 22 (26,8%) relacionadas con la hoja de información al paciente, 10 (12,2%) con el grupo control y 7 (8,5%) con la póliza de seguros. No hubo ninguna aclaración relacionada con el equipo investigador.

## **Discusión**

---

Las gestiones con los CEIC y con las gerencias de los centros juegan un papel muy importante en los proyectos de investigación clínica multicéntricos, sobretodo en lo que se refiere a tiempos y costes derivados del retraso del inicio del ensayo.

En España están acreditados 134 CEIC.<sup>4</sup> Cinco comunidades autónomas disponen de un solo CEIC de ámbito regional, que tutela todos los centros sanitarios: Galicia, Navarra, La Rioja, Asturias y Cantabria. El resto de comunidades disponen de CEIC locales propios de cada centro. La Comunidad de Madrid, a diferencia del resto, dispone de 18 CEIC locales y un CEIC de ámbito regional, constituido en febrero de 1995, que evalúa todos los ensayos que se realizan en la Comunidad de Madrid, siempre y cuando se realicen en un mínimo de cuatro centros.

No obstante, los CEIC que pueden considerarse regionales en relación al ámbito de actuación y funcionamiento son el CEIC Regional de la Comunidad de Madrid, el CEIC de Galicia, el de Navarra y el de la Comunidad Autónoma de La Rioja.

En la primera etapa del desarrollo de proyectos de investigación clínica, el primer obstáculo es la identificación de comités éticos y la obtención de datos de contacto. No se disponen de bases de datos actualizadas y completas de los Comités Éticos de España, aunque cabe destacar que algunos CEIC disponen de página web propia, en la que figura toda la información necesaria, como el CEIC Regional de la Comunidad de Madrid<sup>5</sup> o el CEIC de Galicia.<sup>6</sup>

El segundo obstáculo es la gran cantidad y diversidad de documentación requerida, repercutiendo directamente en los costes y en la fluidez del proceso. La constitución de CEIC regionales ha reducido la cantidad de documentación exigida, agilizando los trámites burocráticos.

Los costes del ensayo derivados de la tramitación de la documentación y del pago de tasas al CEIC suponen aproximadamente un 5% del presupuesto de un proyecto de investigación.

El tiempo mediano de respuesta (no de emisión del informe) del CEIC a una solicitud fue de 42 días, y 12 CEIC (30%) superaron los 60 días en dar una primera respuesta, plazo que figura en la Directiva 2001/20/CE<sup>7</sup> para la emisión del informe. El tiempo mediano de inicio superó los 5 meses, siendo superior en los centros de CEIC regionales.

Existe un destacable retraso entre la decisión de aprobación de un EC y la recepción de la aprobación escrita en los comités locales (tiempo mediano

= 35 días) lo que sugiere la existencia de problemas administrativos u organizativos.

A nivel burocrático y económico, el funcionamiento de los CEIC regionales facilita el desarrollo de proyectos de investigación. En relación a los plazos, los CEIC regionales acortan los tiempos de reunión, de respuesta y los tiempos hasta la aprobación. No obstante, el tiempo mediano transcurrido hasta que se inicia el ensayo es superior en los centros que pertenecen a CEIC regionales (208 días frente a 125 días), debido a las diferencias en el tiempo desde la aprobación hasta el inicio (139 días en regionales frente a 51 días en locales). Estas diferencias sugieren problemas organizativos en el traspaso de la gestión del CEIC regional al centro, ya que el «traspaso CEIC-centro» de la documentación existe únicamente en los centros que pertenecen a CEIC regionales.

Con la implementación del dictamen único<sup>7</sup> se podrán agilizar los trámites burocráticos, disminuir los costes, homogeneizar los criterios de evaluación y reducir los tiempos de respuesta y obtención de la aprobación escrita, pero la conformidad de la dirección del centro determinará el tiempo de inicio del ensayo, y dependerá de la organización de cada centro.

El sistema actual de evaluación de ensayos clínicos por los CEIC y la gestión con la gerencia de los hospitales para la obtención de su conformidad y, sobretodo, para la gestión del contrato entre el promotor y el centro, retrasa considerablemente el inicio de los ensayos clínicos, generando una situación de insatisfacción general y una necesidad de cambio. La Directiva europea de EC<sup>7</sup> representa una gran oportunidad para que todas las partes implicadas (AEM, CEIC, investigadores, gestores y promotores) puedan contribuir a generar una investigación clínica en España de alta calidad y competitiva con el resto de países europeos.

## **Referencias**

---

1. Real Decreto 561/1993, de 16 de abril. BOE, 13 de mayo de 1993.
2. Galende I, Escribano B. El Comité Ético de Investigación Clínica de la Comunidad de Madrid. *Investigación Clínica y Bioética* 1996; 20: 13-5.
3. Tato F, Colón C. El Comité Ético de Investigación Clínica de Galicia. *Investigación Clínica y Bioética* 1998; 26: 9-12.
4. Agencia del Medicamento (<http://www.agemed.es>)
5. [http://www.comadrid.es/web\\_ensayos\\_clinicos/](http://www.comadrid.es/web_ensayos_clinicos/)
6. <http://www.sergas.es> (apartado Servicios / Investigación Clínica)
7. Directiva 2001/20/CE del Parlamento Europeo y del Consejo de 4 de abril de 2001.

---

**Cristina Viayna, Ramón López.** Departamento Médico. Laboratorios SALVAT, S.A. Barcelona

cvc@salvat-lab.es  
rlb@salvat-lab.es

**artículo original**

## Elección del grupo control. Presentación

En una serie de cinco notas cortas, pretendemos facilitar a los lectores de *Investigación Clínica y Bioética* la interpretación de los aspectos más relevantes de la *Guideline ICH-E10* titulada *Choice of control group and Related issues in clinical trials*,<sup>1,2</sup> que amplía las ideas introducidas en la *Guideline ICH-E9* titulada *Statistical principles for clinical trials*.<sup>3</sup>

La primera consideración en la elección del control de un ensayo clínico debe ser cuál es el objetivo del estudio. Se puede querer demostrar, en términos absolutos, que el tratamiento experimental es eficaz (o seguro); o bien comparar, en términos relativos, el tratamiento experimental con otro de referencia.

El primer objetivo, aportar pruebas de la eficacia absoluta de la intervención, se puede alcanzar demostrando que el tratamiento experimental es superior al control —sea éste del tipo que sea—, o bien, que es equivalente —o no inferior— a un tratamiento de eficacia ya establecida.

El segundo objetivo, comparar en términos relativos el tratamiento experimental, requiere un control activo que pueda actuar como referencia. Formalmente, no es necesario demostrar nada, ni superioridad ni no-inferioridad frente al tratamiento de referencia, ya que el objetivo no es poner a prueba, ni verificar ninguna hipótesis. Se trata de estimar, de inferir, el rendimiento relativo entre ambos productos, ya que lo que interesa es ver cómo se compara nuestro tratamiento con un estándar.

En la primera nota, más metodológica, se recuerdan las diferentes hipótesis (superioridad, equivalencia, no inferioridad...) que, como consecuencia de los objetivos generales, se puede pretender demostrar en un estudio concreto.

En la segunda nota, se exponen las condiciones que recomienda la directriz para satisfacer dos requisitos metodológicos de los ensayos con control activo. El primero es la sensibilidad, propiedad que permite establecer diferencias en el caso de que existan. Nótese que si el ensayo no es sensible, la afirmación de equivalencia no tiene ningún valor. Por otro lado, es fundamental poder asumir que las condiciones del ensayo permitirán observar la eficacia y seguridad de un control activo.

En la tercera nota, se comentan las formas de clasificar los controles que utiliza la directriz y se expone su punto de vista sobre los controles (positivo, negativo, múltiple...) que se utilizan en los EC comparativos.

En la cuarta nota, se resumen e interpretan los comentarios sobre el tipo de diseño que hace la directriz y sobre el uso de controles externos. Asimismo, se recuerda la jerarquía en evidencia científica de los diferentes

diseños y se comenta el tema del control en los estudios retrospectivos de casos y controles.

Finalmente, en la quinta nota, a partir de la evolución reciente de la Declaración de Helsinki, introducimos nuestro parecer sobre las implicaciones éticas que conlleva la elección del diseño y del grupo control.

Con todo ello, pretendemos facilitar o complementar la lectura de dicha directriz. O incluso, inducir su lectura, pero en ningún momento sustituirla.

## **Referencias**

---

1. Guideline ICH-E10. Choice of control group and related issues in clinical trials. <http://www.ich.org/pdfICH/e10step4.pdf>
  2. Guideline ICH-E9. Statistical principles for clinical trials. <http://www.ich.org/pdfICH/e9.pdf>
  3. Huitfeldt B, Danielson L, Ebbutt A, Schmidt K. Choice of control in clinical trials – Issues and implications of ICH-E10. *Drug Information Journal*. 2001; 35:1147-56.
- 

**Erik Cobo, Mariano Sust, Sebastià Videla, Carlos Brotons, Joan Mercadal**

**revisiones bibliográficas****metodología**

- Clarke M, Alderson P, Chalmers I. Discussion sections in reports of controlled trials published in general medical journals. *JAMA* 2002; 287: 2799-801.

Para la correcta interpretación de un ensayo clínico es necesario comparar sus resultados con aquellos de estudios similares. En un estudio previo que evaluó los ensayos publicados en mayo de 1997 en las principales revistas médicas, se mostró que sólo una pequeña proporción de artículos incluyeron suficiente información para permitir una interpretación real de los nuevos resultados. En este artículo se presenta una repetición del estudio con el objetivo de evaluar si se detecta una mejora en este aspecto.

- Nuovo J, Melnokow J, Chang D. Reporting number needed to treat and absolute risk reduction in randomized controlled trials. *JAMA* 2002; 287: 2813-4.

«La magnitud del efecto de un tratamiento puede ser presentada de diversas maneras, por ejemplo, reducción del riesgo relativo (RRR), reducción del riesgo absoluto (RRA), y odds ratio (OR). Posteriormente se introdujo el “*number needed to treat*” (NNT), una expresión del número de pacientes que debería ser tratado para prevenir un acontecimiento. La notificación de este valor provee a los lectores información adicional para ayudarlos en la decisión de si el tratamiento debería ser usado. En este artículo los autores examinan la frecuencia de la notificación explícita del NNT y la RRA en ensayos clínicos controlados.»

- Huwiler-Müntener K, Jüni P, Junker C, Egger M. Quality of reporting of randomized trials as a measure of methodologic quality. *JAMA* 2002; 287: 2801-4.

La evaluación de la calidad metodológica de los ensayos clínicos se considera esencial en la atención médica. Los autores evalúan los informes de los ensayos clínicos como medida de la calidad metodológica, a partir de una muestra de 60 ensayos, y tomando como referencia los criterios del CONSORT. Los resultados indican que una calidad similar en los informes puede ocultar grandes diferencias de calidad metodológica, y ensayos bien realizados pueden estar mal expuestos. Según los autores, es importante hacer una distinción clara entre estas dos dimensiones de la calidad de los ensayos clínicos.

- Olson CM, Rennie D, Cook D, Dickersin K, Flanagin A, Hogan JW, Zhu Q, Reiling J, Pace B. Publication bias in editorial decision making. *JAMA* 2002; 287: 2825-8.

Una de las principales razones por las que se publican menos los estudios con resultados negativos es que los autores tienden a enviar menos este tipo de estudios. Pero no hay una evidencia clara de que también se produzca un sesgo de publicación una vez los manuscritos ya han sido enviados por los autores. En este estudio de cohortes prospectivo se evaluaron 745 manuscritos enviados a la revista *JAMA* y no se observaron diferencias entre las tasas de publicación según los resultados, con un riesgo relativo crudo de 1,36 (IC95% 0,99-1,88).

## **bioética**

---

- Yank V, Rennie D. Reporting of informed consent and ethics committee approval in clinical trials. *JAMA* 2002; 287: 2835-8.

«Objetivo: determinar si las revistas han mejorado en la notificación de las protecciones éticas en ensayos clínicos. Métodos: comparación de los ensayos clínicos publicados antes y después de 1997 (julio de 1995 a diciembre de 1996 y enero de 1998 a junio de 1999) en *Annals of Internal Medicine*, *BMJ*, *JAMA*, *The Lancet*, y *The New England Journal of Medicine*. Se seleccionaron aleatoriamente 60 artículos por revista y período y se valoró la tasa de notificación sobre el consentimiento informado y la aprobación de un comité ético. Resultados: El consentimiento informado no fue descrito en 79 artículos (26%) publicados antes de 1997 frente a 53 (18%) publicados después de 1997 ( $p = .01$ ), y no se mencionó la aprobación del comité ético en 93 (31%) antes de 1997 frente a 54 (18%) después de 1997 ( $p < .001$ ). Ninguna de ellas fue descrita en 48 artículos (16%) publicados antes de 1997 frente a 28 (9%) después de 1997 ( $p = .01$ )»... «Conclusiones: las principales revistas médicas han mejorado la notificación acerca del consentimiento informado y la aprobación del comité ético; pero todavía un 9% de los estudios no notifican ninguno de estos dos».

- Beyrer C, Kass NE. Human rights, politics, and reviews of research ethics. *Lancet* 2002; 360: 246-51.

«Aunque el movimiento de los derechos humanos y la esfera de la ética en la investigación tienen principios y objetivos superpuestos, existen escasos intentos de incorporar el contexto de la política externa y los derechos humanos en los códigos éticos de investigación o revisiones éticas. Cada elemento de la revisión ética de la investigación —el balance de riesgos y beneficios, la garantía de los derechos individuales de los pacientes, y la justa selección de las poblaciones en investigación— puede estar afectado por las bases políticas y derechos humanos en los cuales se realiza un estudio.»... En este artículo los autores «describen porqué son necesarias las consideraciones del contexto político y las condiciones de los derechos humanos en la revisión de la ética de la

investigación, y cómo tal información sería identificada e incorporada en los estudios».

- Mann H. Research ethics committees and public dissemination of clinical trial results. *Lancet* 2002; 359: 406-8.

Sobre el papel de los comités éticos de investigación clínica (CEIC) en la diseminación pública de los resultados de ensayos clínicos. El autor afirma que los CEIC deberían tener un papel relevante en garantizar que los resultados sean públicos. Y propone cuales deben considerarse responsabilidades específicas, y que acciones deberían llevarse a cabo para contribuir a promover este objetivo.... «Probablemente mucha gente considerará que la adopción de estas recomendaciones representará una carga injustificable para unos comités que ya acostumbran a estar saturados de trabajo y mal remunerados. Sin embargo, se trata de un trabajo puramente administrativo que no necesitaría ni tan sólo de la participación de todos los miembros del comité».

## **bioestadística**

---

- Cobo E. Análisis multivariante en investigación biomédica: criterios para la inclusión de variables. *Med Clin (Barc)* 2002; 119: 230-7.

«Los modelos de regresión múltiple, sea lineal, Cox o logística, son muy populares en la investigación biomédica por la posibilidad que ofrecen para controlar el efecto de tercera variables». En el presente artículo se pretende aportar algunas claves para decidir que variables se pueden incluir en el modelo: (1) consideración de las variables relevantes que podrían determinar la variable respuesta que se está analizando, (2) exposición de los modelos de regresión múltiple, (3) muestra de dificultades, retos y trampas que puede presentar el análisis multivariante, y (4) criterios a tener en cuenta a la hora de seleccionar las variables que se incluirán en el modelo.

## **novedades editoriales**

---

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

- Begg EJ. *Instant clinical pharmacology*. Oxford, Blackell Science, 2002 (29,55 euros).

---

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

**noticias****Metodología y gestión del ensayo clínico**

Organizado por la Asociación Española de Farmacéuticos de la Industria (A.E.F.I.) y la Asociación de Medicina de la Industria Farmacéutica Española (AMIFE), la cuarta edición del curso arriba mencionado tendrá lugar en la Clínica Ruber, Madrid, del 23 de enero al 25 de abril de 2003. Secretaría técnica: A.E.F.I., teléfonos 627 39 6664/914 57 3543, correo electrónico [cmgec@aefi.e.telefonica.net](mailto:cmgec@aefi.e.telefonica.net).

**VI Ateneo de bioética**

El VI Ateneo de bioética, titulado [Bioética y derecho: una cooperación necesaria](#), tendrá lugar en Madrid, el 5 de febrero de 2003. Información: Fundación de Ciencias de la Salud, teléfono 913 53 0150, correo electrónico [ibioetica@fcs.es](mailto:ibioetica@fcs.es).

**Advanced Euro-American course in bioethics**

New trends in human research: [How bioethics could lead to better human research](#). Madrid, May 26-30, 2003. For further information please contact Javier Júdez MD, Institute for Bioethics. Foundation for Health Sciences, telephone 913 53 0150, e-mail [ibioetica@fcs.es](mailto:ibioetica@fcs.es).

**próximo número**

**nº 12**

17 de febrero de 2003

**Elección del grupo control. (1) Distintas hipótesis, distinta metodología**

---

Erik Cobo. *Departamento de Estadística e Investigación Operativa. Universitat Politécnica de Catalunya. Barcelona*