

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

contenido

artículo original

[Medicamentos y ensayos clínicos en pediatría](#). Un tema de la máxima importancia visto por un pediatra, Juan A. Camacho Díaz, del Hospital Infantil Sant Joan de Déu (Barcelona) y del Institut Borja de Bioética (Sant Cugat del Vallés).

artículo original

Alicia López de Ocariz inicia con [¿Hacia un colapso de los CEIC?](#) [Introducción](#) una serie de cuatro puntos de vista acerca de las exigencias éticas y legales de la investigación clínica.

revisiones bibliográficas

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

noticias

Varias noticias importantes: anuncio de las [X Jornadas nacionales sobre información y documentación en ciencias de la salud](#), un [Informe de la OMS sobre la ICH](#), y las [Instrucciones para la realización de estudios de postautorización en Cataluña](#).

legislación

Traspוסición de la [Directiva 2001/20/CE](#) a la legislación española y nuevas disposiciones de las [Comunidades Autónomas](#) respecto a los CEIC.

foros ICB digital

Un foro completado: [Los foros de ICB digital, ¿sirven para algo?](#) El moderador del foro resume los mensajes recibidos.

próximo número

nº 14 – 28 de abril de 2003

artículo original

Medicamentos y ensayos clínicos en pediatría

Tratamiento del niño con enfermedad común. Fármacos habituales

Ordinariamente los pacientes pediátricos sufren enfermedades comunes, bien o mal llamadas enfermedades propias de la infancia porque suelen afectar a casi todos los niños durante esa etapa de la vida. Esas enfermedades son de diagnóstico fácil, suelen ser vistas y tratadas por los pediatras generales y existe una batería farmacológica amplia, que permite una aplicación eficaz y con una seguridad muy alta. Existe pues medicación para una serie de patologías pediátricas que afectan a una población infantil muy amplia, que reúne unas garantías de eficacia y seguridad contrastadas, sea por ensayos clínicos, sea por la masiva utilización durante años, que ha permitido acumular experiencia en cuanto a su forma de actuar, su metabolización y sus posibles efectos secundarios.

En muchos casos la investigación clínica de determinados grupos de fármacos, que constituyen mejoras teóricas en cuanto a eficacia pero manteniendo una seguridad prácticamente garantizada es aceptada y se lleva a cabo en pediatría. Siempre son fármacos de utilización amplia y casi siempre variantes de otros previamente ensayados. Sería el ejemplo de antibióticos de distintas familias, diversos tipos de corticosteroides, broncodilatadores, antihistamínicos. En cualquier vademécum podemos buscar las indicaciones, contraindicaciones, efectos adversos y dosificación en las distintas edades, por peso y por edad.

Tratamiento del niño con enfermedad no común. Fármacos infrecuentes

Sin embargo las dificultades empiezan con la aparición de nuevas enfermedades pediátricas, mejor diagnosticadas gracias a los avances en el terreno diagnóstico bioquímico y genético, de imagen, o a la mayor supervivencia de niños con enfermedades antaño letales, que se controlan gracias a los avances técnicos y medidas de soporte vital. La situación entonces se complica al ser preciso utilizar fármacos existentes en el mercado, con utilidad reconocida y experimentada en pacientes adultos. El avance diagnóstico y técnico utilizable en adultos posiblemente ha sido más rápido o más fácilmente incorporado al niño que el avance farmacológico. También es posible que la utilización de medios diagnósticos o técnico-mecánicos requiera menos requisitos para su aplicación en los niños, o que exista un cierto vacío legal en este aspecto. Lo cierto es que la evolución en la consecución de nuevos fármacos para casi todo ha sido muy rápida y no da tiempo o no se consigue experiencia que permita su utilización en pediatría. Esto nos lleva a un cierto vacío farmacológico en aquellas patologías pediátricas que no son las habituales.

Busquemos en la información de medicamentos de uso común existentes en el mercado cual es su dosificación en la infancia. Resulta que aunque en menos casos que en la población adulta afortunadamente, los niños pueden tener hipertensión arterial, hiperlipemia, insuficiencia cardiaca, SIDA, o precisar un trasplante, por poner ejemplos populares y sin entrar en otro tipo de patologías neurológicas, metabólicas, etc. Veremos entonces que los fármacos que utilizaríamos de forma prioritaria, desde un punto de vista empírico o por un mecanismo de acción establecido en los adultos no están a nuestro alcance, no hay información sino un reconocimiento explícito de la ausencia de datos sobre su utilización pediátrica.

Pongamos un ejemplo: los antihipertensores, fármacos destinados a tratar la hipertensión arterial, representan un porcentaje altísimo en la farmacopea habitual de la población. Dentro de ellos, si nos limitamos a la familia de los IECAS (inhibidores del enzima conversor de la angiotensina) existen más de 20 variedades en el mercado, todos de la misma familia. De ellos solo uno tiene un uso aceptado con precauciones en pediatría, con ensayos previos, con dosificación, eficacia y seguridad razonablemente establecidas. Si analizamos las recomendaciones de tratamiento de la hipertensión arterial que se establecen en el único libro de nefrología pediátrica escrito,¹ publicado y editado en España veremos que se citan hasta 21 antihipertensores. Revisemos sus indicaciones y contraindicaciones según el Catálogo del Consejo General de Colegios Farmacéuticos 2002 (aunque no siempre coincide con la información contenida en la ficha técnica del producto): en todos se hace referencia al uso pediátrico. Solo cinco de ellos tienen un «uso aceptado», tres tienen «uso precautorio», dos «seguridad y eficacia no establecidas en niños», uno «contraindicado su uso en < 18 años», nueve «no recomendado su uso en < 12 años, < 18 años o simplemente en menores», el que hace 21 no está en nuestra farmacopea. Sin embargo en la publicación aparecen cifras (orientativas) de dosificación utilizables que traducen una experiencia previa del autor pero posiblemente basada de forma real y objetiva en la literatura. Revisamos la referencia bibliográfica de donde se extrajo la tabla referida y resulta ser una publicación del mismo autor 10 años antes, revisada.² En ella se menciona una previa publicación confeccionada por el mismo grupo de autores.³ En ninguna de ellas hay ningún comentario sobre la situación legal de la utilización de esta lista de fármacos o sobre cual es la postura de la Food and Drug Administration (FDA) con relación a los citados medicamentos. No obstante hay que reconocer la solvencia y prestigio de los autores en este ámbito, en el que son expertos, y la riqueza en la descripción de los medicamentos en cuestión en todas sus facetas, sobre todo en el segundo artículo.² Nosotros hemos mirado las referencias a los medicamentos del listado que aparecen en la FDA en MICROMEDEX Healthcare Series Vol. 112 (expires 6/2002): solo cuatro de ellos tienen uso aprobado en niños, los otros 17 no. Si comparamos los autorizados en nuestro país con los autorizados por la FDA solo coinciden dos de los fármacos, uno autorizado allí es aquí de uso precautorio y los otros autorizados aquí allí no lo están y viceversa.

Ilustremos todo lo anterior con un ejemplo práctico: recientemente tuvimos que tratar con antihipertensores a una paciente de 11 meses, en insuficiencia renal irreversible, sometida a diálisis peritoneal ambulatoria (auto-

mática – domiciliaria) que además tenía una hipertensión arterial grave. Todo ello se acompañaba de una miocardiopatía secundaria a la hipertensión y de una intolerancia a la lactosa secundaria a un proceso diarreico de larga evolución. Teniendo en cuenta su situación de insuficiencia renal resultaba imposible utilizar diuréticos, igualmente limitados en cuanto a la posibilidad de incrementar los niveles de potasio. Asimismo, limitación del uso de vasodilatadores periféricos para evitar la taquicardia dada su afección cardiaca. Evitar medicamentos con lactosa como excipiente para no empeorar su proceso digestivo y la malnutrición secundaria. Nos quedamos con aquellos fármacos sin lactosa, que no produjeran aumentos de potasio, cuya metabolización y excreción fuera hepática y no renal y cuyo efecto mejorase o no empeorase la taquicardia. ¿Existiría algún fármaco para esta situación en un paciente adulto? Obtuvimos muy escasas alternativas y conseguimos un medicamento consultando la bibliografía, que evidentemente precisó una formulación especial adaptada al peso y características de la niña gracias a la habilidad de nuestros farmacéuticos. La dosificación orientada por las referencias también tuvo que adaptarse al caso concreto, de forma paulatina, lo que no evitó algún efecto indeseable. Esto parece medicación a la carta y es evidente que el ejemplo no permite una generalización pero representa una situación clínica habitual en un hospital pediátrico altamente tecnificado que atiende patologías complejas.

Ensayos clínicos en pediatría

La evidencia es que se hacen pocos ensayos clínicos en niños. Muy pocos en fase II y III. Es cierto que la pediátrica es una población vulnerable, especialmente protegida por ley,⁴ que se refiere especialmente a ella:

Artículo 11. Sujetos del ensayo.

2. En menores de edad e incapaces y en personas con la autonomía o competencia disminuida para dar su consentimiento, solo podrán realizarse ensayos de interés para su salud particular cuando no puedan ser efectuados en sujetos no afectados por estas condiciones especiales, debido a que la patología de estudio sea la propia de aquellos.

Posteriormente cita una serie de medidas especiales a tener en cuenta por los Comités Éticos de Investigación Clínica que garanticen riesgos mínimos y requisitos estrictos.

Evidentemente plantearse conseguir voluntarios sanos entre la población infantil es algo poco aceptable desde el punto de vista ético. Nuestra administración reconoce que existen dificultades en el planteamiento de ensayos clínicos en pediatría.⁵ Desde 1977 la Asociación Americana de Pediatría (AAP) viene publicando guías para estudios éticos de fármacos en niños,^{6,7,8} con tres premisas básicas:⁹

1. respetar los derechos individuales,
2. obligación de protección individual ante riesgos indebidos o excesivos,
3. honradez en la distribución de cargas y beneficios de la investigación.

En esas guías se aconseja pormenorizadamente qué puntos deben valorar el investigador, los comités éticos, como debe elaborarse el protocolo, que tipos de protocolos, la información al paciente, la protección del mismo. En la misma línea está la ley promulgada por el presidente Clinton en 1997 (FDAMA) en la que se recomienda a la FDA que facilite la investigación de una lista de medicamentos potencialmente útiles en pediatría, con el fin de ampliar la información para poder utilizarlos en esa población.¹⁰

En Europa, desde diciembre de 2000 también existe una resolución del Consejo de Europa en el mismo sentido.¹¹

Hace un mes apareció la noticia en la prensa de que la FDA pretende suspender temporalmente las regulaciones que obligan a las compañías farmacéuticas a ensayar los efectos de ciertos productos en niños,¹² tanto nuevos como antiguos de uso generalizado en pediatría. El fin puede ser el facilitar los ensayos o como invocan otros el resultado de la presión de la industria farmacéutica.

En nuestro país estamos en una situación idéntica y la administración lo reconoce cuando se le plantea.⁵ Nuestro hospital al ser monográfico materno-infantil está más concienciado que otros y así lo manifiesta en distintos trabajos recientes de nuestro Servicio de Farmacia.^{13,14,15}

Comentarios

La realidad es esta: el médico que prescribe los fármacos asume toda la responsabilidad caso de no obtener los resultados deseados o de producirse algún efecto adverso.¹³ La situación social actual proclive a la demanda judicial exige que se llene de alguna manera este vacío legal.

Es desconcertante, volviendo al ejemplo de los antihipertensores como referencia, la situación de un medicamento si comparamos un país y otro. ¿Qué parámetros se siguen para considerar uso aceptado o no en pediatría: deben ser diferentes en uno y otro? Es sorprendente además la calificación de algunos de los fármacos analizados, que nosotros pensábamos de uso no solo aceptado sino generalizadamente conocidos y utilizados (que no es exactamente lo mismo) y en realidad están contraindicados o son no recomendables en pediatría según las fuentes consultadas. Hemos evitado mencionar nombres para no crear desconfianza o recelo. Se plantea también cual será la situación de uso de toda esta farmacopea en los niños en países con menos controles o con una legislación inexistente en este terreno. Nosotros hemos revisado una faceta concreta, los antihipertensores que aparecen en un libro de difusión en lengua castellana y hemos comparado su calificación en cuanto a uso en nuestro país y en Estados Unidos. Un trabajo similar a nivel europeo se comentaba en la prensa divulgativa hace pocos meses con un título aplastante: «La mayoría de fármacos administrados a niños nunca han sido probados con ellos».¹⁶ Este estudio se publicó en *British Medical Journal* hace dos años,¹⁷ y en él se determina la generalización del uso de medicamentos no autorizados (autorizados en los que se ha manipulado la formulación, nuevos medicamentos disponibles

solo bajo una especial autorización, uso de sustancias químicas como medicamentos que no tienen disponible una preparación farmacéutica, medicamentos utilizados antes de que la autorización haya sido otorgada o fármacos importados) o off label (uso fuera de situaciones no contempladas en la ficha técnica, o a dosis diferentes, o por vías diferentes, o en distinta indicación, o mediante formulación no aprobada, o en edad no autorizada). El estudio se realiza en cinco hospitales de cinco países europeos: Reino Unido, Suecia, Alemania, Italia y Holanda, y se controla la administración de fármacos a pacientes pediátricos ingresados por distintos motivos. Durante un periodo de observación de cuatro semanas se siguen 624 niños, 2262 prescripciones. Un 46% de ellas corresponden a fármacos no autorizados en el país o fármacos off label. El 67% de pacientes recibe medicación calificada en esos dos grupos. En esos cinco países europeos el mismo fármaco no está calificado de la misma forma y puede estar en un grupo en un país y el mismo en otro grupo en otro país. Muchos de esos fármacos son de uso frecuente y generalizado en pediatría, y no son de reciente aparición en el mercado terapéutico. En el estudio se manda un mensaje claro: el problema de la prescripción de los medicamentos no autorizados o off label en este caso es un problema Europeo que requiere una acción Europea e insta a la European Medicines Evaluation Agency (EMEA), a la Unión Europea y a los políticos a promover los ensayos clínicos en niños.

Hay que buscar una forma de conseguir datos sobre la eficacia y seguridad de fármacos de uso general y no general en población pediátrica contemplando otro tipo de regulación legal o menos selectiva o con otro enfoque de la situación. La validación de datos publicados por expertos, conseguidos de una forma clínica menos legalista pero práctica y efectiva podría ser una forma de aumentar la información sobre los fármacos y secundariamente su seguridad. Es probable que no se consiguiera una extrapolación de los resultados válida para toda la población pero sí más de lo que tenemos. En ese proceso la industria podría participar como vehículo canalizador de la información. Y esos resultados deberían hacerse públicos en los medios de mayor difusión médica, revistas con gran impacto que no solo no pusieran las típicas trabas metodológicas pseudocientíficas sino que favorecieran este tipo de publicaciones.

Agradecimientos. A los farmacéuticos del Hospital Sant Joan de Déu de Barcelona, Dra. Fábrega, Dra. Mas, Dra. Cirujeda y Dr. Villaronga, su disposición y su ayuda en este trabajo.

Referencias

1. Hanna JD. Tratamiento de la hipertensión arterial en pediatría. En: *Nefrología pediátrica*. V. García Nieto, F. Santos (eds). Madrid: Aula Médica, 2000.
2. Hanna JD, Chan JCM, Gill JR. Hypertension and the kidney. *J Pediatr* 1991; **118**:327-40.
3. Balfe JW, Levin L, Tsuru N, Chan JCM. Hypertension in childhood. *Adv Pediatr* 1989; **36**:201-45.
4. Ministerio de Sanidad y Consumo. Medicamentos. Ensayos Clínicos. Real Decreto 561/1993, de 16 de abril.

5. *Estàndarts ètics i científics en la investigació i percepció de risc.* Cuadernos de la Fundació Victor Grifols i Lucas. 1999
6. American Academy of Paediatrics, Committee on Drugs. Guidelines for the ethical conduct of studies to evaluate drugs in pediatric populations. *Pediatrics* 1977; 60:91-101.
7. Protection of human subjects—proposed regulations on research involving children. *Federal Register*. July 21, 1978; 43: 786.
8. Additional protections for children involved as subjects in research. *Federal Register*. March 8, 1983; 48: 114-17.
9. American Academy of Paediatrics. Guidelines for the ethical conduct of studies to evaluate drugs in paediatric populations (RE9503). *Pediatrics* 1995; 95: 286-94.
10. FDAMA 1997. <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/default.htm>
11. Document 301Y0119(01) Council Resolution of 14 December 2000 on paediatric medicinal products. Official Journal C017, 19/01/2001 P.0001-0001.
12. La FDA relajará sus normas para estudios pediátricos. *The Wall Street Journal*. Nueva York. 22 de marzo de 2002.
13. Fábrega C. Indicaciones de los medicamentos en pediatría: «Algo se está moviendo». *Archivos de Pediatría* 2000; 4: 203-6.
14. Mas A, Cirujeda C, Villaronga M. ¿Porqué es necesario investigar en pediatría? *Archivos de Pediatría* 2000; 4: 209-212.
15. Mas A, Villaronga M, Cirujeda C. La prescripción en pediatría. *Archivos de Pediatría* 2000; 4: 220-23.
16. La mayoría de los fármacos administrados a niños nunca han sido probados con ellos. *El País*. Martes, 5 de marzo de 2002.
17. Conroy S, Choonara I, Impicciatore P, Arnell H, Rane A, Knoeppel C, Seybert H, Pandolfini C, Raffaelli MP, Rocchi F, Bonati M, Jong G, de Hoog M. Survey of unlicensed and off label drug use in paediatric wards in European countries. *BMJ* 2000; 320: 79-82.

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

jcamacho@hsjdbcn.org

artículo original

¿Hacia un colapso de los CEIC? Introducción

La incorporación de la biotecnología y de la terapia génica a la investigación clínica está suponiendo un cambio, y en muchos casos un aumento, de las exigencias legales y éticas. También es evidente que desde el punto de vista de su evaluación y aprobación, este tipo de estudios implica una mayor complejidad.

De todas formas, el trabajo de los CEIC se va a ver incrementado no solo cualitativa, sino también cuantitativamente con la entrada en vigor de las últimas legislaciones que requieren la aprobación del CEIC para los estudios postautorización, así como para los estudios realizados con productos sanitarios sin marcado CE.

Por todo ello, no parece fuera de lugar plantear el posible colapso que podrían llegar a sufrir algunos CEIC, y que enlazaría con un tema de plena actualidad como es la Directiva 20/2001/CE y las consecuencias de la adaptación al dictamen único para los comités.

Para plantear estos problemas, así como para intentar aportar algunas soluciones, hemos creído conveniente contar con la opinión de todas las partes implicadas:

- Comités Éticos de Investigación Clínica (Dra. Belén Sádaba, miembro del Comité Ético de Investigación de Navarra)
- Agencia Española del Medicamento (Dra. Mariantonio Serrano, Jefe de Servicio en la División de Farmacología y Evaluación Clínica. Subdirección General de Medicamentos de Uso Humano)
- Industria farmacéutica (Dr. Ramón Estiarte, Director Médico de Astra Zeneca)
- Investigador (Dr. Vicente Rodríguez Valverde, Catedrático de Medicina y Jefe de Servicio de Reumatología. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla)

Además, y como una de las posibles soluciones que podríamos aportar desde la Sociedad Española de Farmacología Clínica, merece la pena destacar un proyecto, actualmente en marcha, para la creación de una red de comunicación entre CEIC nacionales, y que será tratado con más detalle en un artículo específico en un futuro próximo.

Alicia López de Ocáriz. Departamento Médico. Laboratorios Cinfá, S.A. Huarte

aocariz@cinfa.com

revisiones bibliográficas**metodología**

- Mann H. Clinical trial protocols: agreements between the FDA and industrial sponsors. *Lancet* 2002; 360: 1345-6.

Algunos acuerdos sobre ensayos clínicos recientemente negociados por la FDA y las compañías farmacéuticas pueden tener efectos perjudiciales para la revisión ética de los protocolos de ensayos por los CEIC. El diseño y la realización de un ensayo clínico debe asegurar su validez interna y permitir que se generen resultados científicamente relevantes. Algunos aspectos críticos que deben ser abordados en un protocolo son las hipótesis y objetivos del ensayo, una pauta apropiada de aleatorización, ocultación de la aleatorización, ciego, elección de las variables primarias y tamaño de la muestra. Dos aspectos que no afectan a la validez interna pero que son importantes para los CEIC son los criterios de inclusión y el tratamiento del grupo de control. Este debe ser elegido de modo que se asegure la «equipoise» (es decir, la no diferencia apreciable a priori entre las posibles opciones, en términos de beneficios y riesgos). Aunque la FDA ha negado de manera repetida que obligue a usar placebos en ensayos clínicos en los que se pretende demostrar eficacia, hay una reciente decisión reguladora que permitirá a los promotores armar una respuesta en ciertos casos. Se trata de la Guidance for Industry (Special Protocol Assessment) de mayo de 2002, en la que se detallan los objetivos de rendimiento para la evaluación de protocolos. En definitiva, el nuevo procedimiento permitirá a los promotores no hacer caso de las evaluaciones de los CEIC sobre aspectos como los citados más arriba. De hecho, el promotor podrá establecer acuerdos obligatorios con la propia FDA sobre el protocolo... La FDA debe promover interacciones mutuamente beneficiosas entre ella, los diseñadores de ensayos y los CEIC, y explorar maneras de que ella misma solicite y reciba opiniones de miembros de CEIC y del público en general, sobre el grado en que los ensayos propuestos cumplen los requerimientos para una investigación ética. Por ejemplo, la FDA debe perseguir una política de notificación pública, obligando a registrar todos los ensayos clínicos, publicar los protocolos y documentos de consentimiento informado en registros accesibles al público.

- Collier J, Iheanacho I. The pharmaceutical industry as an informant. *Lancet* 2002; 360: 1405-9.

RESUMEN: La industria farmacéutica gasta más tiempo y recursos en la generación, análisis y diseminación de información médica que en la producción de medicamentos. Esta información es un recurso esencial para la producción de medicamentos, pero también es necesaria para

cumplir con requerimientos reguladores, proteger patentes, promover ventas y aconsejar a los pacientes, prescriptores y dispensadores. Esta información tiene un elevado valor comercial, y en su mayor parte es confidencial, y está protegida por normativas sobre la propiedad intelectual. A través de la generación y diseminación de información, la industria farmacéutica puede influir mucho sobre la práctica clínica. En ocasiones, sus objetivos determinados por prioridades comerciales constituyen avances reales en la terapéutica práctica, pero en la mayoría de los casos intervienen en la producción de información excesiva y cara que se mantiene en gran parte secreta, a menudo duplicada, y que podría afectar negativamente los intereses de los pacientes y de la sociedad.

ALGUNAS PARTES DEL TEXTO: Las compañías transnacionales planifican sus programas de investigación sobre nuevos fármacos según las predicciones de futuros mercados y la posibilidad de crear productos que sean lucrativos... No se puede explicar con claridad la razón del predominio de estudios «positivos» patrocinados por compañías farmacéuticas en las publicaciones médicas. Algunas posibilidades son sesgos inherentes al diseño del ensayo, por ejemplo mediante el empleo de fármacos comparadores inapropiados, dosis o métodos de evaluación de los resultados. En ocasiones, con la intención de asegurar un sesgo favorable, ha habido compañías que han amenazado con acciones legales para impedir que investigadores nominalmente independientes publiquen resultados negativos...

- Boyce M. Observational study of 353 applications to London multicentre research ethics committee 1997-2000. *BMJ* 2002; 325: 1081.

Desde 1997, los ensayos realizados en Gran Bretaña que incluyen cinco o más centros deben ser autorizados por un comité ético (CEIC) multicéntrico y por el CEIC local de cada centro. Estos últimos pueden rechazar un protocolo por motivos de ámbito local, pero no pueden enmendarlo. Algunos investigadores han criticado este sistema, aunque no se conoce con exactitud el funcionamiento de los CEIC multicéntricos. El autor describe el trabajo de uno de ellos, mediante el análisis de los protocolos recibidos durante los años 1997 al 2000 en los que él formó parte. La revisión fue a menudo larga, y pocos protocolos fueron aprobados de forma incondicional durante la primera reunión. Tal como se esperaba, los protocolos rechazados o diferidos planteaban muchas más cuestiones por resolver que aquellos que habían sido aprobados con condiciones. La mayoría de apartados de información al paciente requirieron modificaciones, en algunos casos importantes. Según el autor, sería recomendable que los investigadores mostraran mayor rigurosidad al preparar los protocolos, sobre todo respecto a los documentos de información.

bioestadística

- Müllner M, Matthews H, Altman DG. Reporting on statistical methods to adjust for confounding: a cross-sectional survey. *Ann Intern Med* 2002; 136: 122-6.

En investigación médica es frecuente emplear modelos estadísticos complejos para ajustar por factores de confusión. El OBJETIVO de este trabajo fue determinar la frecuencia y la adecuación del ajuste por factores de confusión en artículos de investigación médica. El DISEÑO fue un estudio transversal, realizado sobre 34 revistas médicas con factor impacto elevado. Se determinó la frecuencia con la que se describían métodos usados para ajustar por factores de confusión en 537 artículos originales de investigación publicados en enero de 1998. RESULTADOS: De los 537 artículos, 169 especificaron que se ajustó por factores de confusión. En uno de cada diez no quedaba claro qué método estadístico se empleó, o bien para qué variables se ajustó. En un 45% de los artículos no estaba claro cómo se trataron las variables de varias categorías y las variables continuas. La descripción insuficiente fue menos frecuente si uno de los autores formaba parte de un departamento de estadística, epidemiología o salud pública, y si los artículos habían sido publicados en una revista con factor de impacto alto. CONCLUSIONES: En los artículos originales de investigación, con frecuencia no se describen los detalles de los métodos usados para ajustar por factores de confusión.

- Bacchetti P. Peer review of statistics in medical research: the other problem. *BMJ* 2002; 324: 1271-3.

«Los revisores de revistas de investigación realizan a menudo críticas poco fundadas sobre aspectos estadísticos, sobre todo en cuestiones especialmente espinosas como el cálculo del tamaño de la muestra o comparaciones múltiples. Estos comentarios críticos suponen un gasto de tiempo y un desgaste de moral. Entre las razones se incluyen una sobrevaloración, un dogmatismo estadístico, una presión temporal y una falta de recompensa para realizar un buen trabajo. Las cosas mejorarían si se produjera un cambio en la cultura de la revisión, y se comenzase reconociendo un buen trabajo.» En definitiva, no debemos olvidar que la revisión es una parte clave del proceso científico colectivo.

bioética

- Anónimo. Nuffield report calls for ethical safeguards in developing countries. *Scrip* 2002; 2746:21.

Se cita un nuevo informe del Nuffield Council on Bioethics, sobre «La ética de la investigación en salud en países en desarrollo», que contiene recomendaciones específicas sobre consentimiento, estándares de cuidados de salud, y qué hacer cuando se termina el ensayo. Entre otras cosas, se concluye que no es éticamente aceptable que una investigación sea iniciada sin que se haya considerado lo que se sumi-

nistrará una vez la investigación haya finalizado. El informe se puede encontrar en: <http://www.nuffieldbioethics.org>

- Boers M. Seminal pharmaceutical trials: maintaining masking in analysis. *Lancet* 2002; 360: 100-1.

Los AINE inhibidores selectivos de la COX-2 fueron desarrollados para disminuir la toxicidad gastrointestinal de los AINE clásicos. Se realizaron grandes ensayos clínicos en los que las variables principales fueron hemorragia y perforación, en lugar de la eficacia analgésica o antiinflamatoria. En este comentario se discute el problema de la publicación o no de datos suficientes en las publicaciones principales, que permitan interpretar la posible toxicidad cardiovascular que estos fármacos parecen tener en mayor grado que los AINE clásicos. La confianza profesional y del público en la investigación farmacéutica clínica está amenazada. Si la validez de los análisis y publicaciones de ensayos clínicos está corrompida, todas las partes pierden, pero los pacientes actuales y futuros pierden más todavía. El autor propone la adición de más orientaciones a las normas de buenas prácticas clínicas. Una posibilidad sería exigir que el análisis sea completamente independiente y preferiblemente enmascarado, al igual que la redacción del borrador del primer informe. También propone modificaciones a las recomendaciones CONSORT sobre publicación de ensayos clínicos.

- Farmer P. Can transnational research be ethical in the developing world? *Lancet* 2002; 360: 1266.

Se calcula que, en el 2002, sida, tuberculosis y paludismo matarán a unos seis millones de personas. Son necesarios nuevos métodos para su diagnóstico y tratamiento. No es raro, en consecuencia, que miles de proyectos de investigación liguen universidades ricas con barrios y pueblos en los países menos desarrollados. Ni tampoco sorprende que estos proyectos se rodeen con frecuencia de polémica, porque el contexto es el de un mundo en el que las diferencias entre ricos y pobres son cada día mayores. Los contextos culturales son diferentes. El trabajo de Fitzgerald *et al* se basó en parte en los resultados de entrevistas con pacientes participantes en un ensayo clínico sobre sida; la mayoría de los participantes eran pobres y analfabetos VIH negativos, y habían tenido por lo menos un contacto con una persona seropositiva. Sólo 3 de los 15 voluntarios tenían una idea de las características del estudio. Una entrevista con un psicólogo mejoraba sustancialmente la comprensión del problema... «El contexto social no es meramente local, ni tampoco lo son los estándares de cuidados de salud. En estudios en los que se conectan países desarrollados con no desarrollados, el contexto es transnacional, y estas investigaciones constituyen un recorrido de que en realidad hay algunas poblaciones que no se están desarrollando, sino que son dejadas atrás por los mismos procesos económicos globales que permiten que las universidades poderosas realicen investigación en países pobres. ¿Significa esta disparidad que no se debe hacer investigación en absoluto en estos sitios? Antes de iniciar una investigación clínica en un país en desarrollo es necesario

anticipar las respuestas a estas preguntas, y hay que preguntarse si los investigadores pueden responder a las demandas locales de equidad y a las críticas sobre la utilización de los resultados...».

- Fitzgerald DW, Marotte C, Verdier RI, Johnson WD, Pape JW. Comprehension during informed consent in a less-developed country. *Lancet* 2002; 360: 1301-2.

Existen pocas recomendaciones o guías prácticas sobre la manera de asegurar que los participantes en proyectos de investigación en países menos desarrollados comprendan la hoja de información y de consentimiento informado antes de entrar en el estudio. En un estudio sobre la transmisión del VIH realizado en Haití, se solicitó a los participantes que se sometieran a un examen oral sobre el contenido de la hoja de información, con una puntuación de aprobado de 12/15 (80%) antes de la participación. Se dio información a 15 personas durante una reunión única con un médico, y tres (20%) aprobaron. Se repitió la experiencia con otros 30 voluntarios, que recibieron la información de un consultor (como psicólogo) en tres reuniones, y 24 (80%) aprobaron. Los autores concluyen que en los países en desarrollo la evaluación formal de la comprensión de la hoja de información para el paciente por los participantes en la investigación debería considerarse un paso obligatorio del proceso de consentimiento informado.

novedades editoriales

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

- Kimko HC, Duffull SB. *Simulation for designing clinical trials: a pharmacokinetic-pharmacodynamic modelling perspective*. Nueva York: Marcel Dekker, 2002 (416 páginas, 225,06 euros).
- Spiegel R. *Psychopharmacology: an introduction*. Chichester: John Wiley & Sons, 2003 (320 páginas, 61,82 euros).

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

legislación y normativas**Directiva 2001/20/CE**

Tal y como se publicó en el número 12 de *ICB digital*, la trasposición de la Directiva 2001/20/CE hace necesaria la reforma de la legislación nacional. Esta reforma se inició con la modificación del título Tercero de la Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento. El desarrollo normativo del título III se hará a través de un Real Decreto que sustituirá (y derogará) al actual Real Decreto 561/1993 y que está actualmente en trámite de consulta a las partes interesadas.

Comunidades Autónomas

Las Comunidades Autónomas, en tanto que responsables de la acreditación de los Comités Éticos de Investigación Clínica, han acometido una serie de reformas que en el caso de las Comunidades Autónomas de Andalucía y de Aragón ha culminado con la publicación en sus respectivos boletines oficiales de los siguientes Decretos:

1. Comunidad Autónoma de Andalucía: DECRETO 232/2002, de 17 de septiembre, por el que se regulan los órganos de ética e investigación sanitarias y los ensayos clínicos en Andalucía (www.csalud.junta-andalucia.es/principal)
2. Comunidad Autónoma de Aragón: DECRETO 26/2003, de 14 de febrero, del Gobierno de Aragón, por el que se crea el Comité Etico de Investigación Clínica de Aragón (BOA Número 23 de 26 de febrero de 2003, páginas 2902-04; www.aragob.es)

María Jesús Fernández Cortizo. *Agencia Española del Medicamento*

noticias**X Jornadas nacionales de información y documentación en ciencias de la salud**

Lema: Gestión del conocimiento y bibliotecas de la salud.

Fecha: 13, 14 y 15 de noviembre de 2003.

Lugar: Colegio Oficial de Médicos. Málaga.

Organización: Hospital Regional Universitario Carlos Haya.

Colaboración: Universidad de Málaga, Hospital Virgen de la Victoria, Hospital Costa del Sol.

Secretaría técnica: mvictoria@uma.es

URL: jornadasbibliosalud.net

Noticia comunicada por **Luis Plaza Escudero**, Presidente del Comité Organizador

Publicación de la OMS sobre la ICH

En el número de e-farmacos (e-farmacos@usa.healthnet.org) correspondiente al 11 de febrero de 2003 se reproduce el siguiente mensaje:

La OMS organizó una reunión sobre «El impacto de la implementación de las normas de ICH en los países no-ICH» en Ginebra, entre el 13 y el 15 de septiembre de 2001. Recientemente se ha publicado el informe en la página web de www.who.int/medicines, como el número 9 de sus Regulatory Support Series:

www.who.int/medicines/library/qsm/who-edm-qsm-2002-3/who-edm-qsm-2002-3.pdf [Document code: WHO/EDM/QSM/2002.3]

Los capítulos 5 y 6 del documento comentan los pros y los contras de las guías de ICH en países no-ICH. Pulsar [aquí](#) para acceder al resumen ejecutivo en inglés.

Comunidades Autónomas

La Subdirecció General de Farmàcia i Productes Sanitaris ha elaborado el borrador de un documento con instrucciones para realizar estudios postautorización de medicamentos en centros sanitarios de Cataluña. Pulsar [aquí](#) para acceder al documento.

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

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*.

FOROS COMPLETADOS**Foro 02 - Los foros de ICB digital ¿sirven para algo?**

Este foro se abrió el 4 de noviembre de 2002 y se han recibido cinco mensajes, el último fechado el 4 de diciembre. El punto de partida fue la escasa (escasísima) repercusión del primer foro, que estuvo dedicado a un tema trascendente, el dictamen único. Los cinco mensajes recibidos son alentadores. Pero hay que mencionar un evidente sesgo: quien piensa que «no sirven para nada», no se molesta en escribir ningún mensaje al foro. En todo caso, se debe agradecer la colaboración de los compañeros y compañeras que han comunicado su opinión. Algunas expresiones merecen ser reproducidas: «formar parte de un colectivo con problemas comunes», «compartir experiencias», «excelente oportunidad», «conocer opiniones es indudablemente enriquecedor». Una frase debe ser resaltada: «habría que invitar a participar a las autoridades nacionales y autonómicas...» Desde luego, están invitadas. *ICB digital* se ha dirigido a todas las autoridades sanitarias del país en repetidas ocasiones, sin merecer en la mayor parte de ocasiones (véase la lista de «patrocinadores») ni un simple acuse de recibo. Si las autoridades concedieran a *ICB digital* un cierto interés, lo más probable es que plantear el foro en cuestión hubiera sido innecesario. Jeremiadas aparte, los mensajes recibidos han animado al boletín a continuar abierto a las sugerencias de sus suscriptores. En diciembre se abrió el foro número 03 (reacciones adversas) y en febrero, el 04 (incompatibilidad presidente/director). Hasta ahora, el primero ha recibido 11 mensajes y el segundo cinco. Vamos mejorando.

Moderador: Carles Vallvé

próximo número

nº 14

28 de abril de 2003

¿Hacia un colapso de los CEIC?
Punto de vista de un miembro de un CEIC

Belén Sádaba Díaz de Rada. *Servicio de Farmacología Clínica. Clínica Universitaria de Navarra. Pamplona*