

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

contenido

artículo original

Publicamos en este número el artículo titulado “[El poder de la percepción o la importancia de repetir un mensaje. A propósito de la evaluación de ensayos clínicos por los Comités Éticos de Investigación Clínica](#)”, por Rafael Dal-Ré, Elena Morejón y Rafael Ortega, del Departamento Médico de GlaxoSmithKline.

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

Celebración de la Jornada “[Del Ensayo Clínico al precio del Medicamento](#)”

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 40 - marzo de 2006

artículo original

El poder de la percepción o la importancia de repetir un mensaje. A propósito de la evaluación de ensayos clínicos por los Comités Éticos de Investigación Clínica

Desde hace años, la inmensa mayoría de las personas interesadas en la investigación clínica aceptan que existe una enorme heterogeneidad en la manera que tienen los Comités Éticos de Investigación Clínica (CEIC) de evaluar los protocolos de ensayos clínicos (EC). Este mensaje se repite constantemente, de forma que ya ha pasado a ser parte de la “realidad” de los CEIC. En efecto, desde cualquier estamento o institución, nadie pone en duda la afirmación que sostiene que los CEIC evalúan los protocolos de forma heterogénea, dispar. De hecho, quienes en su momento comenzaron a difundir este mensaje, lo hicieron sin tener en cuenta los datos empíricos disponibles. Con el devenir de los años, la percepción del hecho –la heterogeneidad en la evaluación– se ha convertido en una “realidad”. Como “realidad” irrefutable que “es”, se ha esgrimido por muchas personas e instituciones para, por ejemplo, entender e implementar de una forma muy singular el dictamen único de ensayos clínicos multicéntricos (ECM) en nuestro país. El argumento podría resumirse en: “Dado que la evaluación de los protocolos por los CEIC es heterogénea, debe darse la oportunidad de solicitar aclaraciones y modificaciones a todos los CEIC involucrados en un ECM, ya que es habitual que lo que un CEIC puede considerar adecuado, otro puede no entenderlo así”. Como es sabido, más de año y medio después de la entrada en vigor del RD 223/2004, podemos afirmar que en España no existe dictamen único, tal y como lo entendían el Parlamento y Consejo Europeos en la directiva 2001/20/CE, y en la interpretación que de ésta han hecho el resto de los países europeos.

Que la heterogeneidad en la evaluación de los EC entre CEIC es una “realidad” asumida por (casi) todos, se puso de manifiesto en una encuesta que FUINSA (Fundación para la Investigación en Salud) realizó en 2005 entre CEIC y compañías farmacéuticas promotoras de EC, y cuyos resultados se hicieron públicos en un acto que tuvo lugar el 2 de noviembre de 2005 en el Auditorio del Hospital Clínico San Carlos, de Madrid. La encuesta abordaba múltiples aspectos del proceso de evaluación de EC y, como era de esperar, los miembros de CEIC y de las compañías promotoras discrepaban en muchas apreciaciones. De hecho, en la encuesta, sólo en dos ocasiones se alcanzó unanimidad en las respuestas (100% afirmativas) por parte de uno de los colectivos encuestados y por encima del 90% de respuestas afirmativas en el otro. Como se muestra en la tabla 1, estos altos porcentajes se obtuvieron al considerar la falta de homogeneidad en la evaluación de protocolos de EC (p 20 en la tabla 1) y en los resultados de la misma (p 21). En una palabra, (casi) todos los que contestaron la encuesta consideran que la evaluación que los CEIC hacen es heterogénea. En una primera reflexión, hemos de subrayar que nos sorprende más la unanimidad (100%) entre los promotores que la (casi) unanimidad entre los CEIC. Y esto es así porque cada compañía promotora sabe que ello no se ajusta a la verdad: la mayor parte de los ECM es aprobado por la inmensa mayoría de los CEIC. No existe tal heterogeneidad o diversidad en el dictamen (p 21). Entonces, la unanimidad en la respuesta entre los promotores la entendemos como resultado de la inmensa fuerza que tiene la repetición de un mismo mensaje que, aunque falso, llega a ser tomado como cierto. Hasta entre quienes promueven EC y saben que la mayor parte de ellos se aprueban, se vivencia la percepción opuesta con tal fuerza que se acaba por afirmar lo que los hechos refutan.

Tabla 1. Encuesta FUINSA sobre el “Proceso de evaluación de ensayos clínicos”, realizada a comités éticos de investigación clínica (CEIC) y promotores de ensayos clínicos de la industria farmacéutica (PEC). Preguntas relacionadas con la heterogeneidad de las evaluaciones de protocolos de ensayos clínicos por los CEIC. (Respuestas en %)

p.20 ¿Creen que falta homogeneidad y hay disparidad de criterios a la hora de evaluar protocolos por diferentes CEICs?

	SI	NO	NS/NC
CEICs (n=72)	94,4	5,6	0
PEC (n=31)	100	0	0

p.21 ¿Piensa que existe diversidad en los resultados de las evaluaciones de los CEIC?

	SI	NO	NS/NC
CEICs (n=72)	90,3	6,9	2,8
PEC (n=31)	100	0	0

Y mencionamos la aprobación (o rechazo) de protocolos de EC (p 21) como argumento en favor de afirmar que la evaluación es notablemente homogénea, porque no conocemos una variable de evaluación más *dura*. Creemos que el lector estará de acuerdo con nosotros en que desde el punto de vista de la homogeneidad en la evaluación de un mismo ECM, es irrelevante que X CEIC requieran aclaraciones diferentes entre sí, si el dictamen es su rechazo en sólo un, por ejemplo, <15% de los CEIC involucrados. En este caso, parece razonable entender que hay una notable homogeneidad dado que la mayoría (>85%) de los CEIC ha coincidido en su dictamen favorable. Lo curioso es que los datos recientes procedentes de algunos CEIC de nuestro país, y de los Comités de países como Francia, Holanda, Noruega y Reino Unido, señalan que sólo se rechaza entre el 1 y el 6% de los protocolos que evalúan¹. ¿Puede alguien argumentar con datos empíricos que la evaluación que hacen los CEIC en España –y otros países de nuestro entorno–, es heterogénea? Poniendo un ejemplo de lo que ocurre en nuestro país, y si se toma en consideración que de las 187 evaluaciones realizadas por 62 CEIC de 24 protocolos de ECM internacionales (tabla 2), sólo se rechazó el 2% de aquéllas², la concordancia en el dictamen es de 96%³. Téngase en cuenta que estos resultados proceden de evaluaciones realizadas en 2002-2003 cuando por la normativa vigente entonces (RD 561/1993) cada uno de los CEIC evaluaba el protocolo y demás documentos del ensayo, y emitía su propio dictamen. De hecho, si el lector se pregunta cuál es el grado de homogeneidad en el dictamen cuando la tasa de rechazo es del 1 al 6%, –el intervalo mencionado antes–, la respuesta es del 98 al 88%, respectivamente³. Ante estos resultados, no parece, por tanto, lógico seguir tomando como cierto (la heterogeneidad) lo que sólo es una percepción errónea de la realidad.

Tabla 2. Características de 24 ensayos clínicos multicéntricos (ECM) internacionales evaluados por 62 comité éticos de investigación clínica (CEIC) en 2002-2003⁵

Número de solicitudes	187
Número de aprobaciones	183
18 productos	13 fármacos, 4 vacunas profilácticas, 1 vacuna terapéutica
Diseño	22 ECM controlados 17 a doble ciego 14 con control con placebo (4 add-on)
10 Áreas Terapéuticas	4 ECM de Oncología, Respiratorio y Vacunas; 3 de HIV y Metabolismo; 2 de Urología; y 1 de Cardiovascular, Dermatología, Gastroenterología y Neurología
Fases	8 en fase II, 10 en fase III y 6 en fase IV (2 de éstos en nuevas indicaciones, y un tercero con una nueva formulación)
Número de ciudades en donde radicaban los CEIC involucrados	33

La (casi) unanimidad en la respuesta de los CEIC y promotores en la encuesta de FUINSA se debe, a nuestro juicio, a que las personas cuando piensan en la evaluación de los protocolos de EC por los CEIC, piensan en el procedimiento (o proceso) y no en el resultado (o dictamen). Se olvidan de este último (rechazo de 6%), y sólo consideran que muchos CEIC solicitan aclaraciones que, por lo general, son diferentes entre sí, y que incluso, en ocasiones, hasta sugieren modificaciones contradictorias. En este caso, cuando sólo se considera la evaluación del procedimiento, un modelo matemático que incluye la situación más desfavorable, esto es, que todas las aclaraciones formuladas por los CEIC sean diferentes entre sí, demuestra que existe una homogeneidad notable entre los CEIC. En efecto, al estudiar un ensayo evaluado por 52 CEIC, y en el que se solicitaron 1,15 aclaraciones por CEIC –una tasa superior a la de los 24 ECM internacionales antes mencionados, que fue de 1,03 aclaraciones/CEIC²–, incluso si se considera que todos los CEIC hubiesen formulado aclaraciones, la homogeneidad entre éstos es del 84,5%³.

Otra forma de evaluar el grado de homogeneidad de los CEIC en sus evaluaciones es estudiar qué cambios sugieren tras la evaluación de las hojas de información (HIP) para el paciente de ECM. Es conocido que los CEIC revisan con suma atención el contenido y forma de la información incluida en las HIP, por lo que es habitual que muchos CEIC sugieran cambios en ellas⁴⁻⁶. Al margen de que muchos CEIC tienen sus propios textos para cierto tipo de información a incluir en la HIP, hay que reconocer que el punto clave respecto a las modificaciones que los CEIC puedan sugerir es la calidad de la HIP que el promotor somete a evaluación con el resto de la documentación del EC. Utilizando las HIP de los 24 ECM internacionales antes mencionados (tabla 2), se pudo evidenciar que si aquéllas están razonablemente bien escritas, los CEIC no sugieren muchos cambios. Así, en el 36% de las solicitudes 38 CEIC solicitaron 118 modificaciones en las HIP de 22 ECM⁶. Es decir, que aunque una mayoría de CEIC (38 de 62, un 61%) solicitó cambios, éstos sólo afectaron a poco más de un tercio de las solicitudes (36%). Sin embargo, lo más importante si cabe es que la mayor parte las modificaciones fueron menores y que la mediana de cambios solicitados por CEIC fue de uno⁶. Por tanto, en la evaluación por los CEIC de las HIP de ECM internacionales, éstos mostraron una, a nuestro entender, notable homogeneidad.

Por todo lo anterior, y en nuestra opinión, no parece sustentarse en datos objetivos la percepción de la falta de homogeneidad en la evaluación de EC que realizan los CEIC. Este mensaje se viene repitiendo insistentemente sin que las evidencias lo apoyen. Muy al contrario, tanto los datos empíricos disponibles respecto al dictamen de las evaluaciones, la verdadera variable (*dura*) a tener siempre presente, como los referentes al procedimiento a partir de un modelo matemático, señalan una elevada homogeneidad en la evaluación de protocolos de EC por los CEIC. Parece, por tanto, llegado el momento en el que las personas interesadas en la investigación clínica y, especialmente, los miembros de CEIC, tengan presente lo que las evidencias demuestran: existe una notable homogeneidad en las evaluaciones que de los protocolos de EC hacen los CEIC.

Agradecimientos

Los autores desean expresar su agradecimiento al Dr. A. Herreros, Director General de FUINSA, por proveer los resultados de la encuesta “Proceso de evaluación de ensayos clínicos”, a comités éticos de investigación clínica y a promotores de la industria farmacéutica.

Referencias

1. Dal-Ré R. El dictamen único en los ensayos clínicos multicéntricos: la nueva normativa española en el entorno europeo. *Med Clin (Barc)* 2005,124:263-5.
2. Dal-Ré R, Ortega R, Morejón E. Multicentre trials review process by Research Ethics Committees in Spain: where do they stand before implementing the new European regulation. *J Med Ethics* 2005,31:344-50.
3. Dal-Ré R, Pedromingo A, Morejón E, Luque I. Ensayos clínicos multicéntricos. Grado de homogeneidad en la revisión ético-científica realizada por los comités éticos de investigación clínica. *Med Clin (Barc)* 2005,125:335-40.
4. Levine RJ. Ethics and regulation in clinical research. 2ª ed. Baltimore. *Urban & Schwarzenberg*, 1986.
5. Boyce M. Observational study of 353 applications to London multicentre research ethics committee 1997-2000. *BMJ* 2002,325:1081.
6. Dal-Ré R, Morejón E, Ortega R. Nature and extent of changes in the patient's information sheets of international multicentre clinical trials as requested by Spanish Research Ethics Committees. *Med Clin (Barc)* 2004,123:770-4.

Rafael Dal-Ré rafael.dal-re@gsk.com

Elena Morejón

Rafael Ortega

Dto Médico, GlaxoSmithKline SA, Madrid

revisiones bibliográficas

metodología

- Cobos-Carbó A. Ensayos clínicos aleatorizados (CONSORT). *Medicina Clínica (Barcelona)* 2005;125:21-7.

Se ha puesto de manifiesto repetidamente que la información facilitada en las publicaciones de ensayos clínicos es muchas veces insuficiente o inexacta y que ciertos problemas metodológicos se asocian a estimaciones exageradas del efecto de las intervenciones sanitarias. Para mejorar la calidad de la comunicación de los ensayos clínicos, un grupo de científicos y editores desarrolló el *CONSORT statement (Consolidated Standards of Reporting Trials)*, una guía de 22 puntos (y un diagrama de flujo), que pueden utilizar autores, editores, revisores y lectores. Tras su publicación en 1996, diversas revistas y grupos editoriales adoptaron la guía CONSORT. En 1999 se elaboró una segunda versión revisada que se publicó en 2001. En este artículo se presenta la traducción al castellano de los dos elementos que integran la guía CONSORT revisada, el diagrama de flujo y la lista-guía de 22 puntos, acompañada de un breve comentario sobre cada uno de ellos. Las publicaciones previas del *CONSORT statement* y otros recursos útiles, como ejemplos de lo que se consideran comunicaciones correctas, pueden obtenerse en la página web de CONSORT (<http://www.consort-statement.org>).

- Campbell MK, Elbourne DR, Altman DG. Ensayos clínicos aleatorizados comunitarios (CONSORT CLUSTER). *Medicina Clínica (Barcelona)* 2005;125:28-31.

Tras la publicación de la declaración CONSORT, actualmente hay un mayor conocimiento de la necesidad de publicar adecuadamente los resultados que se obtienen en los ensayos clínicos controlados y aleatorizados. La declaración CONSORT incluye una lista de aspectos que se debe considerar en la publicación del ensayo clínico. La declaración CONSORT original se desarrolló para conseguir la adecuada publicación de los ensayos clínicos controlados, aleatorizados de grupos paralelos en los que se asignan a los distintos grupos de intervención participantes individuales. Sin embargo, en los ensayos clínicos aleatorizados comunitarios, a los distintos grupos de estudio se asignan aleatoriamente grupos de participantes más que individuos. El proceso de asignación de grupos de participantes plantea consideraciones adicionales respecto de la publicación de los resultados y ha dado lugar a la publicación de una ampliación de la declaración CONSORT dirigida específicamente a la consideración de este tipo de ensayos. En este artículo se revisará la ampliación de la declaración CONSORT referida a los ensayos clínicos aleatorizados comunitarios, con hincapié en características especiales.

- Urrutia G, Tort S, Bonfill X. Metaanálisis (QUORUM). *Medicina Clínica (Barcelona)* 2005;125:32-7.

El crecimiento en el número de revisiones sistemáticas y metaanálisis publicados en los últimos años ha subrayado la necesidad de elaborar normas para su publicación, a fin de facilitar su interpretación y su utilización. En 1996 tuvo lugar la Conferencia sobre Calidad de Elaboración de los Informes de los Metaanálisis cuyo resultado fue la declaración QUORUM, que consiste en una lista de comprobación y un diagrama de flujo. La lista de comprobación consta de 18 puntos a tener en cuenta por los autores para proporcionar la información esencial a los lectores sobre los métodos y los resultados del metaanálisis. Por su parte, el diagrama de flujo de ensayos clínicos aleatorizados (ECA) permite proveer información sobre el número de ECA identificados, incluidos y excluidos en el metaanálisis, así como los motivos para su exclusión. Ambos instrumentos favorecen la estandarización de estas publicaciones con el fin de que sean rigurosas, útiles y fiables.

- Torres F, Calvo G, Pontes C. Recomendaciones metodológicas de las agencias reguladoras. *Medicina Clínica (Barcelona)* 2005;125:72-6.

Las autoridades sanitarias, mediante las agencias de medicamentos, determinan la idoneidad de los nuevos tratamientos para su uso en la población general en términos de beneficio y riesgo, y regulan su comercialización y condiciones de utilización según criterios estrictos de calidad, seguridad y eficacia. Para aplicar el principio de transparencia, las agencias hacen públicos los requisitos que después se exigirán, en forma de documentos guía, fácilmente disponibles en internet. Todas estas guías incorporan de uno u otro modo unas recomendaciones básicas: a) metodología adecuada al objetivo y especificada en detalle a priori; b) trazabilidad; c) comprobación de la adecuación de los métodos usados; d) justificación de cualquier desviación del plan inicial, y e) demostración de la robustez de los resultados en distintos escenarios. Las directrices reguladoras difieren de otras referencias metodológicas en un énfasis sobre los aspectos prácticos del diseño y la conducción de los estudios, los principios metodológicos aceptables y los sistemas de control de calidad de la investigación. Si bien estas exigencias pueden no ser de aplicación estricta a algunos tipos de investigación, las guías están fácilmente disponibles y son una buena referencia a considerar para la autoría, revisión y edición de ensayos clínicos. El objetivo de este artículo es revisar algunas de estas directrices que pueden ser de especial utilidad.

gestión

- Breckenridge A, Woods K. Medicines regulation and the pharmaceutical industry. *British Medical Journal* 2005;331:834-6.

Un sistema regulador de medicamentos debería proporcionar un acceso efectivo y puntual a los medicamentos que necesitan los pacientes, proteger su seguridad y promocionar la investigación de nuevas opciones terapéuticas. Los pacientes, la comunidad médica, los gobiernos y la industria farmacéutica comparten un interés común que consiste en asegurar un sistema eficiente, transparente y robusto; y basan sus decisiones en la evidencia científica. La agencia reguladora británica, y en general, los organismos oficiales, necesitan trabajar conjuntamente con la industria farmacéutica; pero desafortunadamente muchas veces los intereses no coinciden. Interesante reflexión.

- Bryant J, Powell J. Payment to healthcare professionals for patient recruitment to trials: a systematic review. *British Medical Journal* 2005;331:1377-8.

Muchos ensayos clínicos fracasan a la hora de conseguir reclutar el número de participantes previsto en su diseño; y ello tiene implicaciones en la validez de los resultados. La investigación de financiación privada suele proporcionar incentivos de tipo económico para aumentar el reclutamiento de pacientes; sin embargo, esta práctica es menos frecuente en la investigación pública. Los datos sobre la efectividad del pago a profesionales sanitarios para la inclusión de pacientes en los ensayos clínicos no están bien establecidos.

- Zarin DA, Tse T, Ide NC. Trial registration at ClinicalTrials.gov between May and October 2005. *The New England Journal of Medicine* 2005;353:2779-87.

ANTECEDENTES: El registro de ensayos clínicos permite a personas interesadas obtener información sobre ensayos en curso y finalizados, pero existen pocos datos que indiquen la calidad de la información aportada durante el proceso de registro. Utilizamos la información de la base de datos abierta al público ClinicalTrials.gov para describir patrones de registro de ensayos antes y después de la puesta en práctica por parte de los directores de revistas médicas de una nueva política que exige el registro como requisito para la publicación.

MÉTODOS: Se revisaron los archivos de ClinicalTrials.gov para determinar patrones a la hora de rellenar los campos de datos sobre el “Nombre de la intervención” y el “Criterio principal de valoración” en los ensayos registrados el 20 de mayo y el 11 de octubre de 2005 y de los ensayos registrados durante el intervalo transcurrido entre esas dos fechas, ambas incluidas.

RESULTADOS: Durante el intervalo estudiado, el número de registros en ClinicalTrials.gov aumentó en un 73%, de 13.153 a 22.714. El porcentaje de ensayos intervencionistas registrados por la industria en los que se produjeron introducciones de datos no específicos en el campo Nombre de la intervención (atribuibles a cuatro laboratorios farmacéuticos) disminuyó del 10% al 2%; todos los demás archivos de la industria o de otros sectores contenían datos específicos en este campo. De los 2.670 estudios registrados por la industria entre las dos fechas, el 76% aportaban información en el campo para el Criterio principal de valoración, si bien los datos introducidos variaban en gran medida en cuanto a su grado de especificidad. En el restante 24% de los registros, este campo estaba en blanco.

CONCLUSIONES: Durante el verano de 2005 se produjo un gran aumento en el número de registros de ensayos clínicos. En general, los datos de los archivos estaban más completos en octubre que en mayo, pero todavía se puede mejorar considerablemente.

bioética

- Ribas-Ribas S. Estudio observacional sobre los comités de ética asistencial en Cataluña: el estudio CEA-CAT (1). Estructura y funcionamiento. *Medicina Clínica (Barcelona)* 2006;126:60-6.

Estudio observacional transversal y descriptivo que pretende: a) conocer la estructura y el funcionamiento de los comités de ética asistencial (CEA) en Catalunya, y b) someterlos a una autoevaluación. Para la recogida de datos se utilizaron dos cuestionarios: uno dirigido a los CEA (a) y otro a los miembros de los CEA (b). 25 (65%) de los 38 CEA acreditados en Cataluña en junio de 2003 participaron en el estudio. Los resultados del cuestionario (a) indican que existe una gran centralización de los CEA en la provincia de Barcelona, el 54% son de ámbito multicéntrico, y la mayoría pertenecen a centros sanitarios concertados (sólo un 27% en centros públicos). La media de los miembros de los CEA es 15, con una mayor representación de médicos y personal de enfermería. De las 378 personas que formaban los 25 CEA, 157 (42%) respondieron el cuestionario (b) de manera válida: el 88% de los miembros ha recibido algún tipo de formación en bioética, siendo mayor el porcentaje en los CEA de ámbito multicéntrico respecto a los locales. En cuanto a la dedicación a cada una de las funciones del CEA, un 82% de los miembros invierte el tiempo en formación, un 71% a la revisión de casos y un 66% a la elaboración de documentos. En los últimos 3 años, los CEA han atendido un total de 282 casos, de los cuales 233 (83%) han planteado conflictos éticos clínico-asistenciales, un 16% conflictos organizativos y de gestión sanitaria y un 1% de proyectos de investigación. Los temas de riesgo ético más tratados han sido los relacionados con el consentimiento informado y la autonomía del paciente.

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

noticias

Celebración de la Jornada “Del Ensayo Clínico al precio del Medicamento”

El próximo día 7 de marzo se celebrará en Madrid, en el Pabellón Docente del Hospital Clínico San Carlos, la Jornada titulada “Del Ensayo Clínico al precio del Medicamento”, organizada por FUINSA.

La Jornada se dividirá en dos mesas redondas: 1) Papel de la Investigación Clínica en el diseño de la Política Farmacéutica y 2) Ensayos Clínicos y evaluación económica, en las que participarán representantes de las autoridades sanitarias central y autonómicas, representantes de la industria farmacéutica, farmacólogos clínicos y Universidad.

La asistencia es gratuita, previa inscripción.

Acceso directo al programa. ([programa.pdf](#))

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*.

Moderadora: Mónica Saldaña

monicasaldanavalderas@yahoo.es

próximo número

n° 40
marzo de 2006
