

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

## contenido

### artículo original

[Los estudios observacionales desde el punto de vista del investigador](#), por Belén Ruiz Antorán y Lourdes Cabrera, farmacólogas clínicas e investigadoras del Servicio de Farmacología Clínica del Hospital Universitario Puerta de Hierro de Madrid. Éste es el primero de una serie de artículos sobre los estudios post-autorización.

### revisiones bibliográficas

Resúmenes de artículos recientes sobre [metodología](#), [gestión](#) y [ética](#) de los ensayos clínicos. Sección a cargo de Inma Fuentes, Roser Llop y Pilar Hereu.

### noticias

[Entrada en vigor del RD 223/2004](#): normativa de ensayos clínicos a partir del 1 de mayo. Nuevos anexos.

### 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 24 – julio de 2004](#)

## artículo original

## Los estudios observacionales desde el punto de vista del investigador.

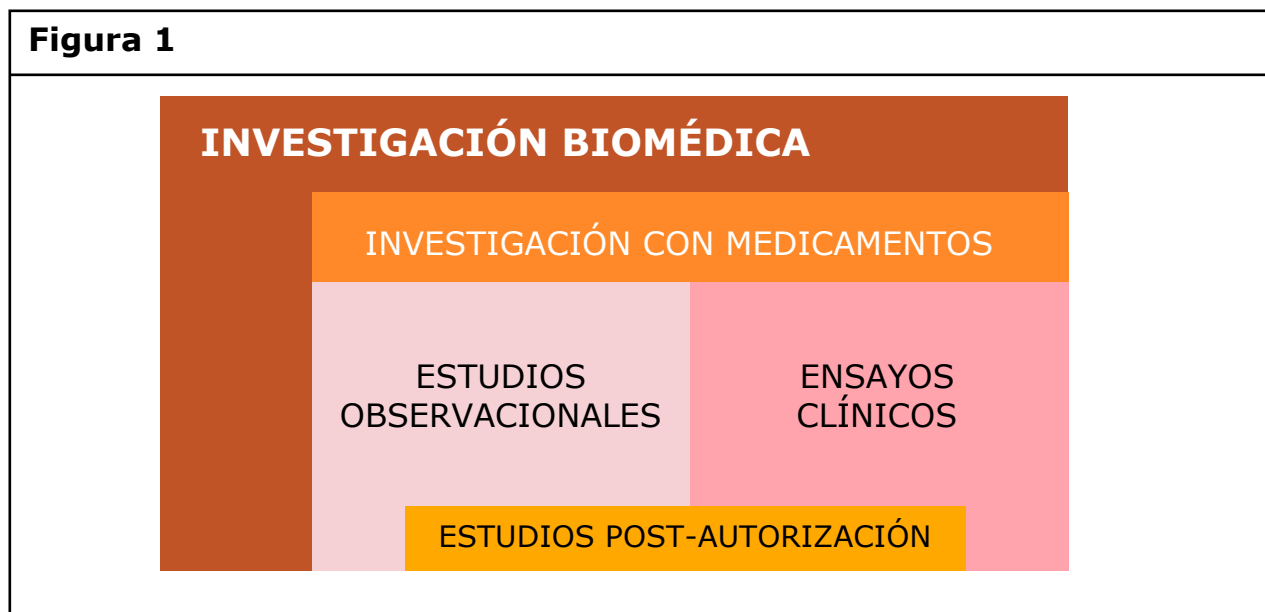
Toda la investigación en humanos está sujeta a una serie de recomendaciones éticas internacionales, (*Declaration of Helsinki* (WMA 2000) y *Convention on human rights and biomedicine* (Council of Europe. Oviedo 1997)), que establecen requerimientos tales como la necesidad de recabar la opinión de un comité independiente o el consentimiento informado de los sujetos participantes en estas actividades. En España existe alguna legislación que afecta parcialmente a la investigación, tal como la Ley Orgánica 15/99 de Protección de Datos de Carácter Personal, y la Ley 43/2000 de los derechos del paciente. Además si la investigación es con medicamentos, la legislación que la regula se amplía.

La entrada en vigor del Real Decreto 223/2004, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos establece la definición "legal" de ensayo clínico, que incluye toda investigación efectuada en seres humanos para determinar o confirmar los efectos clínicos, farmacológicos y/o demás efectos farmacodinámicos, y/o de detectar las reacciones adversas, y/o de estudiar la absorción, distribución, metabolismo y excreción de uno o varios medicamentos en investigación con el fin de determinar su seguridad y/o su eficacia.

En contraposición se incluye también la definición de estudio observacional con medicamentos. Se define estudio observacional como *"el estudio en el que los medicamentos se prescriben de la manera habitual, de acuerdo con las condiciones normales de la práctica clínica (aquellas establecidas en la autorización de comercialización). La asignación de un paciente a una estrategia terapéutica concreta no estará decidida de antemano por un protocolo de ensayo, sino que estará determinada por la práctica habitual de la medicina, y la decisión de prescribir un medicamento determinado estará claramente dissociada de la decisión de incluir al paciente en el estudio. No se aplicará a los pacientes ninguna intervención, ya sea diagnóstica o de seguimiento, que no sea la habitual de la práctica clínica, y se utilizarán métodos epidemiológicos para el análisis de los datos recogidos"*.

Los estudios observacionales, aunque definidos en este Real Decreto, se hallan expresamente excluidos de su ámbito de aplicación.

El término frecuentemente utilizado de estudios post-autorización, entendiendo como estudios en los que se investiga con medicamentos ya autorizados y comercializados, incluía tanto ensayos clínicos como estudios observacionales.



En España, la normativa por la que se rige el control administrativo de los estudios post-autorización observacionales se recoge en el Real Decreto 711/2002, de 19 de julio, por el que se regula la Farmacovigilancia de medicamentos de uso humano (B.O.E. 173, de 20 de julio de 2002). El capítulo 5, bajo el título "De los estudios post-autorización" define este tipo de estudios y establece que son las Comunidades Autónomas (CC.AA.) las que legislan respecto a estos proyectos.

Posteriormente, la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) publicó la Circular 15/2002, que desarrolla los procedimientos que deben seguirse para cumplir con el citado Real Decreto. Esta Circular, establece que las CC.AA. son las autoridades competentes para otorgar la autorización, dejando a la AEMPS la tarea de mantener un registro común de los estudios cuya autorización haya sido solicitada a las CC.AA. correspondientes. Para mantener este registro la Circular dispone que es necesario remitir a la AEMPS los protocolos, así como comunicar la fecha de comienzo, los informes de seguimiento y finales, y cualquier incidencia que surja durante la realización de los estudios post-autorización observacionales de seguimiento prospectivo.

Con el objetivo de crear un marco homogéneo que propiciara la planificación y ejecución de estudios ética y científicamente válidos, el Comité de Seguridad de Medicamentos de uso humano (CSMH), elaboró unas Directrices sobre estudios post-autorización de tipo observacional para medicamentos de uso humano (Circular 15/2002 Anexo VI). En este documento, consensado entre la AEMPS y las Comunidades Autónomas, se establecieron unos requisitos comunes mínimos exigibles en la realización de este tipo de estudios.

Dos años después de la publicación de esta Circular, el objetivo no parece alcanzado ya que lejos de propiciar el marco homogéneo la situación actual es contrariamente de heterogeneidad si comparamos unas Comunidades Autónomas con otras, y si tenemos en cuenta que la mayoría de las Comunidades Autónomas aún no han dispuesto ningún marco jurídico para este tipo de estudios.

No cabe duda que las directrices existentes, y las que están por llegar, pueden mejorar los planteamientos éticos y científicos de la investigación con fármacos. No obstante parecen olvidar que la evaluación de aspectos éticos y metodológicos habitualmente corren a cargo de los Comités Éticos de Investigación Clínica (CEIC), y que otros aspectos administrativos regulados, tales como la necesidad de establecer requisitos similares a los ensayos clínicos (contrato, pago de tasas para su evaluación...) dificultan en mucho la realización de estudios observacionales. Más aún si tenemos en cuenta que en muchas ocasiones este tipo de estudios son promovidos por Sociedades Científicas o por investigadores independientes, que no ven más que dificultades a la hora de realizarlos.

Los estudios observacionales son imprescindibles para la obtención de información que los ensayos clínicos controlados realizados durante el desarrollo clínico de los medicamentos no aportan. Los objetivos de los estudios post-autorización observacionales según la AEMPS son:

- Determinar la efectividad de los fármacos, es decir sus efectos beneficiosos en las condiciones de la práctica clínica habitual, así como los factores modificadores de la misma, tales como el incumplimiento terapéutico, la polimedicación, la gravedad de la enfermedad, presencia de enfermedades concomitantes, grupos especiales (ancianos, niños, etc.), o los factores relacionados con el estilo de vida.
- Identificar y cuantificar los efectos adversos del medicamento, en especial los no conocidos antes de la autorización, e identificar los posibles factores de riesgo. Con frecuencia, esto sólo podrá estudiarse con precisión en grupos amplios de población y durante tiempos de observación prolongados.
- Obtener nueva información sobre los patrones de utilización de medicamentos (dosis, duración del tratamiento, utilización apropiada) y sobre su eficiencia, es decir, la relación entre los resultados sanitarios y los recursos utilizados, utilizando para ello análisis farmacoeconómicos, tales como los de coste-efectividad, coste-utilidad, coste-beneficio o comparación de costes.
- Conocer los efectos de los medicamentos desde la perspectiva de los pacientes (calidad de vida, satisfacción con los tratamientos recibidos, etc).

Todos somos conscientes de que a pesar de que estos objetivos son claros, en algunas ocasiones nos encontramos ante estudios cuyos objetivos son puramente promocionales, lo que gusta tanto llamarse estudios de "inducción a la prescripción" o "estudios publicitarios".

Las Autoridades Sanitarias competentes han tratado de limitar la realización de este tipo de estudios "promocionales", aplicando medidas administrativas de carácter disuasorio para quienes pretendan realizar este tipo de estudios.

No obstante, lo que se ha hecho es regular y establecer cargas administrativas a los estudios observacionales reales, puesto que los estudios que induzcan a la prescripción no son estudios observacionales, ya que en la medida en que se modifica la pauta de prescripción habitual, quedan fuera de la definición de estudio observacional, con lo que podrían considerarse como ensayos clínicos.

Si tenemos en cuenta que en la mayoría de los casos la información adicional que aportan este tipo de estudios es extremadamente útil en los medicamentos recién llegados al arsenal terapéutico disponible, resulta al menos paradójico que exista la posibilidad de desautorizar la recogida de esta información adicional a través de los estudios post-autorización observacionales, y que se limite la obtención de información válida.

El desánimo es latente, ya que profesionalmente desde el punto de vista del investigador la realización de estos estudios sólo tiene el interés de responder a las inquietudes que se generan en la práctica de la asistencia clínica diaria. En contrapartida, además de la carga de trabajo adicional que suponen, nos encontramos ahora con la carga administrativa y legislativa impuesta, cuando intentamos ser nosotros mismos quienes tratamos de promover de motu proprio este tipo de estudios. Los investigadores tenemos pues pocas posibilidades de plantear estudios serios ya que carecemos de los medios administrativos y económicos necesarios para asumir los requerimientos normativos. ¿A quien se consigue disuadir con esta legislación?

Como investigadores apoyamos esta legislación y sabemos que es necesaria para mejorar la calidad científica y ética de la investigación. Pero, ¿no bastaría con comprobar que las preguntas que tratan de responder estos estudios son científicamente interesantes y los métodos para responderlas adecuados y respetuosos con los principios éticos?

Según lo dispuesto en el Real Decreto 223/2004, los Comités Éticos de Investigación Clínica (CEICs) desempeñarán entre sus funciones la evaluación de los aspectos metodológicos, éticos y legales de los ensayos clínicos. Parecería razonable que la decisión de autorizar o no los estudios post-autorización observacionales recayera sobre los CEICS, tal y como sucede con los ensayos clínicos con medicamentos y los proyectos de investigación en general.

Parece que existe cierta desconfianza de las Comunidades Autónomas, que no ven capaces a sus médicos de distinguir la mejor opción terapéutica para su paciente, independientemente de que estén participando en un estudio o no, y que no creen capaces a CEICs acreditados por ellas mismas, de hacer una evaluación correcta de los estudios post-autorización observacionales.

Los estudios post-autorización observacionales prospectivos forman parte de la actividad habitual de los Servicios de Farmacia y Farmacología Clínica de todos los hospitales españoles para promover y fomentar el uso racional de los medicamentos.

Los múltiples niveles de intervención administrativa que participan en los procedimientos de registro, autorización y control de los estudios post-autorización observacionales prospectivos deberían intentar al menos, evitar la duplicidad de actividades, buscar una homogeneidad de procedimientos e intentar que de este tipo de estudios se obtengan resultados útiles y de calidad. Olvidando de una vez esa preocupación por la "inducción a la prescripción", el ahorro o la limitación de la prescripción, problemas estos de otro ámbito que por supuesto deben estar sujetos a vigilancia y control, pero por las autoridades administrativas correspondientes.

## Referencias

---

1. Real Decreto 711/2002, de 19 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano. (BOE núm. 173, de 20 julio [RCL 2002, 1851]).
2. Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos medicamentos (BOE núm. 33, de 7 febrero).
3. Circular nº 15/2002.
4. A propósito de los estudios con fármacos tras la comercialización, ¿obligaciones o prohibiciones?. B. Sádaba. Anales del Sistema Sanitario de Navarra. 2003;26(2):187-194.

---

**Belén Ruiz-Antorán y Lourdes Cabrera García.**

*Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Universitario Puerta de Hierro*

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

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

## revisiones bibliográficas

## metodología

- Chan A-W, Hróbjartsson A, Haahr MT, Gotzsche PçC, Altman DG. Empirical evidence for selective reporting of outcomes in randomized trials. Comparison of protocols to published articles. *JAMA* 2004;291:2457-2465.

Estudio de cohortes con el objetivo de evaluar el grado y la naturaleza del sesgo de publicación utilizando protocolos y originales publicados de ensayos clínicos que habían sido aprobados por el CEIC entre 1994 y 1995. Se recogió información sobre el número y las características de los protocolos de los estudios publicados y no publicados; asimismo se consideró que el resultado era incompleto si la información presentada para metanalizar era insuficiente. Se calculó el OR para cada ensayo clínico y se agruparon todos los datos para poder proporcionar una estimación de sesgo global. También se compararon los protocolos de los artículos publicados para identificar discrepancias en las variables principales.

RESULTADOS: Se identificaron 102 ensayos, con 122 artículos publicados y 3.736 resultados identificados. Los resultados indican que la publicación de los resultados de ensayos clínicos es, no sólo a menudo incompleta sino también sesgada y no concordante con los protocolos de investigación. Al evaluar los protocolos se constató que un 65% de los ensayos que tenían por lo menos una variable que había sido modificada, introducida o eliminada. Los autores consideran que una manera de garantizar la transparencia sería que los protocolos fueran registrados y hechos públicos antes de la finalización del ensayo.

- Martin K, Bégaud B, Latry P, Miremont-Salamé G, Fourrier A, Moore N. Differences between clinical trials and postmarketing use. *Br J Clin Pharmacol* 2004;1:86-92.

Los ensayos clínicos se consideran el método de referencia para establecer la eficacia y seguridad de nuevos fármacos. Sin embargo, por el hecho de que se realizan en condiciones estandarizadas quedan lejos de las condiciones reales de la prescripción, las discrepancias en la selección de pacientes o las condiciones del tratamiento, y ello puede alterar tanto la efectividad como los riesgos. Sobre la base de tres ejemplos se estudian las características de prescripción de la población frente a los patrones de referencia de los ensayos y se discuten las consecuencias potenciales. Se observaron diferencias significativas para tacrina, celecoxib y simvastatina. También se constató una infrarrepresentación de mujeres o ancianos en los ensayos. Además, el uso concomitante de otros fármacos se mostró especialmente restringido en los ensayos al contrario de los estudios postcomercialización.

- Thomas J, Harden A, Oakley A, Oliver S, Sutcliffe K, Rees R, Brunton G, Kavanagh J. Integrating qualitative research with trials in systematic reviews. *BMJ* 2004;328:1010-2.  
<http://bmj.bmjournals.com/cgi/content/full/328/7446/1010>

El valor de incluir datos de diferentes tipos de estudios en las revisiones sistemáticas de las diferentes intervenciones sanitarias es cada vez más reconocido. En una editorial reciente se aceptaba que la investigación cualitativa debería ser incluida en revisiones sistemáticas, aunque puntualizó sobre la existencia de una serie de problemas teóricos y prácticos. En este artículo se presenta una aproximación a la combinación de estos dos tipos de estudios.

## bioética

---

- Slowther A, Johnston C, Goodall J, Hope T. Development of clinical ethics committees. *BMJ* 2004;328:950-2.  
<http://bmj.bmjournals.com/cgi/content/full/328/7445/950>

La práctica clínica comporta por si misma una serie de cuestiones éticas que a menudo resultan difíciles de resolver por los propios médicos. La creación de comités éticos intenta dar apoyo a este colectivo. En Gran Bretaña, estos comités estuvieron trabajando de manera individualizada hasta enero de 2001 en que se creó la red británica de CEICs, cuyo objetivo es optimizar esfuerzos para dar apoyo a los diferentes CEICs de Gran Bretaña en el debate ético que comporta la práctica clínica y en el contexto de un desarrollo similar en otros países. Este artículo revisa la cuestión.

- Weingarten MA, Paul M, Leibovici L. Assessing ethics of trials in systematic reviews. *BMJ* 2004;328:1013-4.  
<http://bmj.bmjournals.com/cgi/content/full/328/7446/1013>

Muchos ensayos clínicos no proporcionan la información necesaria sobre aspectos éticos. La inclusión de las consideraciones éticas en las revisiones sistemáticas debería animar a los investigadores a realizar investigaciones éticas que proporcionen resultados más válidos. Por otro lado, los aspectos de la bioética deben ser estimados de manera sistemática a partir de los protocolos... unas reflexiones.



- Mayor S. Squeezing academic research into a commercial straitjacket. *BMJ* 2004;328:1036.  
<http://bmj.bmjournals.com/cgi/content/full/328/7447/1036>

"Aspectos de la Directiva Europea de ensayos clínicos que pueden plantear problemas a los investigadores académicos:

- (1) La necesidad de un único promotor -esto no corresponde con la propuesta colaborativa de compartir responsabilidades en los ensayos multicéntricos financiados públicamente.
  - (2) La introducción de propuestas estrictas para la monitorización y farmacovigilancia -esto puede no ser apropiado en muchos ensayos de fármacos comercializados.
  - (3) La carga en el proceso de autorización.
  - (4) La amenaza de los ensayos importantes de tratamientos de emergencia en pacientes incapaces de dar su consentimiento.
  - (5) El incremento de los costes para la conducción de ensayos clínicos -esto, junto con la disponibilidad limitada de fondos públicos, resultará inevitablemente una reducción de los ensayos financiados".
- Nicholson R. Another threat to research in the United Kingdom. *BMJ* 2004; 328:1212-1213.  
<http://bmj.bmjournals.com/cgi/content/full/328/7450/1212>

"Muchos comités éticos de investigación pueden no ser capaces de funcionar completamente después del 1 de mayo de 2004 y pueden no cumplir con las regulaciones internacionales... Los comités no están preocupados por los requerimientos de la Directiva de la Unión Europea en sí misma, pero la regulación para aplicar esta directiva en el Reino Unido, presentada recientemente en el parlamento, incluye diversos elementos de gran preocupación para los comités éticos de investigación... Dos asuntos principales permanecen, la "extirpación" de la independencia de los comités éticos de investigación y las medidas para obtener el consentimiento en adultos incapacitados para entrar en un ensayo clínico".

---

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

**noticias****Entrada en vigor del RD 223/2004: Normativa de ensayos clínicos a partir del 1 de mayo. Nuevos anexos**

---

La AEMPS ha publicado en su página web dos nuevos anexos (Anexos 3 y 4) para facilitar la implantación de la nueva normativa de ensayos clínicos.

En el Anexo 3 se relacionan los puntos de contacto en las CC.AA. para cuestiones relacionadas con los ensayos clínicos, tanto en sus aspectos generales como en cuanto a la notificación de sospecha de reacciones adversas e informes de seguridad (versión junio 2004).

En el Anexo 4 se expone el listado de los Comités acreditados en España (versión 8 de junio de 2004).

Ya que consideramos que estos documentos son de gran interés para todos, ofrecemos el acceso directo a los mismos. Estos documentos también están disponibles en la página web de la AEMPS.

[Anexo 3. Contactos en las CC.AA.](#)

[Anexo 4. CEICs 8 junio](#)

## 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: Mónica Saldaña**

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

**próximo número**

**nº 24**  
julio de 2004

---