

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

## contenido

### **editorial**

[Cambios organizativos en el ICB](#). Africa Mediavilla, Presidenta de la Sociedad Española de Farmacología Clínica.

### **artículo original**

Se inicia con este artículo una serie de cuatro sobre las exigencias éticas y legales de la investigación clínica. [¿Hacia un colapso de los CEICs? Punto de vista de un miembro de un CEIC](#), por Belén Sádaba Díaz de Rada, Servicio de Farmacología Clínica de la Clínica Universitaria de Navarra, Pamplona, nos ofrece una perspectiva desde un Comité Ético de Investigación Clínica.

### **revisiones bibliográficas**

Resúmenes de artículos recientes sobre [bioética](#), [gestión](#) y [metodología](#) del ensayo clínico.  
Sección a cargo de Inma Fuentes y de Roser Llop.

### **noticias**

Información acerca de novedades sobre ensayos clínicos publicadas en las páginas web de la Agencia Española del Medicamento: [Nota aclaratoria 1 relativa a la Circular 15/2001, sobre ensayos clínicos con medicamentos](#) y [Publicación de las guías de desarrollo de la Directiva 2001/20/CE en la web de la Comisión](#).

### **foros ICB digital**

Se describe en detalle el funcionamiento y se accede a los contenidos de esta sección en [foros de ICB digital](#).

### **próximo número**

[nº 15 – junio de 2003](#)

## Cambios organizativos en el ICB

### **Nota informativa de la presidenta de la Sociedad Española de Farmacología Clínica**

---

Este número 14 de ICB sale con un retraso de dos semanas sobre la fecha prevista para su edición. Los recientes cambios, consecuencia de algunas innovaciones introducidas por la actual Junta Directiva de la SEFC, pueden justificarlo. Cambios que, realizados siempre con afán de mejora, lamentablemente sólo de manera excepcional son aceptados por todos.

Carles Vallvé que durante once años ha sido el verdadero y eficaz responsable de la buena marcha de la revista, ha dejado voluntariamente su puesto de Editor.

Este trabajo ha tenido mucho de esfuerzo personal. Ha sido un lujo poder contar con una persona de tal dedicación al mismo. Es difícil su sustitución.

Afortunadamente su trabajo permite disponer de manuscritos suficientes para que la Junta gestione directamente la edición de algunos números más, en espera de encontrar una solución definitiva que garantice su continuidad.

Desde esta tribuna quiero manifestar, en nombre de toda la Junta Directiva, mi sincero agradecimiento a Carles Vallvé en la confianza de que, ya que no como editor, podamos contar al menos como miembro de nuestra Sociedad, con su sabio y experto consejo.

**AFRICA MEDIAVILLA**  
Presidenta de la SEFC

**artículo original**

## Las exigencias éticas y legales de la investigación clínica. ¿Hacia un colapso de los CEICs?

### **Punto de vista de un miembro de un CEIC**

---

El CEIC de Navarra es un CEIC regional en el que participo como vocal, en calidad de farmacóloga clínica. Su ámbito de actuación es una comunidad autónoma con una sola provincia y alrededor de medio millón de habitantes. En la comunidad existen tres hospitales de tercer nivel, que junto a otros centros sanitarios, cuentan con unas 2.300 camas.

El CEIC de Navarra está integrado por trece miembros, entre los cuales se incluye una representante de los consumidores, una letrada y cuatro investigadores clínicos.

El colapso surge cuando no existe una adecuación entre los medios disponibles y la carga de trabajo. Entre marzo de 2001 y octubre de 2002 la carga de trabajo se resume (en cifras) en la evaluación de 125 protocolos nuevos de ensayos clínicos (EECC). En 84 ocasiones fue necesario volver a evaluar algún aspecto pendiente de estos estudios, por falta de determinados requisitos o de las aclaraciones solicitadas al promotor. Se presentaron 153 enmiendas o modificaciones y se recibieron 370 notificaciones de acontecimientos adversos (AA). Otros asuntos diversos, desde informes a otro tipo de proyectos, constituyeron el resto del trabajo, hasta 222 asuntos. En total 954 asuntos para 18 meses de trabajo.

En este tiempo, el número total de horas de reunión ascendió a 80, a lo que habría que añadir el tiempo invertido en la evaluación personal de los 125 protocolos, difícil de contabilizar.

Tal como consta en el RD 561/93, la evaluación de los ensayos clínicos supone revisar no sólo los aspectos puramente éticos, sino también la metodología o el balance riesgo beneficio. Además de la gran variedad de temas, una insuficiente justificación del estudio provoca retrasos, sobre todo cuando se utiliza el placebo como grupo control en poblaciones vulnerables, o si son estudios próximos a la comercialización de un fármaco o post-comercialización. No hay que olvidar tampoco las traducciones literales o las hojas de información al paciente demasiado técnicas, que obligan a solicitar aclaraciones y a que deban revisarse nuevamente los estudios.

Pero, además, se suman nuevos tipos de proyectos que deben ser valorados por un CEIC, estudios en los que se evalúan la respuesta a fármacos o enfermedades asociadas a características genéticas, las terapias génica y celular, estudios observacionales (circular AEM 15/2002) y estudios con pro-

ductos sanitarios (circular AEM 3/2001). Estos estudios obligan a invertir más tiempo, dado que son áreas nuevas, complejas, en las que por lo general los miembros del CEIC no están especializados, hay pocas guías al respecto y los datos publicados, además de escasos, son muy variados. Pero son temas muy sensibles en cuanto a aspectos éticos que requieren un estudio profundo.

A esta carga de trabajo hay que sumar otra derivada del desconocimiento mutuo entre el CEIC e investigadores y promotores, propiciado por el hecho de ser un CEIC regional.

Se han intentado poner soluciones, desde el incremento del número de sesiones plenarias, que se ha duplicado en los últimos meses, hasta la creación de una comisión permanente que soluciona asuntos pendientes, de forma que el trabajo se ha distribuido como se plasma en la tabla 1.

<b>Tabla 1. Distribución del trabajo entre marzo/01 y octubre/02</b>		
	Pleno	Permanente
Número de reuniones	20	17
Duración media (horas)	2,5	2
Ensayos clínicos nuevos (n)	6,25	0
Ensayos clínicos pendientes (n)	2,5	3
Enmiendas, modificaciones (n)	3,5	6
AA notificados	-	22
Otros (informes, proyectos)	2,5	10

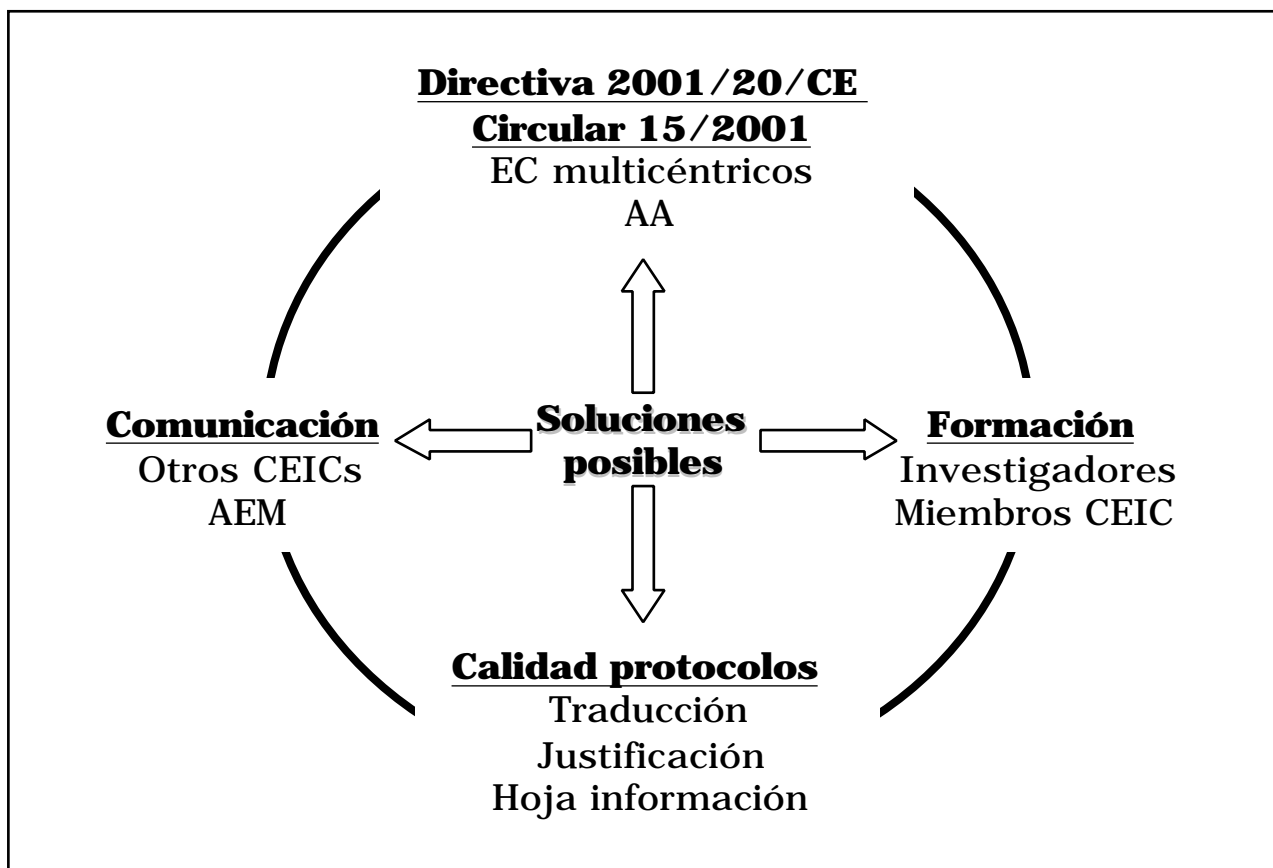
Desde la instauración de las tasas, que se han impuesto en febrero de 2002, una persona trabaja con dedicación exclusiva en las tareas administrativas. En los aspectos técnicos, se han creado documentos guía para evaluar mejor los protocolos. El documento de manejo de muestras biológicas en investigación está disponible en la web (<http://www.cfnavarra.es/salud/docencia.investigacion/>). El documento guía sobre hoja de información a los pacientes y sobre los informes semestrales que los investigadores deben aportar al CEIC está en elaboración.

Pero todavía quedan cosas pendientes (tabla 2). Pueden apuntarse algunas soluciones, que deben poner en marcha todos los estamentos interesados en la investigación clínica (figura 1). En primer lugar, la circular 15/2001 de la AEM y la directiva comunitaria 2001/20/CE ya aportan algunas soluciones: únicamente es necesario comunicar los AA graves e inesperados que se produzcan en pacientes del ámbito de actuación del CEIC, y la evaluación de los EC multicéntricos estará sujeta al dictamen único. Esto puede dejar con poco contenido a los CEICs actuales, por lo que es probable que tengan más sentido como CEICs hospitalarios que regionales. La falta de contenido puede suplirse con la tan necesaria implicación en el seguimiento posterior de los EECC aprobados, actividad que en la actualidad no se realiza.

**Tabla 2. Deficiencias detectadas en un CEIC regional**

Evaluación de AA  
Evaluación de otra información  
Evaluación de EECC en áreas complejas  
Formación de los miembros del CEIC  
Formación de los investigadores  
Universalización del proceso de evaluación y de los criterios a aplicar  
Comunicación con la AEM/otros CEICs  
Seguimiento posterior

Como segunda solución posible hay que considerar la necesidad de mejorar la calidad de los protocolos, desde una adecuada justificación de la necesidad de llevar a cabo el estudio, y de su metodología, o una correcta traducción, hasta la adecuación a las características y obligaciones de nuestro país.



Considero un tercer punto importante: la posibilidad de intercambiar experiencias, tanto entre diferentes CEICs como con la AEM, para evitar errores o déficits que pueden ser más o menos sistemáticos. Sería una buena forma de conocer distintos pareceres respecto a los nuevos retos. Hasta donde yo conozco, en el CEIC no tenemos constancia de la aprobación de

un EC por la AEM ni siquiera de las modificaciones que otros CEICs han propuesto a un determinado protocolo y que, en general, hace que pueda haber versiones diferentes según el centro en el que se esté realizando el estudio.

Por último, considero importante la especialización del CEIC, de forma que sus miembros investigadores clínicos pertenezcan al mayor número de especialidades de medicina. Además, hay que tener en cuenta que el trabajo depende fundamentalmente del esfuerzo personal de cada uno de los miembros. Por tanto, es importante realizar un mayor esfuerzo en formación de los miembros de los CEICs, tanto en lo que se refiere a la normativa como a consideraciones éticas y metodológicas.

Son posibles otras soluciones y está en la mano de todos los integrantes en las diferentes fases de la investigación llegar a resolver el colapso actual de los CEICs.

---

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

[bsadaba@unav.es](mailto:bsadaba@unav.es)

**revisiones bibliográficas****metodología**

- Poynard T, Munteanu M, Ratzu V, Benhamou Y, Di Martino V, Taieb J, Opolon P. Truth survival in clinical research: an evidence-based requiem? *Ann Intern Med* 2002; 136:888-895.

Los factores asociados a la vigencia de la veracidad de las conclusiones clínicas en la literatura médica no se conocen. A partir de la hipótesis de que las conclusiones de los estudios con una mejor metodología tendrían una mayor duración, se seleccionaron artículos originales y metanálisis publicados entre 1945 y 1999 sobre cirrosis o hepatitis en adultos. En el 2000, 285 de las 474 conclusiones (60%) eran aun consideradas verdaderas, 91 (19%) obsoletas, y 98 (21%) falsas. La semivida de la verdad fue 45 años. La vigencia a los 20 años de las conclusiones de metanálisis fue inferior ( $57\% \pm 10\%$ ) a las derivadas de estudios no randomizados ( $87\% \pm 2\%$ ) ( $p < 0,001$ ) o a las de ensayos randomizados ( $85\% \pm 3\%$ ) ( $p < 0,001$ ). La vigencia de las conclusiones no fue diferente cuando los estudios con una mayor calidad metodológica eran comparados con los de baja calidad. En ensayos randomizados, la tasa de vigencia a los 50 años fue superior para las 52 conclusiones negativas ( $68\% \pm 13\%$ ) que para las 118 conclusiones positivas ( $14\% \pm 4\%$ ) ( $p < 0,001$ ). Los autores concluyen que, contrariamente a la hipótesis formulada, las conclusiones basadas en una metodología reconocida y de calidad no ofrecen ventajas claras sobre su vigencia. Deberían desarrollarse mejores factores pronóstico para convencer mejor a los clínicos sobre la utilidad a largo plazo de la medicina basada en pruebas.

**gestión**

- Schulman KA, Seils DM, Timbie JW, Sugarman J, Dame LA, Weinfurt KP, Mark DB, Califf RM. A national survey of provisions in clinical-trial agreements between medical schools and industry sponsors. *N Engl J Med* 2002; 347:1335-1341.

**ANTECEDENTES:** Preocupados por las amenazas a la integridad de los ensayos clínicos en un entorno donde la investigación está cada vez más controlada por los intereses privados, el Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) ha revisado las guías para la participación de los investigadores en el diseño del estudio, el acceso a los datos y el control sobre la publicación. No está claro si la investigación llevada a cabo en instituciones académicas se adhiere a estos nuevos estándares.

**MÉTODOS:** Entrevistamos a los funcionarios de las facultades de medicina en Estados Unidos desde noviembre de 2001 hasta enero de 2002 sobre las provisiones de los contratos entre la institución y los

promotores industriales de ensayos clínicos multicéntricos. A un subgrupo también se le preguntó sobre los contratos como centros coordinadores para dichos ensayos. RESULTADOS: Participaron 108 facultades de medicina de las que 122 son miembros de la Asociación of American Medical Colleges. El número medio de contratos ejecutados por institución en el año anterior fue de 103 (rango entre 50 y 210). Las puntuaciones de acuerdo con un amplio margen de provisiones —desde asegurar que los autores de los artículos de ensayos multicéntricos tienen acceso a todos los datos del ensayo (1%, 0-21) a dirigir el plan para la recogida de datos y la monitorización (10%, 1-50)— demostraron un seguimiento limitado de los estándares expresados en las nuevas guías del ICMJE. Las puntuaciones de los contratos como centros coordinadores fueron algo más altas para la mayoría de preguntas. CONCLUSIONES: Las instituciones académicas rutinariamente se dedican a una investigación promovida por la industria farmacéutica que no sigue las guías del ICMJE en relación al diseño del estudio, acceso a los datos y derechos de publicación. Nuestros hallazgos sugieren que se necesita de manera urgente una reevaluación del proceso de contratación de la investigación clínica.

- Nathan DG, Weatheral DJ. Academic freedom in clinical research. *N Engl J Med* 2002; 347:1368-1371.

El presente artículo expone, en relación a un caso concreto, los conflictos potenciales que dificultan actualmente el desarrollo de la investigación clínica de centros académicos en relación con la industria farmacéutica. Una investigadora canadiense que estaba llevando a cabo un ensayo clínico con un quelante oral de hierro financiado por un laboratorio farmacéutico, en el que también estaban implicados un hospital y la universidad, fue involucrada en un proceso legal con el laboratorio farmacéutico por la difusión de los acontecimientos adversos que se habían detectado durante el estudio. Se pone de manifiesto que el punto central de este caso particular es el principio de la libertad académica, y que ésta puede desaparecer si no se ponen medios para protegerla.

- Moses III H, Branwald E, Martin JB, Thier SO. Collaborating with industry - choices for the academic medical center. *N Engl J Med* 2002; 347:1371-1375.

La investigación biomédica académica e industrial requiere para su desarrollo una estrecha colaboración entre ambos. Debido al crecimiento de la investigación, y especialmente a la complejidad de los equipos y técnicas utilizadas en la investigación básica, las instituciones académicas necesitan del apoyo o colaboración de la industria farmacéutica; y de la misma manera, para las tareas relacionadas con los recursos del genotipo son indispensables los centros académicos médicos. Estas necesidades complementarias aumentan la interdependencia de los laboratorios académicos e industriales, pero también dificulta la declaración, la posesión de la propiedad intelectual, y el intercambio de investigadores, información y materiales biológicos. En este artículo se perfilan algunos



de los puntos conflictivos entre las relaciones académicas e industriales y se proponen algunas recomendaciones para solventarlos.

- Drazen JM. Institutions, contracts, and academic freedom. *N Engl J Med* 2002; 347: 1362-1363.

## bioética

---

- Marwick C. Controls on human research participants are "outdated". *BMJ* 2002; 325:617.

En Estados Unidos los procedimientos que supuestamente protegen a los participantes de la investigación clínica están desfasados y no funcionan, según un alto funcionario del NIH (*National Institutes of Health*). En opinión del jefe del departamento de bioética clínica, "el sistema no sólo es ineficiente, sino que ha contribuido a perjudicar a los participantes", y sugiere una propuesta radical —suprimir los comités revisores institucionales individuales y concentrar toda la revisión, vigilancia, formación y ética en 10 o 20 comités éticos regionales que cubran el país, financiar de manera adecuada estos comités, y extender la supervisión estatal a toda la investigación—.

- Parker M, Lucassen A. Working towards ethical management of genetic testing. *Lancet* 2002; 360: 1685-1688.

Los avances en pruebas genéticas y la creciente concienciación del público en relación con las enfermedades hereditarias han hecho crecer el interés y las preocupaciones sobre las cuestiones éticas relacionadas con la genética clínica. Los autores examinaron los métodos para la evaluación ética de las pruebas genéticas, e investigaron las ventajas y limitaciones del uso de guías prácticas de ética en genética clínica. Los autores creen que un elemento clave para un tratamiento efectivo de las pruebas genéticas además de las guías de práctica, será que exista formación y apoyo en ética para especialistas en genética, personal de enfermería y miembros de comités.

- Adams KE, Cohen MH, Eisenberg D, Jonsen AR. Ethical considerations of complementary and alternative medical therapies in conventional medical settings. *Ann Intern Med* 2002; 137:660-664.

El aumento del uso de tratamientos basados en medicinas alternativas obliga a que los médicos tengan en cuenta las cuestiones éticas cuando recomienden, toleren o prohíban estos tratamientos. Los autores presentan un marco de riesgo/beneficio que puede aplicarse para determinar la aceptabilidad de estos tratamientos en diferentes situaciones clínicas.

- Van Diest PJ, Savulescu J. For and against: No consent should be needed for using leftover body material for scientific purposes. *BMJ* 2002; 325:648-651.

Artículo sobre la necesidad del consentimiento a la hora de utilizar muestras de tejidos almacenados en los laboratorios. Por una parte se apoya que no es necesario el consentimiento ya que el principio de autonomía no se puede aplicar realmente cuando se trata de un material que en otro caso será destruido. La postura a favor se basa en el hecho de que los pacientes pueden sentirse utilizados si no dan su consentimiento expreso.

---

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

## **Novedades sobre ensayos clínicos en la página web de la Agencia Española del Medicamento**

### **Nota aclaratoria 1 relativa a la Circular 15/2001, sobre ensayos clínicos con medicamentos**

Desde el 29 de abril del 2003 se puede encontrar este documento en la siguiente dirección:

[http://www.msc.es/agemed/docs/circulares/aclaratoriaCIRCULAR\\_15-2001.zip](http://www.msc.es/agemed/docs/circulares/aclaratoriaCIRCULAR_15-2001.zip)

En esta nota aclaratoria se detallan diversos aspectos sobre la identificación del promotor, los códigos identificativos de los protocolos y la denominación de los productos en estudio en los ensayos clínicos presentados a la AEM.

### **Publicación de las guías de desarrollo de la Directiva 2001/20/CE en la web de la Comisión**

En relación con los procesos de armonización en el entorno de la directiva 2001/20/CE, desde el 25 del 4 del 2003 se puede encontrar en la página de noticias de la AEM un enlace a la página web <http://pharmacos.eudra.org/F2/pharmacos/docs.htm> donde se publican las siguientes guías de desarrollo de dicha directiva:

- 1. Detailed guidance on the application format and documentation to be submitted in an application for an Ethics Committee opinion on the clinical trial on medicinal products for human use.*
- 2. Detailed guidance for the request for authorisation of a clinical trial on a medicinal product for human use to the competent authorities, notification of substantial amendments and declaration of the end of the trial.*
- 3. Detailed guidance on the European clinical trials database (EUDRACT database).*
- 4. Detailed guidance on the European database of Suspected Unexpected Serious Adverse Reactions (Eudravigilance - Clinical Trial Module).*
- 5. Detailed guidance on the collection, verification and presentation of adverse reaction reports arising from clinical trials on medicinal products for human use.*

Está previsto que haya disponible una versión traducida de estas guías al español cuando entre en vigor la Directiva.

Fuente: web de la *Agencia Española del Medicamento*  
<http://www.agemed.es>

## **Próximas reuniones**

---

### **6º Congreso de la European Association of Clinical Pharmacology and Therapeutics**

Los próximos 24 a 28 de junio se celebrará el 6º Congreso de la EACPT en Estambul. La representación de la SEFC en el seno de la EACTP es importante, por lo que desde la SEFC os animamos a vuestra participación y asistencia.

### **Asamblea Ordinaria Anual de la SEFC**

La Asamblea Anual de la Sociedad Española de Farmacología Clínica se celebrará en el seno de una reunión de trabajo que tendrá lugar el 23 de octubre en Madrid. Esta será una jornada informativa y de debate, centrada en los resultados de los grupos de trabajo de la SEFC: Grupo de trabajo sobre la Transposición de la Directiva Europea de Ensayos Clínicos y Grupo de trabajo sobre el Programa de Formación de Residentes, así como en la creación de nuevos grupos.

Fuente: Junta directiva de la Sociedad Española de Farmacología Clínica

## 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*.

**Moderador: Cristina Avendaño**

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

**próximo número**

**nº 15**  
junio de 2003

**Control de sesgos en diseños de bioequivalencia y no-inferioridad**

---

Marià Sust y Sebastià Videla. *Laboratorios Dr. Esteve, S.A. Barcelona*