

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

contenido

artículo original

Con el título [Distintas hipótesis, distinta metodología](#), Erik Cobo desarrolla la primera aportación de la serie [Elección del grupo control](#).

revisiones bibliográficas

Resúmenes de artículos recientes sobre la [metodología](#) y la [bioética](#) del ensayo clínico y últimas [novedades editoriales](#). Se ha incluido un nuevo apartado: resúmenes de [ensayos clínicos](#) importantes publicados recientemente. Esta sección está a cargo de Inma Fuentes y de Roser Llop.

noticias

La Asociación Española de Bioética y Ética Médica está organizando el [IV Congreso Nacional de Bioética](#). La Junta de Castilla y León ha publicado el [Anexo VI de la Circular 15/2002](#) sobre las condiciones para realizar estudios de postautorización. La Fundación Dr. Antonio Esteve convoca su octavo [Premio de Investigación](#). Los días 20, 21 y 22 de febrero de 2003 tendrá lugar un [Congreso sobre Gestión Clínica](#) en el Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona. Presentación del Grupo Europeo de Ética de las Ciencias y las Nuevas Tecnologías a la Comisión Europea del [Dictamen sobre la investigación en países en desarrollo](#).

legislación

María Jesús Fernández Cortizo informa que la [Ley 53/2002, de 30 de diciembre, de Medidas Fiscales, Administrativas y del Orden Social](#) ha introducido diversas modificaciones de la Ley del Medicamento.

foros ICB digital

El [foro 04](#) de *ICB digital* plantea la incompatibilidad de los cargos de presidente de CEIC y director del centro. Lo moderará José Aznar. María Jesús Fernández Cortizo resume la experiencia obtenida en el [foro 01](#) del boletín (dictamen único).

próximo número

[nº 13 – 24 de marzo de 2003](#)

artículo original

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

La conclusión que se puede alcanzar en una prueba de hipótesis es asimétrica. Así, un contraste como el que se muestra a continuación contrapone dos hipótesis «simples», que al estar formadas cada una por un único valor, se traducen también en un único valor tanto para el riesgo (de rechazar erróneamente H_0) y como para el riesgo (de rechazar erróneamente H_1):

$$\begin{cases} H_0 : \mu_N - \mu_R = 0 \\ H_1 : \mu_N - \mu_R = \end{cases} \quad \text{Notación: } \begin{array}{l} \mu_N: \text{media con el Nuevo} \\ \mu_R: \text{media con la Referencia} \\ : \text{cierta diferencia de interés} \end{array}$$

Por tanto, si mediante un diseño adecuado se consigue que ambos riesgos de error sean razonablemente pequeños, se podrá rechazar cualquiera de las dos hipótesis con un riesgo de error conocido, controlado y asumido.

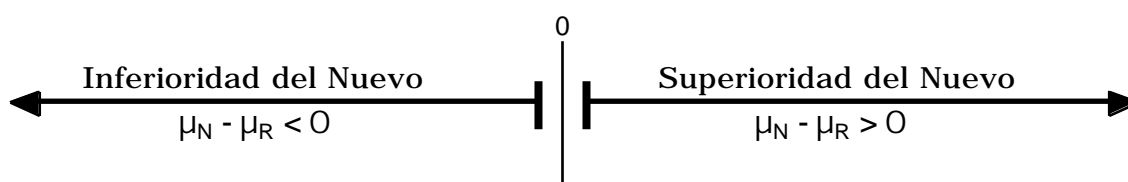
Eso sí, en el momento de abandonar cada una de ellas, sólo podrá abrazarse la otra hipótesis si puede argumentarse que cualquier otro valor es imposible: es decir, que todas las posibles diferencias entre los dos productos se reducen a 0 y .

Como esta última afirmación raramente puede sostenerse, es más realista plantear el contraste de la forma:

$$\begin{cases} H_0 : \mu_N - \mu_R = 0 \\ H_1 : \mu_N - \mu_R \neq 0 \end{cases}$$

La dificultad ahora está en que el riesgo (de rechazar erróneamente H_1) puede tomar tantos valores como posibles diferencias haya entre los dos productos en consideración. En consecuencia, sólo se puede delimitar el riesgo de rechazar erróneamente H_0 y sólo «se tiene fuerza» para rechazar la H_0 y así concluir que uno de los dos fármacos es superior.¹

Gráficamente:



En resumen, si la definición de las hipótesis es asimétrica (H_0 formada por un solo valor y H_1 por el resto), también lo será su conclusión: si el estadístico se sitúa en la región crítica, «se rechaza H_0 con riesgo α ». En cambio, si se sitúa en la zona de aceptación, «nada se opone a aceptar H_0 » (cuadro 1).

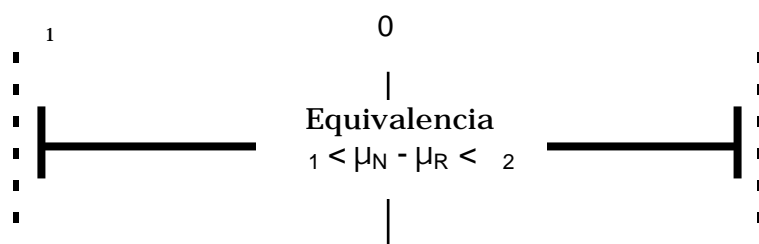
Cuadro 1. Por ejemplo, si en la comparación de un genérico con su referencia, se obtiene un nivel de significación $P=0'23$, que es mayor que el riesgo α fijado a priori (usualmente $\alpha=0'05$), no se puede rechazar la hipótesis de igualdad, pero tampoco se puede afirmar y concluir que ambos productos sean iguales.

Por tanto, hay que poner en la H_0 lo que se desea rechazar. Si se quiere demostrar equivalencia, se pondrá en H_0 la no equivalencia.

Equivalencia

Se dice que un tratamiento es equivalente a otro si la diferencia de sus efectos es irrelevante, en el sentido de no alcanzar ciertos límites δ_1 y δ_2 (delta) que sí que serían relevantes. Por ejemplo, se desea establecer que $-\delta_1 < \mu_N - \mu_R < \delta_2$.

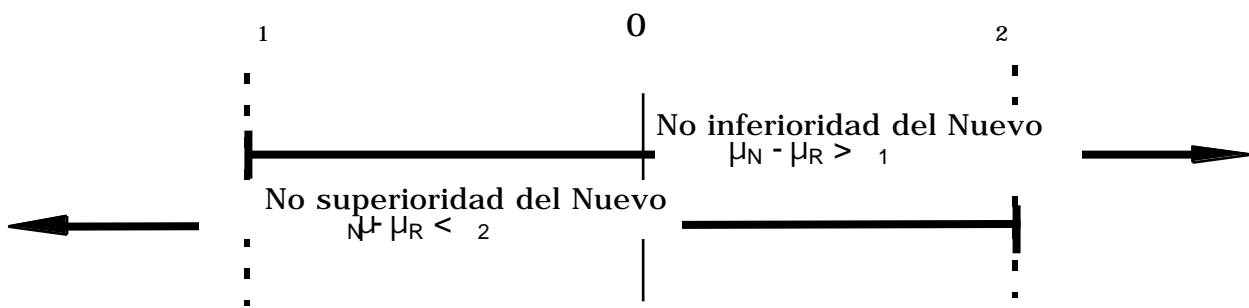
Obsérvese que el concepto de equivalencia es más amplio que el de la estricta igualdad, pues incluye también todos aquellos valores que no son relevantes desde el punto de vista práctico y se hallan comprendidos en el *intervalo de equivalencia* delimitado por δ_1 y δ_2 . Por supuesto, la equivalencia puede definirse de forma simétrica, con el mismo margen δ para ambos lados. El siguiente esquema representa gráficamente la idea de equivalencia:



Así, para establecer la equivalencia se debe demostrar que las diferencias ni alcanzan ni superan los dos límites especificados. Y ello puede hacerse mediante un intervalo de confianza² que deberá quedar comprendido en su totalidad entre estos límites. El cuadro 2 presenta un ejemplo.

Cuadro 2. Por ejemplo, se sabe que un nuevo analgésico (N) tiene una tolerabilidad superior a cierto producto clásico de referencia (R), por lo que interesa poder demostrar que sus niveles de eficacia son parecidos. Esta eficacia se mide por la desaparición del dolor a los 30 minutos. Se decide que ambos fármacos serán equivalentes en eficacia si las proporciones de desaparición del dolor no difieren en más de un 10%. El intervalo de confianza (90%) de la diferencia de ambas proporciones va de -8% a +4%. Dado que no alcanza los límites -10% y +10%, se puede rechazar la no equivalencia y concluir que la eficacia de los dos productos es equivalente ($\alpha = 0.05$).

El siguiente gráfico representa las dos versiones unilaterales de la equivalencia, que reciben el nombre de no inferioridad y de no superioridad. Nótese que ambas amplían las nociones previas de superioridad y de inferioridad incluyendo también los valores irrelevantes.



Tanto la no inferioridad como la no superioridad se pueden establecer mediante dos pruebas unilaterales que rechacen, respectivamente, los límites μ_1 y μ_2 . La equivalencia, que es la zona común, puede establecerse mediante la demostración simultánea de ambas hipótesis unilaterales, procedimiento que recibe el nombre de Prueba Doblemente Unilateral (PDU) o *Two-one-sided test*. El cuadro 3 comenta un aspecto metodológico sobre el riesgo α .

Cuadro 3. Ambas pruebas de la PDU se suelen realizar con riesgo $\alpha = 0.05$ y el riesgo global de la PDU se mantiene en 0.05, ya que ambos límites de no equivalencia (que definen las dos H_0) no pueden ser simultáneamente ciertos y, por tanto, no es necesario sumar los riesgos α de cada una. Para que coincidan las conclusiones de la PDU con las del IC, éste debe calcularse con confianza $1 - 2\alpha$ ($= 0.90$, si $\alpha = 0.05$). En resumen, aunque la estimación por intervalo se realiza con una confianza del 90%, el *criterio de decisión* basado en dicho IC tendrá un riesgo igual al 5% habitual. No todos los autores coinciden en este punto.

Repercusiones en el cálculo del tamaño muestral

Aunque las fórmulas³ que se utilizan para determinar el número de casos necesarios para un estudio de equivalencia se superponen con las fórmulas de los estudios clásicos de diferencias, existen dos características que,

en general, acaban provocando un número de casos superior en los estudios de equivalencia.

La primera es que en los estudios de equivalencia puede ser conveniente añadir un margen extra de seguridad. Se quiere poder demostrar que las dos terapias son equivalentes a nivel práctico, pero eso no significa que sea prudente partir del principio de que son exactamente iguales (el producto nuevo, aún siendo ligeramente inferior al clásico, podría seguir siendo una alternativa terapéutica válida). La ICH-E9⁴ lo recuerda en el punto 3.5: *When the power of a non-inferiority trial is assessed at a zero difference, then the sample size needed to achieve that power will be underestimated if the effect of the investigational product is less than that of the active control.* Por tanto, con la excepción que se comenta en el cuadro 4, si se quiere disponer de este margen de seguridad, la muestra deberá ser de mayor tamaño.

Cuadro 4. Si la hipótesis de interés es la de no inferioridad y el producto nuevo se puede asumir algo mejor que el clásico —pero no lo suficiente como para arriesgarse a realizar un estudio de diferencias— el margen de seguridad en lugar de ir en contra y exigir más casos, va a favor y requiere menos casos.

La segunda característica que aumenta el número de casos es el significado de la diferencia de interés. En un estudio clásico de diferencias, el valor δ , que se utiliza para determinar el tamaño muestral, representa un efecto lo suficientemente grande para hacer *relevante* la diferencia entre los dos procedimientos terapéuticos. En cambio, en los estudios de equivalencia, el límite representa un valor lo suficientemente pequeño para hacer *irrelevante* dicha diferencia. Para remarcar su distinto significado, algunos autores³ (no así la directriz) reemplazan δ por δ_0 en los estudios de equivalencia. Como este irrelevante debe ser más pequeño que el relevante, los estudios de equivalencia suelen requerir un mayor tamaño de muestra para estar en condiciones de demostrar o «ver» diferencias más pequeñas.

Referencias

1. Argimon J.M. La ausencia de significación estadística en un ensayo clínico no significa equivalencia terapéutica. *Med Clin (Barc)* 2002; 118:701-3.
 2. Argimon J.M. El intervalo de confianza: algo más que un valor de significación estadística. *Med Clin (Barc)* 2002; 118:382-4.
 3. Campbell M., Machin D. *Statistical tables for the design of clinical trials*. 2nd Edition. Oxford, Blackwell Science, 1997.
 4. Guideline ICH-E9. Statistical principles for clinical trials. <http://www.ich.org/pdfICH/e9.pdf>
-

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

erik.cobo@upc.es

revisiones bibliográficas

metodología

- Moerman DE, Jonas WB. Deconstructing the placebo effect and finding the meaning response. *Ann Intern Med* 2002; 136:471-6.

«En el presente artículo los autores proporcionan una nueva perspectiva con la cual entender lo que durante medio siglo ha sido conocido como “efecto placebo”. Sostienen que, como habitualmente es usado, el concepto incluye mucho más, confundiendo los aspectos más interesantes e importantes de este fenómeno. Se propone una nueva manera de entender aquellos aspectos de los cuidados médicos, además de un amplio rango de experiencias humanas adicionales, centrándose en la idea del “significado”, al cual las personas, cuando están enfermas, a menudo responden. Se revisan diferentes áreas de la medicina en las cuales el “significado” afecta a la enfermedad o a su curación e introduce la idea de la *respuesta al significado*. Sugieren que el uso de esta fórmula, más que la fijación de los placebos inertes, conducirán probablemente a una mayor comprensión de cómo los tratamientos actúan y quizás mejoran realmente el bienestar».

- Pocock SJ, Clayton TC, Altman DG. Survival plots of time-to-event outcomes in clinical trials: good practice and pitfalls. *Lancet* 2002; 359: 1686-9.

Las representaciones gráficas de información sobre el tiempo transcurrido hasta la aparición de un acontecimiento determinado constituye un elemento clave de la presentación de resultados de muchos ensayos clínicos (y estudios de cohortes). Sin embargo, a menudo se cometen errores y distorsiones en la presentación e interpretación de las gráficas de supervivencia. En este artículo se insiste en estos errores y se dan recomendaciones para el futuro. Los hallazgos se ilustran con ejemplos conocidos, y también se basan en los resultados de una reciente encuesta sobre publicaciones de ensayos clínicos en cuatro revistas médicas de amplia difusión. Algunas cuestiones específicas son las siguientes. ¿Las gráficas deben ir en ascenso o en descenso? (Los autores recomiendan en ascenso; una razón evidente es que una gráfica de Kaplan-Meier que comience con el 100% de los pacientes participantes, y en la que se reduzca la población durante el período de observación, por ejemplo, a 90%, necesitará «ampliar» la parte que va de 90 a 100, generalmente cortando el eje de ordenadas; por el contrario, con el mismo ejemplo, pasar de 0 a 10% es más fácil de representar, y más realista y menos engañoso). ¿Hasta cuándo extender la representación? ¿Mostrar todo el seguimiento? ¿Mostrar la incertidumbre estadística incluyendo valores de errores estándares o de intervalos de confianza?

Otra cuestión se refiere al cuidado que hay que tener al interpretar la forma de las curvas y el curso temporal de las diferencias de efecto del tratamiento.

- Wheatley K, Stowe RL, Clarke CE, Hills RK, Williams AC, Gray R. Evaluating drug treatments for Parkinson's disease: how good are the trials? *BMJ* 2002; 324:1508-11.

«SUMMARY POINTS: La prevalencia de la enfermedad de Parkinson aumentará con el envejecimiento de la población, por lo que es importante identificar el tratamiento más eficaz. Aunque en muchos ensayos clínicos se ha evaluado la eficacia de diversos grupos de fármacos, tanto en fases precoces como en fases tardías de la enfermedad, quedan muchas cuestiones por resolver debido al número de pacientes relativamente pequeño, a un inadecuado seguimiento, y a variables de eficacia poco relevantes. Son necesarios más ensayos clínicos con un seguimiento prolongado y que evalúen aspectos clínicamente importantes. Los métodos utilizados en ensayos clínicos pragmáticos realizados en enfermedades como el cáncer, el AVC, o la enfermedad cardíaca, deberían aplicarse a la enfermedad de Parkinson u otros procesos neuro-degenerativos».

- Gross CP, Mallory R, Helat A, Krumholz HM. Reporting the recruitment process in clinical trials: who are these patients and how did they get there? *Ann Intern Med* 2002; 137:10-6.

Muchos artículos en los que se describen ensayos clínicos publicados en grandes revistas médicas no dan información sobre el proceso de reclutamiento de pacientes. La consecuencia es que es difícil para el lector conocer el grado de representatividad de los participantes.

ensayo clínico

- Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288:321-33.

INTRODUCCIÓN. Aunque el tratamiento hormonal sustitutivo (THS) ha sido utilizado durante décadas, sobre todo en Estados Unidos y el norte de Europa, las pruebas procedentes de la investigación clínica no habían conseguido aclarar si sus supuestos beneficios (reducción de fracturas por osteoporosis, prevención cardiovascular, mejoría de los síntomas de la menopausia o preservación de la función cognitiva) superaban los riesgos asociados (cánceres de mama y de endometrio, y tromboembolismo venoso). El National Heart, Lung and Blood Institute promovió el ensayo clínico *Women's Health Initiative* (WHI) que, entre otros objetivos, se proponía evaluar la eficacia y la toxicidad del THS.

MÉTODO: Se incluyó a 16.608 mujeres postmenopáusicas de entre 50 y 79 años, con útero intacto, que fueron aleatorizadas a recibir una combinación de estrógenos equinos conjugados (0,625 mg al día) con me-

droxiprogesterona (2,5 mg al día), o bien placebo, con un seguimiento previsto de 8,5 años. La variable principal fue la incidencia de cardiopatía isquémica (CI) compuesta por infarto de miocardio o muerte por CI. El cáncer de mama invasivo fue considerado como el principal efecto adverso. Se calculó un índice global que resumía el conjunto de efectos beneficiosos y adversos, y que incluía los dos criterios principales junto con los casos de accidente vascular cerebral, tromboembolismo pulmonar, cáncer de endometrio, cáncer colorrectal, fractura de cadera y muerte asociada a otras causas.

RESULTADOS. El 31 de mayo de 2002, tras un seguimiento medio de 5,2 años, el comité del estudio recomendó interrumpir esta parte del ensayo WHI, porque los casos de cáncer de mama en el grupo tratado con THS excedían los límites estadísticos previstos y el índice global mostraba un exceso de efectos adversos. Los resultados a 30 de abril de 2002 fueron los siguientes:

	RR	IC95%	n
cardiopatía isquémica	1,29	1,02-1,63	286
cáncer de mama	1,26	1,00-1,59	290
accidente vascular cerebral	1,41	1,07-1,85	212
tromboembolia pulmonar	2,13	1,39-3,25	101
cáncer colorrectal	0,63	0,43-0,98	112
cáncer de endometrio	0,83	0,47-1,47	106
muerte por otras causas	0,92	0,74-1,14	331
variables compuestas			
enfermedad cardiovascular	1,22	1,09-1,36	-
todo tipo de cáncer	1,03	0,90-1,17	-
todo tipo de fractura	0,76	0,69-0,85	-
mortalidad total	0,98	0,82-1,18	-
índice global	1,15	1,03-1,28	-

RR: riesgo relativo IC95%: intervalo de confianza del 95% n: número de casos

El exceso de riesgo absoluto, por cada 10.000 mujeres y año, atribuible al THS combinado, fue de 7 acontecimientos más de cardiopatía isquémica, 8 casos más de accidente vascular cerebral y 8 casos más de cáncer de mama respecto a placebo, y de 6 casos menos de cáncer colorrectal y 5 fracturas menos. El exceso de riesgo absoluto de acontecimientos incluidos en el índice global fue de 19 casos por 10.000 mujeres y año.

CONCLUSIONES. En conjunto, en mujeres postmenopáusicas sanas, los riesgos del THS durante 5,2 años exceden sus beneficios. La mortalidad por cualquier causa no se alteró. Los resultados sobre los beneficios y riesgos hallados en este ensayo no son compatibles con los que debería cumplir una intervención para la prevención primaria de enfermedades crónicas. Además, estos resultados sugieren que no se debe ni iniciar ni continuar un THS para la prevención primaria de la CI.

- Fletcher SW, Colditz GA. Failure of estrogen plus progesting therapy for prevention. *JAMA* 2002; 288:366-8.

En conjunto, los resultados del ensayo *Women's Health Initiative* (WHI) confirman los hallazgos de estudios previos sobre los efectos de la combinación de estrógenos y progestágenos. Se observa un aumento de la incidencia de acontecimientos tromboembólicos (TVP y TEP), coronarios (CI) y vasculares cerebrales (AVC), así como de cáncer de mama (este último proporcional a la duración de uso). En contraposición, aparece un efecto protector sobre el cáncer colorrectal, y se confirma el efecto beneficioso en la prevención de fracturas por osteoporosis. Como apuntan los autores, en términos de riesgo absoluto significa que por cada 10.000 mujeres tratadas con THS durante un año habrá un exceso de 7 CI, 8 TEP, 8 AVC y 8 neoplasias de mama respecto al placebo, pero 6 neoplasias colorrectales y 5 fracturas de cadera menos. Aunque el riesgo absoluto del THS es bajo, se trata de una estrategia preventiva en mujeres sanas que requiere una evaluación rigurosa. Dado que es usado por millones de pacientes, los efectos adversos graves pueden afectar a un número elevado de mujeres. Concluye el editorial sobre la importancia y la necesidad de ensayos de prevención como el WHI, el *Breast Cancer Prevention Trial* o el *Múltiple Outcomes of Raloxifene Evaluation Study*, a pesar de ser difíciles y costosos, porque sus resultados tienen importantes implicaciones de salud pública.

bioética

- Anónimo. Just how tainted has medicine become? *Lancet* 2002; 359:1167.

«El gasto en medicamentos de prescripción aumentó en un notable 17% en el 2001 en Estados Unidos, según cifras publicadas por la Fundación del NIH Care Management. Las campañas de publicidad dirigida directamente a los consumidores de hipocolesterolemiantes, antiulcerosos, antirreumáticos y antidepresivos han sido notablemente efectivas. El gasto en medicamentos de prescripción, a precio de venta al público, fue de 155.000 millones de dólares en 2001, casi el doble que en 1997. La influencia creciente de las grandes compañías farmacéuticas sobre la medicina convenció a los directores de revistas médicas para ponerse de acuerdo sobre normas estrictas de notificación del patrocinio y los conflictos de intereses. A pesar de que este consenso establece las normas más altas publicadas hasta ahora sobre la publicación de las influencias comerciales en la investigación médica, hay síntomas de que no son suficientes, o de que, como mínimo, estas directrices no se están siguiendo completamente. En un estudio sobre las interacciones entre los autores de guías de práctica clínica y la industria farmacéutica, publicado en *JAMA* en febrero, se encontraron graves omisiones en las declaraciones de conflictos de intereses. Casi un 90% de los autores habían recibido financiación para la investigación o habían actuado como consultores de una compañía. Más de la mitad tenían conexiones con compañías cuyos medicamentos eran revisados en la directriz, y la misma proporción indicó que no existía un procedimiento formal para notificar

estas interacciones. Las guías estudiadas cubrían todos los campos en los que los medicamentos de prescripción han experimentado mayores incrementos de ventas. Estas preocupaciones se extienden a los directores de revistas médicas, sobre todo los que son directores a tiempo parcial al mismo tiempo que realizan práctica e investigación clínicas. Las normas del International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) establecen que "los directores que toman decisiones finales sobre la aceptación de artículos no deben tener participación personal, profesional o financiera en ninguna de las cuestiones juzgadas". La política de *Lancet* es que los directores deben abandonar todos estos vínculos cuando asumen sus nuevas responsabilidades».

- Kjaergard LL, Als-Nielsen B. Association between competing interests and authors' conclusions: epidemiological study of randomised clinical trials published in the BMJ. *BMJ* 2002; 325:249-52.

Los resultados de este estudio epidemiológico con una muestra de ensayos clínicos publicados en *BMJ* entre 1997 y 2001, para establecer la asociación entre conflictos de intereses y las conclusiones que sacan los autores de los ensayos mostraron que, los conflictos de intereses económicos fueron los que condicionaron de manera significativa estas conclusiones. Esta asociación no reflejaba una calidad metodológica deficiente, un mayor poder estadístico o el uso de controles inactivos. En cambio, los conflictos de intereses personales, académicos y políticos no condicionaron las conclusiones de los autores.

- Silvestre Busto C, Gost J, Astier P, Ezpeleta P. Análisis cualitativo de la percepción que tienen las personas que participan en un ensayo clínico, Navarra. *Rev Esp Salud Pública* 2002; 76:605-612.

«Estudio cualitativo realizado a pacientes participantes en ensayos clínicos que habían estado previamente evaluados y aprobados por el Comité Ético de Investigación Clínica de la Comunidad de Navarra, y originado en el desarrollo de las competencias de dicho CEIC para el seguimiento de los ensayos clínicos con medicamentos. El objetivo del estudio es explorar la percepción que tienen los participantes en un ensayo clínico de la información facilitada por el médico, en el proceso de inclusión y durante la realización del mismo, mediante la realización de entrevistas semiestructuradas a una pequeña muestra (7 pacientes) seleccionados de manera aleatoria entre los incluidos en ensayos clínicos aprobados entre los años 1998 y 1999. Este estudio se planteó como una primera fase, para en base a sus resultados, en una segunda fase proceder a elaborar un cuestionario específico que pueda ser utilizado como instrumento reproducibles del que disponer en sucesivas evaluaciones».

novedades editoriales

Información proporcionada por Díaz de Santos (sab@mail2.diazdesantos.es)

- Lépori LR. *Farmacología clínica de bolsillo*. Ars Médica, 2002 (754 páginas, 48,88 euros).
- Karch AM. *Lippincott's guide to preventing medication errors*. Lippincott Williams & Wilkins, 2002 (448 páginas, 37,30* euros).
- Lerer B. *Pharmacogenetics of psychotropic drugs*. Cambridge University Press, 2002 (456 páginas, 156,22* euros).
- Pressacco J. *Medical drug therapy*. Lippincott Williams & Wilkins 2003 (481 páginas, 35,60* euros).
- Stahl SM. *Psicofarmacología esencial de antipsicóticos y estabilizadores del estado de animo*. Ariel, 2003 (118 páginas, 21,00 euros).

* precio especial hasta 28/02/2003

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

legislación y normativas**Ley 53/2002, de 30 de diciembre**

El 1 de mayo de 2001 se publicó en el Diario Oficial de las Comunidades Europeas la *Directiva 2001/20/CE del Parlamento y del Consejo, de 4 de abril, 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*.

Como ya se expuso en el número 01 de *ICB digital*, en Derecho Comunitario, «la directiva obliga... en cuanto al resultado, dejando a las autoridades nacionales la competencia en cuanto a la forma y a los medios». Es esta característica de las directivas comunitarias la que determinó la necesidad de modificar la *Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento*, con el fin de proporcionar la necesaria cobertura legal a la futura norma de rango reglamentario mediante la que se incorporará al ordenamiento jurídico nacional la mencionada Directiva. Ello determinará, así mismo, la necesidad de modificar el *Real Decreto 561/1993, de 16 de abril, por el que se establecen los requisitos para la realización de ensayos clínicos con medicamentos*.

En este sentido, el artículo 125 de la Ley 53/2002, de 30 de diciembre, de Medidas Fiscales, Administrativas y del Orden Social (BOE número 313, de 31 de diciembre de 2002, páginas 46086-46191) ha introducido diversas modificaciones en el título Tercero de la *Ley del Medicamento* con la finalidad de eliminar las discrepancias de esta norma con la Directiva 2001/20/CE.

María Jesús Fernández Cortizo. *Agencia Española del Medicamento*

noticias

Congreso Nacional de Bioética

La Asociación Española de Bioética y Ética Médica AEBI, está organizando el IV Congreso Nacional de Bioética, que bajo el título «Bioética, derecho y sociedad» se celebrará en Valladolid los días 24, 25 y 26 de Abril.

Secretaría Técnica: Colegio Profesional de Enfermería. Valladolid.
Teléfono: 983 21 7760.

Noticia comunicada por **Aitor Curiel López de Arcaute**.

Directrices sobre estudios post-autorización

La Consejería de Sanidad y Bienestar Social de la Junta de Castilla y León ha publicado las condiciones para la realización de estudios de postautorización de tipo observacional para medicamentos de uso humano ([anexo VI de la Circular 15/2002](#)).

Noticia comunicada por **Santiago Ferro**. *Laboratorios Lácer. Barcelona*

Premio de investigación

La Fundación Dr. Antonio Esteve convoca su octavo Premio de Investigación, dotado con 12.000 euros. El premio se otorgará al mejor trabajo de investigación farmacológica publicado por un autor español durante los años 2000 y 2001.

Información: Fundación Dr. Antonio Esteve. Teléfono: 934 36 8405. Barcelona.

Congreso de Gestión Clínica

El Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, organiza los días 20, 21 y 22 de febrero de 2003 un congresos destinado a debatir los problemas de toma de decisiones en la gestión clínica.

Información: GRUP SERVEIS Organización de Congresos.
Teléfono: 934 88 1177.

Dictamen sobre la investigación en países en desarrollo

El Grupo Europeo de Ética de las Ciencias y las Nuevas Tecnologías (GEE), presidido por el filósofo sueco Goran Hermeren, ha presentado a la Comi-

sión Europea su dictamen numero 17 sobre los aspectos éticos de la investigación clínica en los países en vías de desarrollo.

El GEE, órgano independiente, pluridisciplinar y pluralista, tiene por fin aconsejar a la CE sobre la manera de tomar en consideración los valores éticos de la sociedad europea en el desarrollo científico y tecnológico, promovido por las políticas comunitarias. Dado que los ensayos clínicos en los países en vías de desarrollo suscitan cuestiones éticas específicamente ligadas a las desigualdades socioeconómicas, a la pobreza y a la diversidad cultural, los expertos subrayan que los inversores privados o públicos que desarrollan sus investigaciones en estos países tienen el «deber moral de contribuir a reducir estas desigualdades».

Asimismo considera que la puesta en marcha de los programas de investigación comunitarios en los estados pobres debería estar fundada sobre la solidaridad, en el espíritu de la Carta de Derechos Fundamentales. Por ello, «las actividades de investigación que afecten a los seres humanos no pueden ser exclusivamente asimiladas a una actividad económica sujeta a las leyes del mercado». La salud debería ser considerada por tanto como un bien público más que un producto del comercio.

Los expertos piden que se apliquen los principios del respeto a la dignidad humana y la no-explotación, no-discriminación y no-instrumentalización. El principio de la autonomía individual, que implica el respeto al consentimiento libre de cada individuo que participe en un ensayo, el principio de justicia y de proporcionalidad, entre los métodos y los objetivos de la investigación. Declaran también que la investigación clínica en los países en vías de desarrollo debe estar bien justificada, por ejemplo, cuando la misma tiene un interés específico para el país y responde a las prioridades de salud de este país, y no por razones de simple comodidad.

Asimismo, insisten en el hecho de que la evaluación científica y ética de los protocolos de investigación debe implicar comités locales o expertos locales independientes. Cuando sea imposible involucrar a una representación local independiente en la evaluación, no debe abrirse ninguna investigación clínica en ese país.

Respecto al uso de placebos en los ensayos clínicos, el grupo considera que deben aplicarse las mismas reglas en los países industrializados que en los que están en vías de desarrollo. «Cualquier excepción a este principio debe ser justificada y esta justificación debe ser claramente demostrada en el protocolo de investigación, sometido al acuerdo de los comités de ética y aprobada por el comité local», recoge su dictamen. Por ejemplo, podría ser justificable un proyecto para desarrollar un tratamiento barato para una enfermedad cuyo tratamiento estándar tenga un precio inabordable para los países pobres.

En el contexto de la diversidad cultural, el GEE subraya que los principios y valores éticos a la vez del país de la instancia financiera y del país de acogida deben ser tomados en cuenta y que, en casos de divergencia de puntos de vistas entre las dos partes, deben hacerse todos los esfuerzos

para negociar una solución, pero sin jamás renunciar al respeto de los principios éticos fundamentales.

Da la bienvenida, sin embargo, la política de la UE de financiar los proyectos de investigación con el fin de combatir las enfermedades ligadas a la pobreza en los países de desarrollo. Por ejemplo, el VI Programa Marco da la posibilidad a los países pobres de recibir fondos comunitarios en todas las materias de investigación. Asimismo, la cooperación a largo plazo iniciada entre Europa y los países en vías de desarrollo, dotada de un presupuesto de 600 millones de euros, busca combatir las enfermedades ligadas a la pobreza, tales como el SIDA, la malaria y la tuberculosis.

Fuente: **e-farmacos-digest V1 #465** (08/02/2003)

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*.

NUEVO FORO

Foro 04 - ¿Debería ser incompatible el cargo de Presidente del CEIC con el de Director del centro?

Planteamiento

Parece que en la mayor parte de instituciones el director del centro asume la presidencia del CEIC. No es posible descartar que entre ambas funciones exista un verdadero conflicto de intereses. ¿Sería conveniente disponer que ambos cargos fueran incompatibles entre sí?

Moderador: José Aznar López

FOROS COMPLETADOS

Foro 01 - Dictamen único en ensayos clínicos multicéntricos

El primer foro de *ICB digital* se planteó en mayo de 2002. El tema pareció de gran interés: el artículo 7 de la [Directiva 2001/20/CE](#) del Parlamento Europeo y del Consejo. Este artículo dispone el dictamen único en ensayos multicéntricos, lo que importa a todos los estamentos implicados en la investigación clínica de medicamentos. Pero tal vez a causa de una exposición demasiado prolija o por problemas técnicos, la propuesta tuvo muy escasa repercusión: sólo dos mensajes, el último de ellos de junio de 2002. A pesar del interés de ambas comunicaciones no se considera oportuno comentarlas, pues se trata de opiniones personales. Todavía faltan unos dos meses para que la directiva sea incorporada a la legislación nacional. Tal vez alguien se decida en este tiempo a reabrir la discusión.

Moderadora: María Jesús Fernández Cortizo

próximo número

nº 13

24 de marzo de 2003

Medicamentos y ensayos clínicos en pediatría

Juan A. Camacho Díaz. *Nefrología Pediátrica. Hospital Infantil Sant Joan de Déu. Barcelona. Institut Borja de Bioética. Sant Cugat del Vallés*